

2023

ИЮЛЬ – АВГУСТ
JULY – AUGUST

Том 22, № 4

Vol. 22, No 4

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»)

**Мукозальные вакцины
против бактериальных и вирусных патогенов**

4

**Эпидемиологические особенности гнойного
бактериального менингита в Российской
Федерации на современном этапе**

67

**Десятилетний опыт применения 13 валентной
конъюгированной полисахаридной
пневмококковой вакцины в Российской
Федерации**

106

12+

www.epidemvac.ru

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

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

EXECUTIVE SECRETARY: Alla Ya. Mindlina, Dr. Sci. (Med.), 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

Мукозальные вакцины против бактериальных и вирусных патогенов (обзор проблем при создании рекомбинантной пробиотической мукозальной вакцины)
 А. Н. Суворов, Т. А. Крамская, Т. В. Гупалова, Ю. А. Дешева, Г. Ф. Леонтьева 4

Оригинальные статьи

Определение специфической активности дифтерийного анатоксина в комбинированных вакцинах методом кожно-некротических проб
 Е. И. Комаровская, О. В. Перельгина 12

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг возбудителей природно-очаговых инфекций в Ставропольском крае в 2016–2021 годах
 Е. В. Чекрыгина, А. С. Волынкина, О. А. Зайцева, Я. В. Лисицкая, И. В. Тищенко, О. А. Гусарева, Д. В. Ростовцева, Е. И. Василенко, Н. О. Ткаченко, О. В. Васильева, К. А. Пурмак, Н. И. Соломашенко, А. Н. Куличенко 24

Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями
 С. М. Харит, Ю. Е. Константинова, О. В. Голева, А. А. Рулева, К. К. Тихомирова, О. В. Иозефович, И. В. Фридман 35

Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом
 Т. С. Скачкова, Е. В. Князева, Е. Н. Головешкина, Т. В. Тронза, Е. И. Кондратьева, А. Ю. Воронкова, В. Г. Акимкин 44

Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре
 А. В. Устюжанин, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, А. А. Маханёк 49

Вакцинация медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии снижает риск и тяжесть COVID-19 у привитых
 М. П. Костинов, Н. Ю. Настаева, А. Е. Власенко, А. М. Костинова, К. В. Машилов, Е. Г. Симонова 56

Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе
 М. А. Королева, М. И. Грицай, Н. С. Чурилова, И. С. Королева 67

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Практические аспекты реализации скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения
 О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Т. Н. Романюк, А. Н. Герасимов, Е. М. Воронин, В. Г. Акимкин 75

Разработка набора реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией
 О. Н. Жигалева, С. Г. Марданлы, Т. Ю. Гашенко, И. И. Ермолаев 86

Организация массовой вакцинопрофилактики в условиях современного мегаполиса
 А. В. Старшинин, Т. Н. Елагина, Ю. Б. Новикова, Г. А. Грибановская, Н. Н. Камынина, О. И. Нечаев 95

Обзор

Десятилетний опыт применения 13 валентной конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации
 Н. И. Брико, В. А. Коршунов, Ю. В. Лобзин, Л. С. Намазова-Баранова, А. В. Рудакова, Е. Г. Симонова 106

Особенности системного подхода к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации и за рубежом
 М. А. Давыдова, Г. Д. Брюханова, В. Н. Городин 140

Древнее происхождение вируса иммунодефицита человека
 В. П. Сергиев 149

Юбилей

Владимир Петрович Сергиев 153

Николай Иванович Брико 155

Федеральному бюджетному учреждению науки «Центральный Научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – 60 лет 159

Информация НАСКИ

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты – 25–27 октября 2023 г. 158

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

- Mucosal Vaccines against Bacterial and Viral Pathogens
AN Suvorov, TA Kramskaya, TV Gupalova,
YuA Desheva, GF Leontieva 4

Original Articles

- Assay of Diphtheria Vaccine Potency by Intradermal Challenge Test
EI Komarovskaya, OV Perelygyna 12

- Molecular Surveillance of Natural Focal Diseases Causative Agents in the Stavropol Territory in 2016–2021

- EV Chekrygina, AS Volynkina, OA Zaitseva, YV Lisitskaya, IV Tishchenko, OA Gnusareva, DV Rostovtseva, EI Vasilenko, NO Tkachenko, OV Vasilyeva, KA Purmak, NI Solomachenko, AN Kulichenko 24

- Preservation of Antibodies to Vaccine-Controlled Infections in Children WITH Oncological Diseases
SM Kharit, YuE Konstantinova, OV Goleva, AA Ruleva, KK Tikhomirova, OV Iozefovich, IV Fridman 35

- The Prevalence of Genetic Determinants of Antibiotic Resistance, which are of Particular Epidemiological Consequences, in the Microbiota of the Oropharyngeal Swabs in Patients with Cystic Fibrosis
TS Skachkova, EV Kniazeva, EN Goloveshkina, TV Tronza, EI Kondratyeva, AY Voronkova, VG Akimkin 44

- Genetic determinants of antibiotic resistance in enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center
AV Ustyuzhanin, GN Chistyakova, II Remizova, AA Makhanyok 49

- Influenza and Pneumococcal Vaccination of Healthcare Workers during a Pandemic Reduces the Risk and Severity of COVID-19 in Vaccinated
MP Kostinov, NYu Nastaeva, AE Vlasenko, AM Kostinova, KV Mashilov, EG Simonova 56

- Epidemiological Features of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation at the Present Stage
MA Koroleva, MI Gritsay, NS Churilova, IS Koroleva 67

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Practical Aspects of the Implementation of Screening for the Detection of Malignant Neoplasms of the Cervix during the Medical Examination
OB Kuleshova, EA Domonova, TN Romanuk, AN Gerasimov, EM Voronin, VG Akimkin 75

- Development of a Reagent Kit for the Quantitative Determination of Hepatitis B Virus (HBV) DNA in Clinical Material by PCR with Hybridization-Fluorescence Detection
ON Zhigaleva, SG Mardanly, TYu Gashenko, II Ermolaev 86

- Organization of Mass Vaccine Prevention in the Conditions of a Modern Megapolis
AV Starshinin, TN Elagina, YuB Novikova, GA Gribanovskaya, NN Kamynina, OI Nechaev 95

Review

- A Decade of Experience in the use of 13-Valent Conjugated Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Russian Federation
NI Briko, VA Korshunov, JuV Lobzin, LS Namazova-Baranova, AV Rudakova, EG Simonova 128

- Features of a Systematic Approach to the Prevention of Healthcare-Associated Infections in the Russian Federation and abroad
MA Davydova, GD Bryukhanova, VN Gorodin 140

- The Ancient Origin of HIV
VP Sergiev 149

Anniversary

- V. Sergiev – 80 153
N. Briko – 70 155
Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing – 60 159

NASC Information

- All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation Current issues of prevention infectious and non-infectious diseases: epidemiological, organizationa and hygienic aspects – October 25–27, 2023 158

Information for Authors:

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

Мукозальные вакцины против бактериальных и вирусных патогенов (обзор проблем при создании рекомбинантной пробиотической мукозальной вакцины)

А. Н. Суворов*, Т. А. Крамская, Т. В. Гупалова, Ю. А. Дешева, Г. Ф. Леонтьева

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Резюме

Слизистые оболочки человеческого организма играют важнейшую роль в развитии, поддержании и регуляции барьерных функций и иммунного гомеостаза, являясь неотъемлемой составляющей общей системы иммунитета. Мукозальные вакцины запускают иммунные процессы в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками организма. Важной задачей мукозальной иммунизации является выбор вектора доставки антигена, который может обеспечить эффективность вакцинации. Авторы статьи на протяжении многих лет исследуют пробиотические свойства энтерококков. В качестве вектора доставки вакцинных антигенов используется безопасный и полезный для организма штамм пробиотика *Enterococcus faecium* L3. Первоначально в геном пробиотического штамма *E. faecium* L3 был успешно введен ген, кодирующий белок Bac, – фактор патогенности стрептококков группы В (*Streptococcus agalactiae*). Было установлено, что при интравагинальном, пероральном и интраназальном способах мукозальной иммунизации пробиотиком L3-Bac+, экспрессирующим антигенные детерминанты патогенных стрептококков, у лабораторных животных формируется защита от бактериальной инфекции. Впоследствии комбинантные технологии были усовершенствованы, и разработан универсальный способ включения участка гена интереса в структуру гена основного белка пилей *E. faecium* L3. К настоящему времени на базе данной технологии были получены и протестированы кандидатные вакцины против возбудителей различных инфекций: *Streptococcus pneumoniae*, вируса гриппа А, а после возникновения пандемии Covid-19 – кандидатные вакцины против SARS-Cov-2. В работе одновременно с представлением собственных данных обсуждаются проблемы применения рекомбинантных пробиотических бактерий в качестве вектора доставки вакцинных антигенов.

Ключевые слова: мукозальные вакцины, рекомбинантные штаммы, пробиотики, *E. faecium* L3, бактериальные инфекции, вирусные инфекции, профилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Суворов А. Н., Крамская Т. А., Гупалова Т. В. и др. Мукозальные вакцины против бактериальных и вирусных патогенов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(4):4-11. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-4-11>

Mucosal Vaccines against Bacterial and Viral Pathogens

AN Suvorov, TA Kramskaya, TV Gupalova, YuA Desheva, GF Leontieva

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine», St-Petersburg

Abstract

The mucosal membranes of the human body play a crucial role in the development, maintenance, and regulation of barrier functions and immune homeostasis, representing an integral component of the overall immune system. Mucosal vaccines elicit immune processes in the lymphoid tissue associated with the mucosal membranes. A critical objective of mucosal immunization is the identification of an antigen delivery vector capable of ensuring optimal vaccine efficacy. The authors of this article have conducted extensive research on the probiotic properties of enterococci over an extended period. They employ a safe and beneficial probiotic strain, *Enterococcus faecium* L3, as a delivery vector for vaccine antigens. Initially, the gene encoding the pathogenicity factor Bac, derived from group B streptococci (*Streptococcus agalactiae*), was successfully integrated into the genome of the probiotic strain *E. faecium* L3. Intravaginal, oral, and intranasal mucosal immunization methods utilizing the L3-Bac+ probiotic, which expresses antigenic determinants of pathogenic streptococci, were found to confer protection against bacterial infection in laboratory animals. Subsequently, recombinant technologies were refined, leading to the development of a universal method for incorporating a region of interest from the gene into the structure of the major pili protein gene of *E. faecium* L3. Using this technology, candidate vaccines against various infections, including *Streptococcus pneumoniae*, influenza A virus, and SARS-CoV-2 following the onset of the Covid-

* Для переписки: Суворов Александр Николаевич, д. м. н., чл.-корр. РАН, руководитель отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. ак. Павлова, 12. +7(921) 934-28-12, alexander_suvorov1@hotmail.com. ©Суворов А. Н. и др.

** For correspondence: Suvorov Alexander N., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Microbiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "IEM", 12, ak. Pavlov str., St-Petersburg, 197376, Russia. +7(921) 934-28-12, alexander_suvorov1@hotmail.com. ©Suvorov AN, et al.

19 pandemic, have been obtained and tested. In this study, alongside the presentation of our own data, the challenges associated with utilizing recombinant probiotic bacteria as vectors for vaccine antigen delivery are discussed.

Keywords: mucosal vaccines, recombinant strains, probiotics, *E. faecium* L3, bacterial infections, viral infections, prevention
No conflict of interest to declare.

For citation: Suvorov AN**, Kramskaya TA, Gupalova TV, et al. Mucosal vaccines against bacterial and viral pathogens. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):4-11 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-4-11>

Вакцинная профилактика является одним из наиболее эффективных способов защиты от инфекционных заболеваний и их распространения [1]. Современные вакцинные препараты, входящие в Национальный календарь профилактических прививок, преимущественно представляют собой ослабленные или инактивированные патогены (бактериальные или вирусные), измененные токсины, комплексы рекомбинантных белков, очищенные субъединичные структуры патогенов. Введение вакцинных антигенов в организм осуществляется практически всегда инъекционным путем, причём в состав вакцины входят дополнительные вещества с адъювантными или стабилизирующими свойствами.

Ключевым индикатором эффективного иммунного ответа на вакцинацию служит высокий уровень специфических иммуноглобулинов в крови [3–5]. Такой подход с некоторыми вариациями успешно используется при оценке вакцин во всех странах мира.

Общепринятый парентеральный путь вакцинации стимулирует преимущественно системный иммунный ответ. Введенный подкожно или внутримышечно вакцинный антиген инициирует воспалительную реакцию в месте укола, быстро всасывается, попадает в кровь и прямо взаимодействует с иммунными клетками, что обеспечивает развитие системной реакции. Для усиления адаптивного иммунного ответа и формирования иммунологической памяти в состав вакцинных препаратов специально добавляют адъюванты, относительно безопасные для человеческого организма [6]. Успешная, с точки зрения целей вакцинации, системная иммунная реакция может сопровождаться появлением сопутствующих осложнений, связанных с развитием естественной скоординированной реакции организма на энергичное проникновение чужеродных факторов. Системный иммунный ответ, необходимый для борьбы с инфекцией и формирования иммунологической памяти, в некоторых случаях может вызывать такие неблагоприятные последствия, как температурная реакция, шок, нарушения в работе сердечно-сосудистой системы или другие серьёзные осложнения, когда может потребоваться медицинское вмешательство с применением противовоспалительных или иммуномодулирующих препаратов [7–9].

Роль первой преграды на пути подавляющего большинства патогенных микроорганизмов играет

слизистая оболочка, состояние которой определяет возможность инициации инфекционного процесса [10]. Иммунная система слизистых оболочек организма играет огромную роль в развитии, поддержании и регуляции иммунного гомеостаза, являясь важной составляющей многокомпонентной системы иммунитета. Показано, что отделы слизистой оболочки разных систем организма тесно взаимодействуют между собой. Особенно тесно такая взаимосвязь осуществляется между пищеварительным и респираторным трактами. Показано, что после нанесения вакцинного препарата на слизистую оболочку определенного органа иммунные реакции возникают на слизистых оболочках других органов [11].

В арсенале современных профилактических средств имеется ряд лицензированных вакцинных препаратов, вводимых на слизистые оболочки, то есть неинъекционным способом. В настоящее время зарегистрировано девять мукозальных вакцин (против холеры, тифа, полиомиелита, ротавируса, гриппа, аденовируса), которые, за исключением назальной гриппозной вакцины, предполагают пероральный путь введения [12].

При пероральном пути вакцинации происходит стимуляция как местного, так и системного иммунного ответа. Пероральные вакцины вводятся неинвазивно, что является несомненным преимуществом и делает их особенно подходящими для крупномасштабных кампаний по иммунизации, особенно в районах с ограниченными ресурсами, где доступ к медицинским работникам и стерильному инъекционному инструментарию может быть ограничен. Пероральные вакцины могут быть стабильными при комнатной температуре или в холодильнике, что упрощает их хранение и распределение. Устранение необходимости в инъекционных иглах снижает риск травм и инфекций, передающихся через кровь.

Чужеродные, в том числе вакцинные, антигены проходят путь от ротовой полости до просвета кишечника, постепенно проникая через эпителиальный барьер слизистой оболочки к лимфоидной ткани с помощью дендритных клеток и макрофагов, а в кишечнике преимущественно посредством специализированных эпителиальных М-клеток [13]. После прохождения эпителиального барьера антигены встречаются с компактно расположенными специализированными клетками иммунной системы (дендритными клетками, макрофагами, Т-лимфоцитами разных классов и В-лимфоцитами).

Лимфоидная ткань пищеварительного тракта организована в структуры Пейеровых бляшек, брыжеечных лимфатических узлов, лимфоидных фолликулов аппендикса, миндалин ротовой полости, в скопление лимфоидных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. Различные не структурированные в виде лимфоидной ткани иммунные клетки, включая лимфоциты и дендритные клетки, рассеяны по всему кишечнику [14].

Серьезным ограничением при создании эффективных пероральных вакцин является быстрое разрушение вакцинных антигенов под воздействием слюны, желудочного сока, желчи и кишечных ферментов. Это обстоятельство обусловило появление многочисленных экспериментальных разработок систем доставки вакцинных антигенов, включая нано- и микрочастицы [15].

Проблему эффективной доставки вакцинного антигена к иммунным клеткам кишечника можно решить путем использования пробиотических бактерий, устойчивых к воздействию указанных факторов. Безопасность многих пробиотиков хорошо исследована. Пробиотические микроорганизмы способны сохранять жизнеспособность после прохождения желудочного барьера, улучшают межэпителиальные связи слизистой оболочки ЖКТ, а также могут генерировать ряд поверхностных структур, усиливающих эффективность вакцинации. В качестве пробиотических векторов для вакцинации используются штаммы, в состав которых внесены генетические конструкции (обычно плазмидные), обеспечивающие экспрессию антигенов патогенных микроорганизмов [16–18]. Следует отметить, что преимущество плазмид, содержащих в своей структуре гены патогенов, состоит в вероятном увеличении дозы целевых генов за счет мультикопийности плазмидных векторов. Недостатком плазмидных конструкций является их невысокая стабильность в клетке бактерии.

В отделе молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ» более двадцати лет проводятся исследования роли пробиотических микроорганизмов в микроэкологии человека, а также разрабатываются разнообразные вакцинные препараты против бактериальных и вирусных инфекций.

Разработка вакцинных препаратов для профилактики инфекционных заболеваний первоначально шла в направлении создания рекомбинантных полипептидных вакцин.

Было показано, что поверхностные белки стрептококков группы В (СГВ) могут служить компонентами вакцины, эффективной против СГВ-инфекции [19]. Методами генной инженерии были созданы рекомбинантные конструкции, соответствующие иммуногенным участкам ряда стрептококковых поверхностных белков *S. pneumoniae* [20].

Рекомбинантные белки в качестве вакцинных препаратов оказались более эффективными при парентеральном введении лабораторным животным и в меньшей степени подходили для

мукозальной иммунизации, вероятно, в связи с быстрой элиминацией в результате протеолиза. Возникла необходимость поиска оригинальных способов аппликации вакцинных рекомбинантных белков. Было решено в качестве векторов для мукозальной иммунизации использовать безопасные и полезные для организма штаммы пробиотиков.

Вакцинные препараты с применением пробиотических векторов (преимущественно на основе лактобактерий) разрабатываются в мировой практике уже некоторое время и в лабораторных условиях доказали свою эффективность [21]. Чаще всего для введения вакцинных генов в пробиотическую бактерию используются автономно реплицирующиеся плазмиды. Именно это обстоятельство является определенным ограничением для универсального применения этого подхода при конструировании рекомбинантных пробиотических мукозальных вакцин. Плазмидные конструкции при всем удобстве генетического манипулирования имеют ряд недостатков, связанных с трудностью определения дозы гена и степени стабильности вакцинных штаммов. Для преодоления указанных ограничений нами была использована технология инсерционного мутагенеза, позволяющая вводить гены интереса непосредственно в бактериальную хромосому.

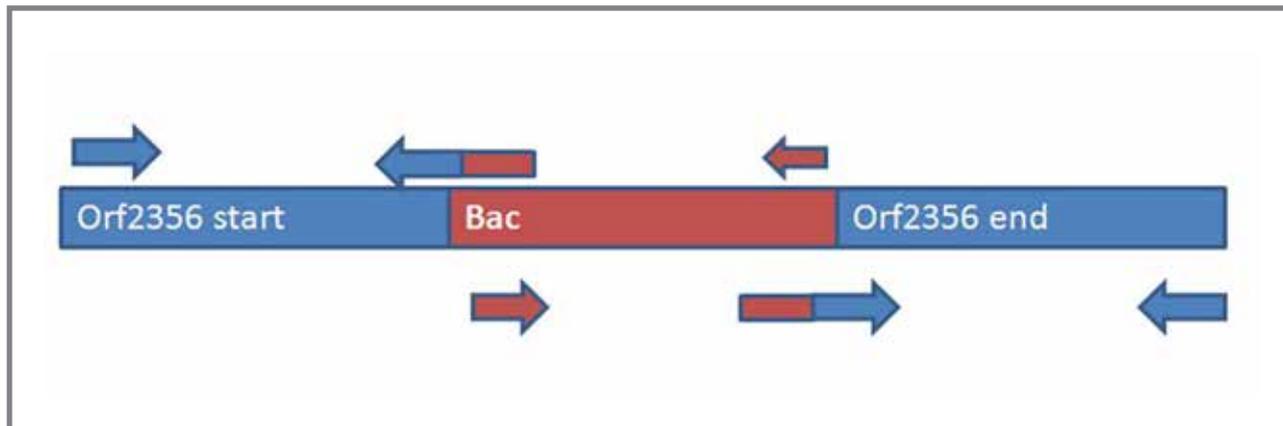
Первая полученная на основании этого подхода конструкция представляла собой вакцинный штамм пробиотика, специфичный в отношении белка Вас-фактора патогенности *S. agalactiae* (СГВ).

В качестве бактерии-реципиента был использован хорошо изученный пробиотический штамм *Enterococcus faecium* L3, обладающий целым рядом уникальных свойств. Штамм *E. faecium* L3 обладает выраженной антагонистической активностью в отношении целого ряда патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий, способностью восстанавливать микробиоценоз кишечника на фоне воздействия антибиотиков на организм хозяина [22].

Геном штамма *E. faecium* L3 был нами просеквенирован, а генетическая карта бактериальной хромосомы была проанализирована с целью получения данных генетического кодирования его поверхностных белков и антимикробных пептидов [23]. Для создания первого авторского рекомбинантного штамма пробиотика со стабильной вставкой участка гена *bas*, кодирующего белок Вас, отвечающий за неиммунное связывание иммуноглобулинов класса А, был определен ген пробиотического штамма, пригодный для встройки вакцинного гена.

По результатам биоинформационного анализа в геноме был выбран участок кодирования поверхностного белка *orf2356* с предполагаемой функцией адгезина. Данный белок обладает участком с консервативной последовательностью LPxTG, ответственной за «пришивание» С-терминальной области белка к структуре пептидогликана бактерии

Рисунок 1. Генетическая конструкция для встройки гена *Vac* в область кодирования гена *orf2356*. Стрелками обозначены ДНК-праймеры, использованные для получения химерной генетической конструкции
Figure 1. Scheme of insertion of the *Vac* gene into the coding region of the *orf2356* gene. Arrows indicate the DNA primers used to obtain the chimeric genetic construct



Примечание: *Orf* – открытая рамка считывания ДНК, *Vac* – ген, кодирующий бета С-белок стрептококков.
 Note: *Orf* is an open reading frame of DNA, *Vac* is a gene encoding beta C-protein of streptococci.

[24], что указывает на его поверхностную локализацию.

Задача была решена путём замены центрального участка кодирования *orf2356* участком гена стрептококкового белка *Vac* при сохранении открытой рамки считывания. В результате проведенных манипуляций в геном пробиотического штамма *E. faecium* L3 был успешно введён участок гена, кодирующего фактор патогенности стрептококков группы В – белок *Vac* (рис. 1).

Рекомбинантный штамм пробиотика получил наименование *E. faecium* L3 *Vac*+. При дальнейшем исследовании его иммуногенных и протективных свойств на модели экспериментальных мышей был сделан вывод о том, что при различных способах мукозальной иммунизации пробиотиком, экспрессирующим антигенные детерминанты патогенного стрептококка, удаётся достигнуть успешной защиты от гомологичного варианта СГВ [25].

Иммуногенные свойства вакцинного штамма *E. faecium* L3-*Vac* были исследованы при трёх способах введения – вагинальном, интраназальном и пероральном. Все три способа мукозальной вакцинации модифицированным пробиотиком стимулировали местный секреторный и системный специфический гуморальный иммунные ответы. У мышей, получавших *E. faecium* L3-*Vac*+, в крови, вагинальных, назальных и оральных смывах обнаруживали прирост *Vac*-специфических антител (IgA и IgG) в процессе иммунизации, что свидетельствовало о развитии реакций местного и системного иммунных ответов. Для оценки протективной эффективности сформированного иммунного ответа проводили сравнение устойчивости контрольных и вакцинированных мышей к интравагинальному, внутрибрюшному или интраназальному инфицированию штаммом Н36 (1bc) СГВ, несущим в своем геноме ген белка *Vac*. Заражение животных проводили примерно через 10–14 дней после

окончания курса вакцинации. Критерием оценки служила скорость очищения животных от бактерий. Установлено, что у иммунных животных выведение возбудителя из организма происходило быстрее, чем у неиммунных мышей (рис. 2).

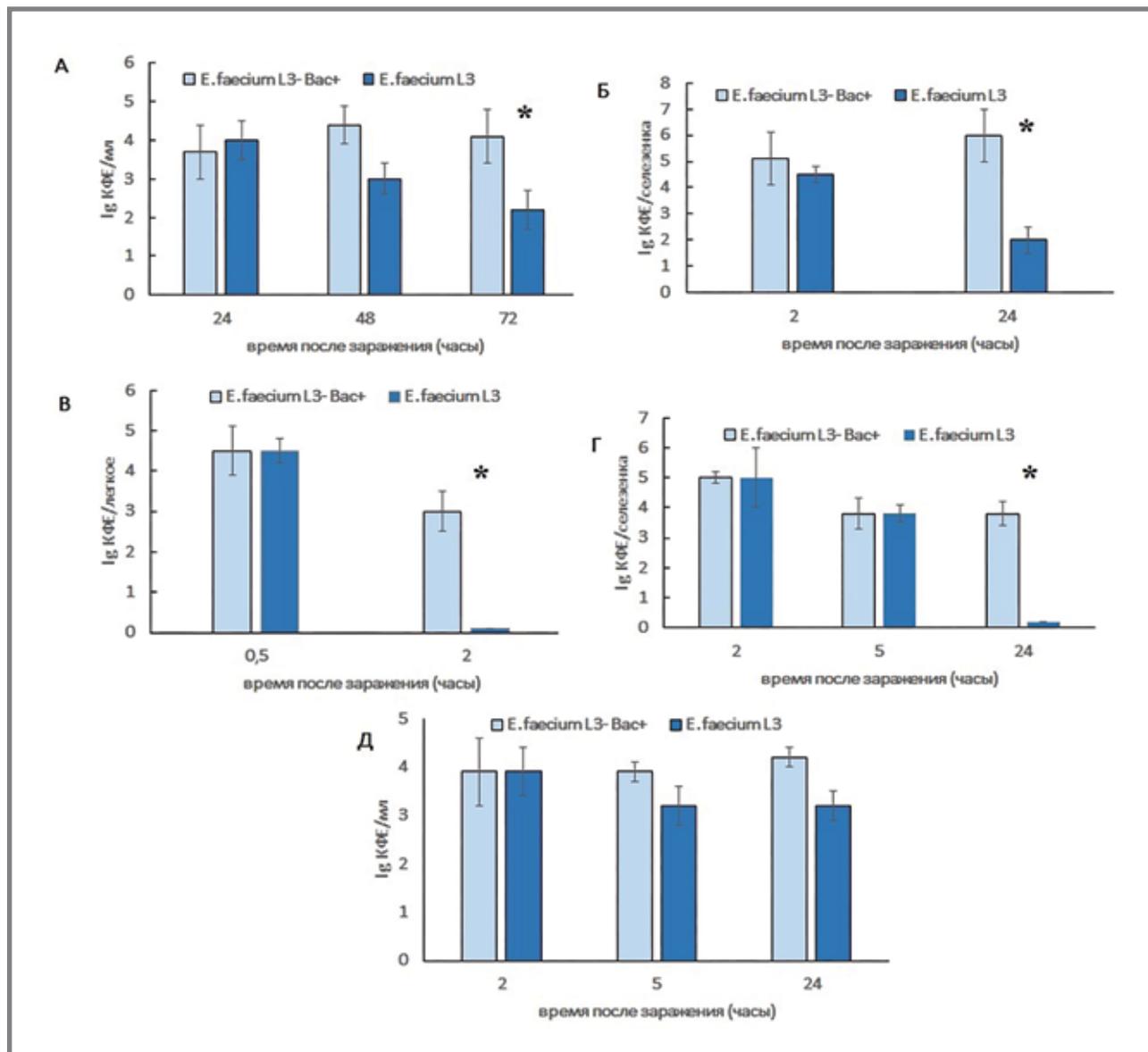
У животных, вагинально иммунизированных живой пробиотической вакциной, наблюдалось ускоренное, по сравнению с контролем, снижение концентрации СГВ в вагинальных смывах через 72 часа после вагинального заражения (рис. 2 А).

После пероральной вакцинации уже через 24 часа после внутрибрюшного заражения зарегистрировано значительное очищение иммунных мышей от СГВ, тогда как в селезёнке контрольных мышей наблюдался прирост бактерий (рис. 2 Б).

Закономерность ускоренного очищения от возбудителя при трёх вариантах заражения СГВ наблюдалась у мышей, иммунизированных интраназально. Через 2 часа после интраназального (рис. 2 В) и 24 часа после внутрибрюшного (рис. 2. Г) заражения в лёгких и селезёнках иммунных мышей стрептококк отсутствовал, тогда как из тканей контрольных животных в течение 24 часов его выделяли в значительных количествах. После интравагинального заражения в смывах вагинальной полости иммунных мышей через 5 и 24 часа также обнаруживали достоверно меньшее количество СГВ по сравнению с контролем (рис. 2 Д).

Полученные результаты позволили заключить, что использованный способ генетической модификации пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 обеспечивал экспрессию белка СГВ штаммом энтерококка, причем рекомбинантный белок вызывал индукцию специфического иммунного ответа, способного ограничивать развитие СГВ-инфекции у мышей. Данное исследование иллюстрировало успешный пример создания живой вакцины для профилактики СГВ-инфекций.

Рисунок 2. Оценка СГВ инфекции на различных стадиях инфекционного процесса у мышей, вакцинированных вагинально, перорально и интраназально живой мукозальной пробиотической вакциной *E. faecium* L3-Bac+
Figure 2. Evaluation of different stages of GBS infection in mice vaccinated vaginally, orally, and intranasally with live mucosal probiotic vaccine *E. faecium* L3-Bac+

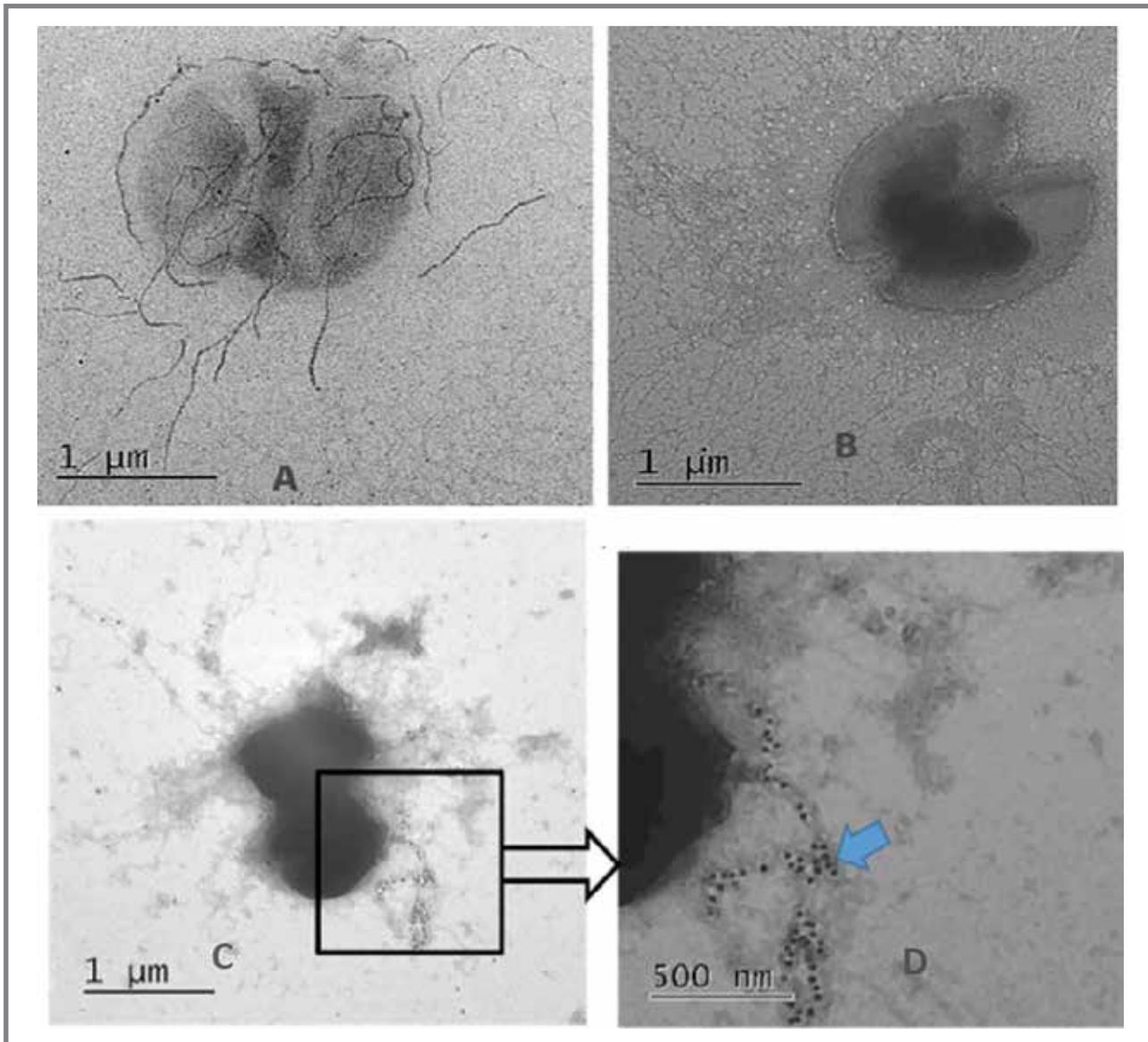


Примечание: (А) Мыши Balb/c вакцинированы вагинально в 1, 2, 3, 4 и 5 дни эксперимента путем введения *E. faecium* L3-Bac+ в вагинальную полость в дозе 2×10^7 КФЕ/мышь. Через 14 дней после последней вакцинации мышей заражали вагинально СГВ штамм H36 (1bc) в дозе 109 КФЕ / мышь. Анализировали концентрацию СГВ в вагинальных смывах через 24, 48 и 72 часа от начала инфекции. (Б) Мыши Balb/c вакцинированы перорально в 1, 2, 3, 6, 7, 22, 23 и 24 день эксперимента путем введения *E. faecium* L3-Bac+ в питьевую воду. Расчетная доза вакцинации 2×10^8 КФЕ/мышь. Через 14 дней после последней вакцинации мышей заражали внутрибрюшинно СГВ штамм H36 (1bc) в дозе 5×10^6 КФЕ/мышь. Анализировали содержание СГВ в селезенке через 2 и 24 часа от начала инфекции.

(В–Д) Мыши Balb/c вакцинированы интраназально в 1, 2, 21, 22, 42 и 43 день эксперимента путем введения *E. faecium* L3-Bac+ в дозе $1,5 \times 10^8$ КФЕ / мышь. Через 10 дней после последней вакцинации мышей заражали интраназально (В), внутрибрюшинно (Г) и вагинально (Д) СГВ штамм H36 (1bc) в дозе $1,5 \times 10^8$ КФЕ / мышь, 5×10^6 КФЕ/мышь и 10^9 КФЕ / мышь, соответственно. Анализировали содержание СГВ в легких, селезенке и вагинальных смывах. В качестве контроля использованы мыши, получавшие исходный вариант *E. faecium* L3 по аналогичной для каждой постановки схеме. Каждая точка на диаграммах представляет собой среднее значение из 10 измерений. Данные обрабатывали с помощью программы Statistica версии 8.0. (СтатСофт, США). Средние значения и стандартные ошибки средних были рассчитаны для представления количества бактерий. Тест ANOVA использовался для сравнения двух независимых групп. * $p < 0,05$ – уровень статистической значимости выявленных различий.

Note: (A) Balb/c mice were vaccinated vaginally on days 1, 2, 3, 4 and 5 of the experiment by injecting *E. faecium* L3-Bac+ into the vaginal cavity at a dose of 2×10^7 CFU/mouse. On day 14 after the end of vaccination, mice were infected vaginally with GBS strain H36 (1bc) at a dose of 109 CFU/mouse. The concentration of GBS in vaginal washings was analyzed at 24, 48 and 72 hours from the onset of infection. (B) Balb/c mice were vaccinated orally on days 1, 2, 3, 6, 7, 22, 23 and 24 of the experiment by introducing *E. faecium* L3-Bac+ into the drinking water. Estimated vaccination dose 2×10^8 CFU/mouse. On day 14 after the end of vaccination, mice were challenged intraperitoneally with GBS strain H36 (1bc) at a dose of 5×10^6 CFU/mouse. The GBS content in the spleen was analyzed 2 and 24 hours after the onset of infection. V-D Balb/c mice were vaccinated intranasally on days 1, 2, 21, 22, 42 and 43 of the experiment by injecting *E. faecium* L3-Bac+ at a dose of 1.5×10^8 CFU/mouse. On day 10 after the end of vaccination, mice were infected intranasally (B), intraperitoneally (Г) and vaginally (D) with GBS strain H36 (1bc) at a dose of 1.5×10^8 CFU/mouse, 5×10^6 CFU/mouse and 109 CFU/mouse, respectively. The load of GBS in the lungs, spleen and vaginal lavages was assessed. Mice treated with the original version of *E. faecium* L3 according to the same scheme for each setting were used as controls. Each point in the charts represents the average of 10 measurements. Data was processed using Statistica software, version 8.0. (StatSoft, USA). Means and standard errors of the means were calculated to represent bacterial number. ANOVA test was used to compare two independent groups. The p -value(s) <0.05 were considered to be statistically significant.

Рисунок 3. Иммуноэлектронная микроскопия структуры пилей вакцинных штаммов *E. faecium* L3, экспрессирующих вирусные белки
Figure 3. Immunoelectron microscopy of pilus structures in *E. faecium* L3 vaccine strains expressing viral proteins



Примечание: (A) *E. faecium* L3, экспрессирующий шиповидный белок S коронавируса; (B) исходный *E. faecium* L3; (C-D) *E. faecium* L3, экспрессирующий NA вируса гриппа А. (A-C) - увеличение 60 000×; (D) увеличение в 90 000 раз. Образцы обрабатывали первичными антителами к вирусным белкам S или NA и далее вторичными козьими антителами против IgG человека, конъюгированными с золотом. Изображения на рисунке были представлены в оригинальных статьях: (A-B) Suvorov A, Gupalova T, Desheva Y, et al. Construction of the Enterococcal Strain Expressing Immunogenic Fragment of SARS-Cov-2 Virus. *Front Pharmacol.* 2022;12:807256. Published 2022 Jan 5. doi:10.3389/fphar.2021.807256. (C-D) Desheva Y, Leontieva G, Kramskaya T, et al. Developing a Live Probiotic Vaccine Based on the Enterococcus faecium L3 Strain Expressing Influenza Neuraminidase. *Microorganisms.* 2021;9(12):2446. Published 2021 Nov 27. doi:10.3390/microorganisms9122446

Note: (A) *E. faecium* L3 expressing the spike protein S of coronavirus; (B) wild-type *E. faecium* L3; (C-D) *E. faecium* L3 expressing the NA protein of influenza A virus. (A-C) – magnification of 60,000×; (D) – magnification of 90,000×. Samples were processed with primary antibodies against viral proteins S or NA, followed by secondary goat anti-human IgG antibodies conjugated with gold. The images in the figure were presented in the original articles: (A-B) Suvorov A, Gupalova T, Desheva Y, et al. Construction of the Enterococcal Strain Expressing Immunogenic Fragment of SARS-Cov-2 Virus. *Front Pharmacol.* 2022;12:807256. Published 2022 Jan 5. doi:10.3389/fphar.2021.807256. (C-D) Desheva Y, Leontieva G, Kramskaya T, et al. Developing a Live Probiotic Vaccine Based on the Enterococcus faecium L3 Strain Expressing Influenza Neuraminidase. *Microorganisms.* 2021;9(12):2446. Published 2021 Nov 27. doi:10.3390/microorganisms9122446

Для увеличения количества копий вакцинного белка, экспрессируемого пробиотической бактериальной клеткой, был разработан способ включения гена целевого белка в структуру одного из пилевых белков пробиотической бактерии *E. faecium* L3-белка EbrC.

Структурный белок пилей EbrC энтерококков образует полимерные цепи в координации с белками, кодируемыми ebr опероном. В результате

их взаимодействия осуществляется сборка, секреция и прикрепление к поверхности энтерококка длинных множественных нитей, отвечающих за адгезию, формирование биоплёнок и колонизацию, существенно отстоящих от клеточной стенки и легко доступных иммунной системе хозяина [26].

Результатом цикла исследований стала разработка технологической платформы для создания широкого круга живых вакцин разнообразной

специфичности на основе предложенного пробиотического штамма *E. faecium* L3. С помощью электронной иммуномикроскопии (рис. 3) было показано, что встроенные белки патогенных микроорганизмов локализуются на поверхности энтерококка в составе микрофибрилл-пилей [27,28]. Это доказывает, что основной белок пилей, модифицированный чужеродным белком, процессируется в энтерококке и выводится на поверхность бактерии.

К настоящему времени на основе данной технологии были разработаны и протестированы кандидатные вакцины против возбудителей различных инфекций: *Streptococcus pneumoniae* [29], вируса гриппа А [27,30], а после возникновения пандемии Covid-19 – кандидатные вакцины против SARS-Cov-2 [28].

Исследование всех сконструированных с помощью авторского метода пробиотических вакцинных препаратов показало, что встроенные в геном *E. faecium* L3 фрагменты генов патогенных бактерий и вирусов способны обеспечивать формирование специфического системного и секреторного иммунного ответов после перорального введения экспериментальным животным. Вакцинированные животные приобретают повышенную устойчивость к инфицированию гомологичным возбудителем по сравнению с невакцинированным контролем.

Несмотря на то, что пандемия SARS-CoV-2 объявлена завершённой, остаются многочисленные медицинские проблемы, связанные с её последствиями. Переведённый в разряд возбудителей сезонных инфекций, коронавирус не потерял своей опасности для населения. Проблема сохранения коллективного иммунитета в условиях генетической изменчивости вируса неизбежно потребует своего решения [31]. В настоящее время подготовленный пробиотический рекомбинантный вакцинный кандидат, обеспечивший эффективную защиту против SARS-Cov-2, готовится для представления в Минздрав России целью получения разрешения на проведение клинических испытаний. Однако нашедшая экспериментальное подтверждение идея использования рекомбинантных пробиотических живых вакцин может столкнуться с рядом проблем при переходе к её практической реализации. Возможные сложности могут возникнуть при оценке иммуногенности на этапе доклинических и клинических испытаний. Живые пробиотические вакцины при пероральном введении доставляют экспрессированные на их поверхности вакцинные антигены на поверхность слизистой оболочки кишечника. Специфический адаптивный иммунный ответ, индуцированный на слизистых оболочках, включает выработку антител (преимущественно IgA, а также IgG), активацию Т-клеток и образование

иммунных клеток памяти [32]. Преимущественный IgA ответ и менее яркая системная специфическая реакция с умеренным уровнем специфических IgG в сыворотке крови не согласуется с общепринятой системой оценки иммуногенности вакцин при доклинической оценке и в процессе проведения клинических испытаний. Разработка и использование адекватных критериев оценки эффективности мукозальных пробиотических вакцин потребует понимания и учёта особенностей индукции специфического иммунного ответа при доставке антигена через слизистую оболочку.

Одной из ключевых проблем введения в практику живых рекомбинантных пробиотических вакцин является вопрос безопасности. Живые вакцины на основе генетически модифицированных организмов (ГМО) традиционно вызывают опасения. Потребуется всесторонняя оценка безопасности, чтобы гарантировать отсутствие риска для здоровья человека, включая потенциальные неблагоприятные эффекты, непреднамеренные последствия генетических модификаций или неконтролируемое размножение в организме хозяина.

Как следствие, процесс утверждения живых вакцин регулирующими органами может быть сложным, занимать много времени и потребовать особого рассмотрения и регулирования. При этом в период внедрения вакцины в практику критически важно сформировать адекватное общественное мнение путем предоставления обоснованной четкой информации о безопасности, преимуществах препарата, основанных на отсутствии необходимости в инъекциях и обеспечивать холодовую цепь.

При переходе к клиническим испытаниям и практическому использованию могут возникать проблемы стоимости производства. Расширение производства рекомбинантных пробиотических живых вакцин для удовлетворения потребностей крупномасштабных программ вакцинации требует междисциплинарного подхода, предполагающего сотрудничество между учёными, регулирующими органами, производителями и заинтересованными сторонами в области общественного здравоохранения. Тщательные научные исследования, надёжные оценки безопасности, чёткая нормативно-правовая база и эффективные коммуникационные стратегии являются ключом к успешному прохождению пути от создания до практического внедрения рекомбинантных пробиотических живых вакцин.

Исследования поддержаны научно-образовательным центром «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины». Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Соглашение №075-15-2022-302 (20.04.2022)

Литература/ References

- Johansson EL, Wassén L, Holmgren J, Jertborn M, Rudin A. Nasal and vaginal vaccinations have differential effects on antibody responses in vaginal and cervical secretions in humans. *Infect Immun*. 2001;69(12):7481–6. doi:10.1128/IAI.01403-13
- Ma Y, Luo Y, Huang X, Song F, Liu G. Construction of *Bifidobacterium infantis* as a live oral vaccine that expresses antigens. *Microbiology*. 2012;158:498–504. doi:10.1099/mic.0.049932-0.
- De Azevedo M, Karczewski J, Lefèvre F, et al. In vitro and in vivo characterization of DNA delivery using recombinant *Lactococcus lactis* expressing a mutated form of *L. monocytogenes* Internalin. *BMC Microbiol*. 2012; 12: 299. DOI: 10.1186/1471-2180-12-299
- Laiño J, Villena J, Zelaya H, Moyano R.O., Salva S., Alvarez S., Suvorov A. Nasal immunization with recombinant chimeric pneumococcal protein and cell wall from immunobiotic bacteria improve resistance of infant mice to streptococcus pneumoniae infection. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0206661. doi: 10.1371/journal.pone.0206661
- Грабовская К. Б., Леонтьева Г. Ф., Мерингова Л. Ф. и др. Протективные свойства некоторых поверхностных белков стрептококков группы В. *Журн. микробиол.*, 2007;5:44–50. /Grabovskaya K., Leontieva G., Meringova L., et al. Protective properties of some surface proteins of the streptococcus group B. *Journal of microbiology*. 2007;5:44–50 (in Russ.).
- Suvorov A, Dukhovlinov I, Leontieva G., et al. Chimeric protein PSPF, a potential vaccine for prevention Streptococcus pneumonia infection. *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2015;6:6. doi 2157-7560/1000304
- Mojgani N., Shahali Y., Dadar M. Immune modulatory capacity of probiotic lactic acid bacteria and applications in vaccine development. *Benef Microbes*. 2020;11(3):213–226. doi: 10.3920/BM2019.0121.
- Tarasova E., Yermolenko E., Donets V, et al. The influence of probiotic *Enterococcus faecium* strain L5 on the microbiota and cytokines expression in rats with dysbiosis induced by antibiotics. *Beneficial Microbs*. 2010; 1: 265–270. doi: 3920|BM2010.0008
- Karaseva A, Tsapieva A, Pachebat J, Suvorov A. Draft Genome Sequence of Probiotic *Enterococcus faecium* Strain L-3. *Genome Announc*. 2016; 28;4(1):e01622–15. doi: 10.1128/genomeA.01622-15. PMID: 26823581; PMCID: PMC4732334
- Davies JR, Svensäter G, Herzberg MC. Identification of novel LPXTG-linked surface proteins from *Streptococcus gordonii*. *Microbiology (Reading)*. 2009; 155(6):1977–1988. doi:10.1099/mic.0.027854-0
- Pinkston K.L., Singh K.V., Gao P, et al. Targeting pili in enterococcal pathogenesis. *Infect.Immun*.2014;82(4):1540–1547. doi:10.1128/IAI.01403-13
- Gupalova T., Leontieva G., Kramskaya T., et al. Development of experimental GBS vaccine for mucosal immunization. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196564. doi: 10.1371/journal.pone.0196564
- Gupalova T., Leontieva G., Kramskaya T., et al. Development of experimental pneumococcal vaccine for mucosal immunization. *PLoS One*. 2019;28;14(6):e0218679. doi: 10.1371/journal.pone.0218679. PMID: 31251760; PMCID: PMC6599147.
- Desheva Y, Leontieva G., Kramskaya T., et al. Developing a Live Probiotic Vaccine Based on the *Enterococcus faecium* L3 Strain Expressing Influenza Neuraminidase. *Microorganisms*. 2021; 27;9(12):2446. doi: 10.3390/microorganisms9122446
- Desheva Y, Leontieva G., Kramskaya T., et al. Associated virus-bacterial vaccine based on seasonal LAIV and *S. pneumoniae* chimeric peptide provide protection against post-influenza pneumococcal infection in mouse model. *Virulence*. 2022;13(1):558–568. doi: 10.1080/21505594.2022.2049496
- Mezhenskaya D, Isakova-Sivak I, Gupalova T, et al. A Live Probiotic Vaccine Prototype Based on Conserved Influenza A Virus Antigens Protect Mice against Lethal Influenza Virus Infection. *Biomedicine*. 2021;21;9(11):1515. doi: 10.3390/biomedicine9111515
- Suvorov A, Gupalova T, Desheva Y, et al. Construction of the Enterococcal Strain Expressing Immunogenic Fragment of SARS-Cov-2 Virus. *Front Pharmacol*. 2022;5(12):807256. doi: 10.3389/fphar.2021.807256.

Об авторах

- Александр Николаевич Суворов** – д. м. н., чл.-корр. РАН, рук. отдела молекулярной микробиологии, ФГБНУ «ИЭМ». alexander_suvorov1@hotmail.com. ORCID 0000-0003-2312-5589.
- Татьяна Анатольевна Крамская** – к. б. н., ст. н. сотр., ФГБНУ «ИЭМ». Tatyana.kramskaya@gmail.com. ORCID 0000-0002-9408-6647.
- Татьяна Виталиевна Гупалова** – д. б. н., вед. н. сотр., ФГБНУ «ИЭМ». tvgupalova@rambler.ru.
- Юлия Андреевна Дешева** – д. м. н., вед. н. сотр., ФГБНУ «ИЭМ». desheva@mail.ru.
- Галина Федоровна Леонтьева** – к. б. н., вед. н. сотр., ФГБНУ «ИЭМ». galeonte@yandex.ru. ORCID 0000-0002-9876-6594.

Поступила: 20.04.2022. Принята к печати: 22.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Alexander N. Suvorov** – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Microbiology, Federal State Budgetary Scientific Institution «IEM». alexander_suvorov1@hotmail.com. ORCID 0000-0003-2312-5589.
- Tatyana A. Kramskaya** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «IEM», Tatyana.kramskaya@gmail.com. ORCID 0000-0002-9408-6647.
- Tatyana V. Gupalova** – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «IEM». tvgupalova@rambler.ru.
- Yulia A. Desheva** – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «IEM». desheva@mail.ru.
- Galina F. Leontieva** – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «IEM». galeonte@yandex.ru. ORCID 0000-0002-9876-6594.

Received: 20.04.2022. Accepted: 22.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Определение специфической активности дифтерийного анатоксина в комбинированных вакцинах методом кожно-некротических проб

Е. И. Комаровская*, О. В. Перельгина

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. В последние годы в Европейском союзе ведется политика, направленная на снижение использования животных в исследованиях, в т. ч. фармацевтических. В рамках данного подхода предлагаются альтернативные методы оценки иммуногенности, в частности, дифтерийного анатоксина, к примеру, метод кожно-некротических проб (intradermal challenge test). Специфическая активность дифтерийного анатоксина данным методом оценивается по его способности защищать иммунизированных животных от дермонекротического действия дифтерийного токсина. **Цель.** Сравнение методов летального заражения и кожно-некротических проб для определения специфической активности дифтерийного анатоксина в комбинированных вакцинах и анатоксинах российского производства. **Материалы и методы.** В работе использовались отечественные и зарубежные комбинированные вакцины и анатоксины для профилактики дифтерии, дифтерийные токсины, референс-препараты. Определение специфической активности дифтерийного анатоксина проводили на морских свинках фармакопейными методами: летального заражения и кожно-некротических проб. **Результаты.** Для оценки специфической активности дифтерийного анатоксина использована методика, соответствующая рекомендациям ВОЗ, для этого были подобраны морские свинки, аналогичные по чувствительности к дифтерийному токсину свинкам Dunkin Hartley, и проведены сравнительные испытания методов кожно-некротических проб и летального заражения для определения специфической активности дифтерийного анатоксина. **Выводы.** Результаты исследования продемонстрировали принципиальную возможность применения метода кожно-некротических проб для оценки специфической активности дифтерийного анатоксина. Однако по ряду факторов, таких как вариабельность результатов, количество животных и др., метод кожно-некротических проб уступает методу летального заражения при оценке специфической активности дифтерийного анатоксина в рутинной практике.

Ключевые слова: дифтерийный анатоксин, иммуногенность дифтерийного анатоксина, летальное заражение, дифтерийный токсин, дермонекротическое действие, дифтерийная эритема, кожная проба, АКДС-вакцина, метод Ремера, метод кожно-некротических проб

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Комаровская Е. И., Перельгина О. В. Определение специфической активности дифтерийного анатоксина в комбинированных вакцинах методом кожно-некротических проб. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(4):12-23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-12-23>

Благодарность

Коллективу лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» за помощь в выполнении экспериментальной части: инженерам-лаборантам Кудряшовой А.И., Вавиловой Е.В., Увицкой Л.Е.* Терешкиной Н.В. эксперту I категории управления экспертизы безопасности ЛС ФГБУ «НЦЭСМП» за помощь в работе с патматериалом животных.

Assay of Diphtheria Vaccine Potency by Intradermal Challenge Test

El Komarovskaya**, OV Perelygina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Modern identifying potency (immunogenicity) of diphtheria toxoid tests are based on determining immunized animals resistance for administration challenge toxin or evaluation of protective antibodies level in serum. In Russia to assess the potency of diphtheria toxoid (DT) the challenge lethal method has been used for more than 60 years, challenge is based on determination of potency via its possibility to defend immunized animals from lethal doses of diphtheria toxin. This method is used as «golden standard».

* Для переписки: Комаровская Елена Игоревна, ведущий эксперт лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, 127051, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. +7 (499) 190-18-18 (64-08), Komarovskaya@expmed.ru. ©Комаровская Е. И. и др.

** For correspondence: Komarovskaya Elena I., Leading Expert of the Laboratory for Toxoids and Antitoxic Sera, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovskii Blvd, Moscow, 127051, Russian Federation. +7 (499) 190-18-18 (64-08), Komarovskaya@expmed.ru. ©Komarovskaya El, et al.

Last decade European Union Regulatory politic is headed to reduce of using animals in pharmaceutical practice, "The Three Rs" approach. In frameworks of this approach alternative methods of evaluating immunogenicity DT were purposed, particularly, intradermal challenge method. Within this test the potency of diphtheria toxoid is evaluated by its possibility to protect immunized animals from intradermal administration of diphtheria toxin. In the production of a number of foreign vaccines intradermal challenge test is used for assessing potency. **Aim.** Comparative characteristics of methods of lethal challenge test and intradermal challenge tests to determine the potency of diphtheria toxoid in combined vaccines and toxoids made in Russia. **Materials and methods.** Materials of domestic and foreign manufacturers were used in the work: combined vaccines for diphtheria prevention, diphtheria toxins, reference-vaccine. The determination of the potency of diphtheria toxoid was carried out on guinea pigs by pharmacopoeias methods: lethal challenge test and intradermal challenge tests. **Results.** To assess the potency of diphtheria toxoid using, a technique was used in accordance with WHO recommendations; for this, guinea pigs similar in sensitivity to diphtheria toxin to Dunkin Hartley pigs were selected. The suitability of the diphtheria toxin used in Russia for determining the potency of diphtheria toxoid by the method of intradermal challenge test was assessed when evaluating the effectiveness of vaccines for the prevention of diphtheria. Comparative tests of the intradermal challenge tests and lethal challenge tests were carried out to determine the potency of diphtheria toxoid. **Conclusions.** The conducted studies have demonstrated the fundamental possibility of using the intradermal challenge tests to assess the potency of diphtheria toxoid. However, for a number of factors, such as the variability of results, the number of animals, etc., the intradermal challenge tests is inferior to the method of lethal challenge tests in assessing the potency of diphtheria vaccines in routine practice.

Keywords: diphtheria toxoid, challenge potency test for diphtheria vaccine, lethal challenge method, diphtheria toxin, erythrotoxic effect, specific diphtheria erythema, DTwP-vaccine, the Roemer method, intradermal challenge method
No conflict of interest to declare.

For citation: Komarovskaya EI, Perelygina OV. Assay of diphtheria vaccine potency by intradermal challenge test. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):12-23 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-12-23>

Acknowledgments

Graitude to Soldatov A. for reviewing of the text. Graitude to the Laboratory team for the help of the experimental part: lab assistants Kudryashova A., Vavilina E., Uvitzkaya L. Graitude to Tereshkina N. for help in post-mortem examination of animals.

Введение

Традиционным методом определения специфической активности (иммуногенности) дифтерийного анатоксина (ДА) является тест, основанный на способности дифтерийного анатоксина защищать иммунизированных морских свинок от заражения летальной дозой дифтерийного токсина – метод летального заражения. Специфическую активность рассчитывают путем сопоставления количества ДА в испытуемом и референс-препарате (калиброваны в международных единицах – МЕ), вызывающих одинаковый защитный эффект. Для расчета используют соответствующие статистические методы. Метод летального заражения может быть применен на всех стадиях производства вакцины и является «золотым стандартом» [1].

Политика Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) в Европейском союзе в течение последних десятилетий направлена на снижение количества животных в экспериментах, что нашло отражение в директиве Евросоюза «О защите животных, используемых для научных целей» [2]. При этом была разработана концепция «The Three Rs» (3Rs), в основе которой предложены замена, усовершенствование и сокращение (replacement, refinement, reduction) как основные пути снижения количества животных в эксперименте и/или минимизация их страданий. В соответствии с данной тенденцией были разработаны и включены в Европейскую фармакопею альтернативные методы оценки специфической активности дифтерийного анатоксина – метод

кожно-некротических проб (intradermal challenge test) и серологические методы: иммуноферментный анализ (ИФА) и на культуре клеток Vero [3]. Специфическую активность дифтерийного анатоксина методом кожно-некротических проб определяют по его способности защищать иммунизированных животных от дермонекротического действия дифтерийного токсина, вводимого интрадермально. Кожная реакция в месте введения токсина может отсутствовать или проявляться в виде эритемы, инфильтрата или некроза. Иммунохимические методы основаны на определении в сыворотке крови иммунизированных животных защитных антител.

Эти методы применяют как в процессе производства препаратов, так и в рутинном контроле при выпуске вакцин. EMA проводит политику по полному отказу от *in vivo* тестов и переход на тесты *in vitro* [4–8].

Учитывая данную тенденцию EMA, зарубежные производители вакцин, зарегистрированных в России, в нормативной документации для определения специфической активности метод летального заражения указывают в качестве альтернативного метода, а в качестве основного – методы кожно-некротических проб или ИФА. При этом арбитражными являются методы, используемые производителем.

В связи с этим, а также с тем, что в мире активно развиваются альтернативные методы контроля иммуногенности, очевидна актуальность оценки современных методик для возможного их использования в России и для гармонизации с ведущими

Original Articles

фармакопееми мира, а также повышения конкурентоспособности вакцин российского производства.

Цель данного исследования – сравнение методов летального заражения и кожно-некротических проб для определения специфической активности комбинированных вакцин и анатоксинов российского производства.

Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Определить возможность использования морских свинок из отечественных питомников.
2. Установить пригодность для данного метода дифтерийного токсина, используемого российскими производителями при оценке специфической активности лекарственных средств для профилактики и лечения дифтерии.
3. Провести сравнительные испытания метода кожно-некротических для определения специфической активности ДА относительно метода летального заражения («золотого стандарта»).

Материалы:

- Отраслевой стандартный образец (ОСО) активности адсорбированного дифтерийного анатоксина 42-28-250. Специфическая (иммуногенная) активность 330 МЕ/ампула (ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ);
- Diphtheria Vaccine (adsorbed) BRP (референс-препарат дифтерийной вакцины (адсорбированной), серия 4.5, 97 МЕ/ампула (European Pharmacopoeia Reference Standard, кат. № D2700000, EDQM);
- Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина), суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза (с консервантом) (АО «НПО «Микроген», Россия);
- Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин), суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза (с консервантом) (АО «НПО «Микроген», Россия);
- Инфанрикс®, вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия/Россия);
- Пентаксим®, вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenza* тип b конъюгированная (Санофи Пастер, Франция);
- Очищенный дифтерийный токсин (антигенная активность 110 Лф/мл, Лр/100 – 73, Санофи Пастер, Франция);
- Дифтерийный токсин (АО «НПО «Микроген», Россия);
- Морские свинки аутбредные (самцы и самки, весом от 250 г до 300 г), питомник РФ, Московская область, Солнечногорский район, рп Андреевка, Филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Лабораторные животные были выращены в условиях конвенционального вивария ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. В период проведения исследования животных содержали в изолированном помещении конвенционального вивария при температуре 22–24 °С и относительной влажности воздуха не выше 60% в условиях свободного доступа к корму и воде на стандартном рационе кормления. При проведении экспериментов соблюдали общепринятые этические нормы обращения с животными на основе стандартных операционных процедур, которые соответствуют основному регулируемому стандарту в области надлежащей лабораторной практики и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [9,10].

Методы:

Метод кожно-некротических проб использовался в соответствии с рекомендациями ВОЗ [1].

Животных (по 8 голов в каждой группе – всего 6 групп) иммунизировали эквивалентными дозами референс-препарата (калиброванный в МЕ) и испытуемой вакциной в объеме 1,0 мл подкожно в область грудины.

Через 28 дней проводили инъекции провокационных проб токсина в соответствующих концентрациях. За 3 часа до инъекций с обоих боков удаляли волосяной покров (шерсть и подшерсток) при помощи машинки для стрижки (Moser, Германия) с последующим применением крема-депилятора (Veet, Франция). Непосредственно перед проведением инъекций готовили серию разведений провокационных доз токсина. Предварительно токсин разводили до концентрации 0,256 Лф/мл (0,0512 Лф в 0,2 мл). Используя этот раствор токсина, делали серию 4-кратных разведений, содержащих 0,0128, 0,0032, 0,0008, 0,0002 и 0,00005 Лф в 0,2 мл. Для контрольной группы животных готовили разведения токсина, содержащие 80, 40, 20, 10 и 5 10^6 Лф в 0,2 мл (табл. 1).

Токсин для контрольного заражения должен выдерживать следующие требования: содержать от 67 до 133 Лр/100 в 1 Лф и от 25 000 до 50 000 минимальных реагирующих доз (minimal reactive dose (MRD)) при внутрикожном введении морской свинке в 1 Лф; иметь чистоту не менее 1500 Лф на мг белкового (недиализируемого) азота.

При этом:

Лр/100 – минимальное количество токсина, которое в смеси с 0,01 МЕ противодифтерийной сыворотки при внутрикожном введении морским свинкам вызывает специфическую эритему диаметром 10 мм через 36–48 часов.

MRD – за минимальную реагирующую дозу принимают наименьшее количество токсина в объеме 0,1 мл, которое через 48 часов вызывает специфическую дифтерийную эритему более чем у 50% животных.

В соответствии с нижеприведенной схемой (рис. 1) каждой иммунизированной морской свинке вводили внутрикожно по 0,2 мл каждого из шести растворов провокационного токсина (растворы I–VI

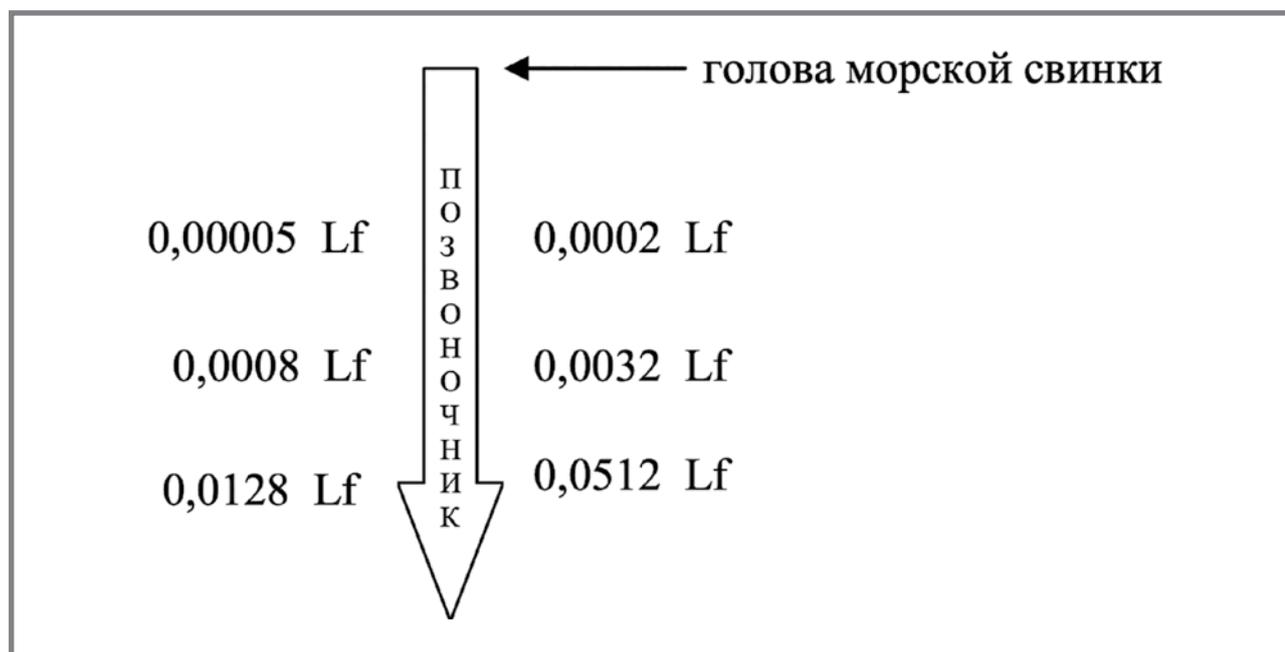
Таблица 1. Схема приготовления растворов провокационного токсина для внутрикожного введения и ожидаемая кожная реакция

Table 1. Scheme of toxin dilution for intradermal challenge method and the expected skin reaction

| Номер раствора Solution's number | Доза токсина, (Lf/0,2 мл) Toxin Concentration Lf/0,2 мл | Ожидаемая кожная реакция у иммунизированных животных Expected skin reaction in immunized animals |
|-------------------------------------|--|---|
| I | 0,0512 | Дифтерийная эритема, некроз/отсутствие кожной реакции Specific diphtheria erythema, necrosis / no skin reaction |
| II | 0,0128 | Дифтерийная эритема, некроз/отсутствие кожной реакции Specific diphtheria erythema, necrosis / no skin reaction |
| III | 0,0032 | Дифтерийная эритема, некроз/отсутствие кожной реакции Specific diphtheria erythema, necrosis / no skin reaction |
| IV | 0,0008 | Дифтерийная эритема, некроз/отсутствие кожной реакции Specific diphtheria erythema, necrosis / no skin reaction |
| V | 0,0002 | Дифтерийная эритема, некроз/отсутствие кожной реакции Specific diphtheria erythema, necrosis / no skin reaction |
| VI | 0,00005 | Дифтерийная эритема, некроз/отсутствие кожной реакции Specific diphtheria erythema, necrosis/no skin reaction |
| | | Критерии приемлемости для контрольной группы животных Criteria of validity for control group of animals |
| VII | 80×10^{-6} (0,00008) | У 100% животных должны наблюдаться признаки дифтерийной эритемы 100% of animals have a specific diphtheria erythema |
| VIII | 40×10^{-6} (0,00004) | Не менее чем у 80% животных должны наблюдаться признаки дифтерийной эритемы At least 80% of animals have a specific diphtheria erythema |
| IX | 20×10^{-6} (0,00002) | Не более чем у 20% животных должны наблюдаться признаки дифтерийной эритемы Not more than 20% of animals have a specific diphtheria erythema |
| X | 10×10^{-6} (0,00001) | У 100% животных не должно наблюдаться признаков дифтерийной эритемы 100% of animals don't have a specific diphtheria erythema |
| XI | 5×10^{-6} (0,000005) | У 100% животных не должно наблюдаться признаков дифтерийной эритемы 100% of animals don't have a specific diphtheria erythema |

Рисунок 1. Схема введения дифтерийного токсина

Figure 1. Administration of diphtheria toxin



Original Articles

таким образом, чтобы свести к минимуму интерференцию между соседними участками (для 6 разведений токсина – по три внутрикожных инъекции в разные места на каждый бок):

Через 24 и 48 часов после инъекции токсина оценивали степень развития специфической кожной реакции. Каждое место провокации измеряли и регистрировали величину эритемы, инфильтрата и некроза.

Учет результатов испытания проводили через 48 часов после инъекции токсина (на 30-й день исследования) в соответствии со следующими критериями:

1. Эритема диаметром менее 5 мм принимается за отрицательную реакцию.
2. Реакция является положительной при диаметре эритемы 5 мм и более.
3. Интенсивность специфической дифтерийной эритемы и/или некроза должна иметь дозозависимый характер.
4. Наличие признаков специфической дифтерийной эритемы и/или некроза является положительной реакцией, места провокации считают незащищенными.
5. При отсутствии признаков специфической дифтерийной эритемы и/или некроза места провокации считают защищенными.
6. Если после инъекции токсина животное погибает, его считают незащищенным.

Для каждого животного записывают количество защищенных мест («intra-dermal challenge score»). Значение количества защищенных мест определяют как индекс индивидуальной защиты «ИЗ». Например, животному с положительной реакцией в каждом месте инъекции присваивается индекс «0» – отсутствие защиты; животному с одной положительной и пятью отрицательными реакциями присваивают индекс «1» и т.д. Количество защищенных мест у животных одной группы суммируют для дальнейшего преобразования.

Определение валидности испытания

Испытание является валидным, если соблюдены следующие условия:

- a. Отношение общего количества защищенных мест к числу животных, иммунизированных минимальной дозой референс-препарата и вакциной, должно быть меньше 3.
- b. Отношение общего количества защищенных мест к числу животных, иммунизированных максимальной дозой референс-препарата и вакциной, должно быть больше 3.
- c. Реакции контрольных животных должны соответствовать установленным требованиям (см. табл. 1).

Если испытание признано валидным, индивидуальные ответы каждого животного (А) преобразовывают с помощью формулы углового преобразования (критерий Фишера ϕ):

$$(A) = 2 \cdot \arcsin (ИЗ/6)^{1/2},$$

где: ИЗ – индекс индивидуальной защиты (количество защищенных мест («intra-dermal challenge score»)), 6 – суммарное количество мест инъекций провокационного токсина.

Индивидуальные ответы животных (А), получивших одно и то же разведение вакцины, затем используют для расчета иммуногенной активности вакцины методом параллельных линий, согласно Европейской фармакопее [11], при помощи соответствующего статистического обеспечения. Тест действителен, если статистический анализ не показывает отклонений от линейности или параллелизма на уровне значимости 5% ($p < 0,05$). За окончательный результат испытания принимают значение нижнего предела доверительного интервала измеренной активности испытуемой вакцины в достоверном определении [1].

Если испытание признано недостоверным, его повторяют. Согласно Европейской фармакопее допускается проведение повторных испытаний. Результаты всех валидных испытаний при расчете специфической активности должны быть объединены [3].

Метод летального заражения

Морские свинки (по 10 голов в каждой группе), иммунизированные эквивалентными дозами референс-препарата (калиброванный в МЕ) и испытуемой вакциной в объеме 1,0 мл подкожно в область грудины, контрольная группа – неиммунизированные животные – 15 свинок (3 группы по 5 голов). Через 28 дней иммунизированным животным подкожно вводят заражающую дозу дифтерийного токсина (100 Ld_{50} /мл), неиммунизированным животным – соответственно 2 Ld_{50} /мл, 1 Ld_{50} /мл, 0,5 Ld_{50} /мл дифтерийного токсина.

На основании полученных результатов рассчитывают иммуногенную активность ДА по формуле Кербера: определяют величины ED_{50} для референс-препарата (в МЕ) и испытуемой вакцины (в мл) и показатель активности ДА (в МЕ/мл), а также истинное количество LD_{50} введенного дифтерийного токсина.

Формула Кербера:

$$\lg ED_{50} = \lg D_N - \sigma(\sum Li - 0.5),$$

где: – величина максимальной из испытанных доз; σ – логарифм кратности разведения (отношение большей дозы к следующей за ней меньшей дозе); Li – отношение количества выживших животных к общему числу животных, получивших данную дозу; $\sum Li$ – сумма значений Li , найденных для всех испытываемых доз; LD_{50} токсина, введенного животным, рассчитывают по той же формуле, в которой Li – отношение количества павших животных к общему числу животных, получивших данную дозу токсина.

Специфическая активность дифтерийного анатоксина должна быть не менее 60 МЕ/мл. Разрешающая доза введенного токсина должна быть приблизительно равна 100 LD_{50} [12].

Результаты

Определение возможности использования морских свинок, доступных в России

В испытаниях используют аутбредных морских свинок Dunkin Hartley (Charles River Laboratories, Франция или Envigo, Нидерланды). Морские свинки Dunkin Hartley являются акромеланическими альбиносами, имеют белый окрас шерсти и красные глаза. По данным Marshall BioResources (США), крупнейшего мирового поставщика животных для биомедицинских исследований, свинки Dunkin Hartley получены в институте Pirbright (Великобритания) от короткошерстной английской морской свинки и являются универсальной биологической моделью.

В настоящее время морские свинки Dunkin Hartley не представлены в питомниках России. В нашей стране доступны аутбредные морские свинки смешанного окраса. Белых морских свинок, не альбиносов, в России используют для определения специфической активности противодифтерийной сыворотки методом Ремера (токсин-нейтрализующий тест, выполняют внутрикожные инъекции). В данном методе не рекомендовано использовать альбиносов ввиду их гиперчувствительности. На основании вышеизложенного было принято решение использовать белых морских свинок, не альбиносов, для оценки возможности применения в методе кожно-некротических проб.

Морские свинки были разделены на шесть групп по 8 голов в каждой. Три группы иммунизировали

референс-вакциной (EDQM), разведенной до 6 МЕ/мл, 3 МЕ/мл, 1,5 МЕ/мл, и три группы вакциной Пентаксим (Санofi Пастер, Франция), разведенной аналогично. Для контроля токсина сформировали группу из пяти неиммунизированных морских свинок. Через 28 дней проводили внутрикожные инъекции провокационных доз дифтерийного токсина (производство Санofi Пастер, Франция). Через 48 часов учитывали результаты испытания.

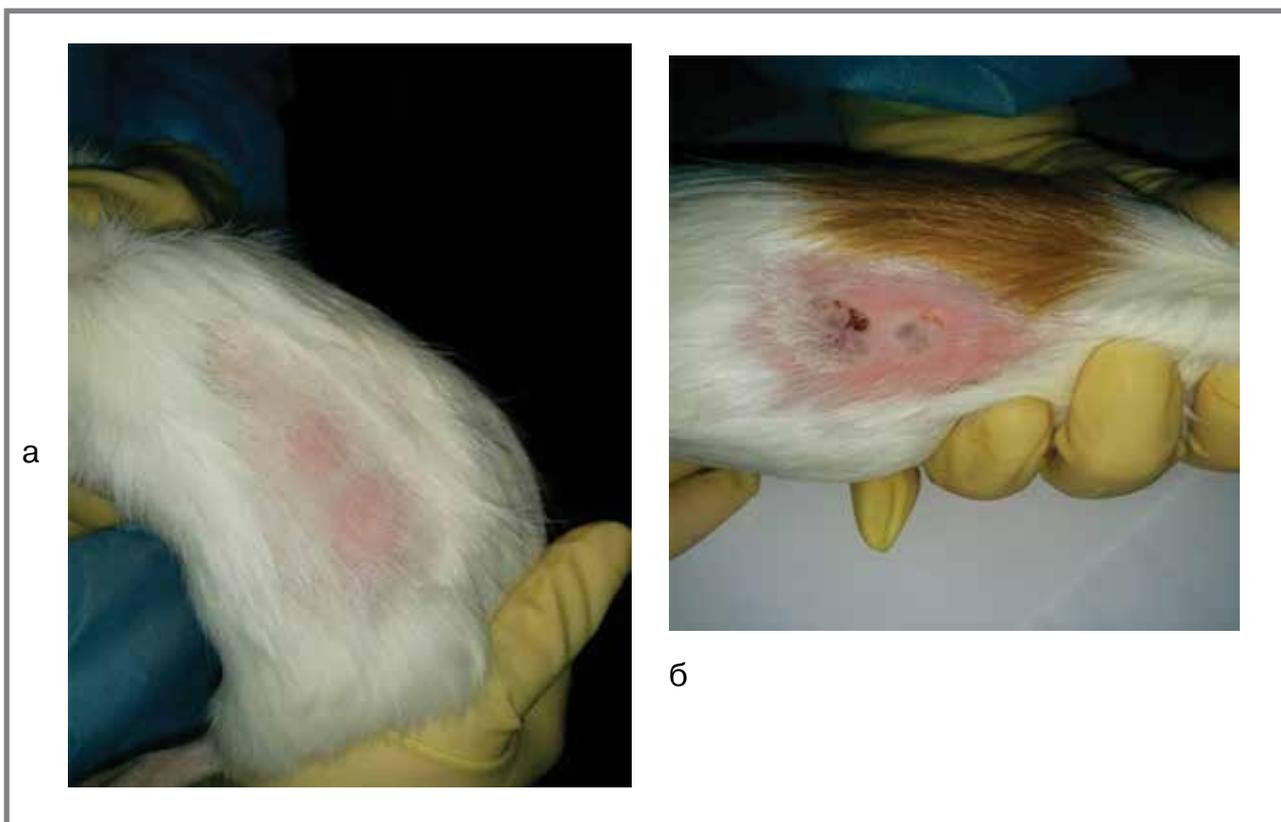
У всех животных были зарегистрированы тяжелые кожные реакции: эритемы с обширными болезненными инфильтратами до 25 мм в диаметре, тяжелейшие некрозы более 16 мм в диаметре, сливающиеся друг с другом и причиняющие сильнейшие страдания (рис. 2 б), и общее недомогание: апатия, отказ от еды, существенное снижение двигательной активности. Степень специфической дифтерийной эритемы и некроза у каждого животного имели дозозависимый характер (рис. 2 а, б).

Для того чтобы перейти к преобразованию ответа каждого животного – величине А, определили соответствие опыта критериям приемлемости. Результаты представлены в таблицах 2 и 3.

Исходя из полученных результатов, дальнейшее проведение преобразований, статистического анализа и расчета величины ED_{50} невозможно, т.к. испытание не соответствует следующим критериям приемлемости:

- 1) значение общего количества защищенных мест к числу животных в группе иммунизированных максимальной дозой референс-вакцины составило меньше 3;

Рисунок 2. Дермoneкротическое действие дифтерийного токсина. Фото Е. И. Комаровской
Figure 2. Erythrogenic toxic effect of diphtheria toxin (foto EI Komarovskaya)



Original Articles

Таблица 2. Отношение общего количества защищенных мест (ИЗ) к числу животных в группах, иммунизированных максимальной и минимальной дозами референс-вакцины и исследуемой вакцины
Table 2. The ratio of the total number of protected sites (PS) to the number of animals in groups immunized with the maximum and minimum doses of the reference-vaccine and test vaccine

| Доза препарата Dose of vaccine | Требования к ИЗ Requirements to (PS) | Референс-вакцина Reference-vaccine | Исследуемая вакцина Test vaccine |
|-----------------------------------|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 6 МЕ/мл 6 IU/ml | Больше 3 More than 3 | 1,6 | 3,1 |
| 1,5 МЕ/мл 1.5 IU/ml | Меньше 3 Less than 3 | 1,25 | 1,1 |

Таблица 3. Результаты кожной реакции животных контрольной группы
Table 3. Results of the skin reaction of animals in control group

| № р-ра про- вокационно- го токсина Solution's number | Результат кожной реакции Skinreaction | Соответствие/несоответствие критериям приемлемости Validity of the test |
|--|--|---|
| VII | У 100% животных зарегистрировано отсутствие признаков дифтерийной эритемы 100% of animals don't have a specific diphtheria erythema | Несоответствие Not valid |
| VIII | У 100% животных зарегистрировано отсутствие признаков дифтерийной эритемы 100% of animals don't have a specific diphtheria erythema | Несоответствие Not valid |
| IX | У 100% животных зарегистрировано отсутствие признаков дифтерийной эритемы 100% of animals don't have a specific diphtheria erythema | Несоответствие Not valid |
| X | У 100% животных зарегистрировано отсутствие признаков дифтерийной эритемы 100% of animals have a specific diphtheria erythema | Соответствие Valid |
| XI | У 100% животных зарегистрировано отсутствие признаков дифтерийной эритемы 100% of animals have a specific diphtheria erythema | Соответствие Valid |

2) в контрольной группе животных от доз «VII», «VIII» и «IX» признаки дифтерийной эритемы не наблюдались.

Несмотря на полученный результат, проведенный опыт продемонстрировал возможность использования морских свинок, представленных в нашей стране, для данного метода и необходимость уделить особое внимание выбору дифтерийного токсина для данного теста.

Определение пригодности дифтерийного токсина, используемого российскими производителями при оценке специфической активности лекарственных средств для профилактики и лечения дифтерии

Для выбора дифтерийного токсина, соответствующего требованиям метода, проводили титрование образцов токсина, полученных от производителей ФГУП «НПО «Микроген», Россия (токсин «Р»), относительно токсина, представленного компанией Санофи Пастер, Франция (токсин «Ф»). Использованы аутбредные морские свинки белого окраса, не альбиносы.

Для образца дифтерийного токсина «Р» была установлена величина антигенной активности – 65 Лф/мл, Лр/100 – 130, МРД – 3000.

Определив характеристики токсина, проводили исследование для определения возможности его использования в методе кожно-некротических проб на ограниченном количестве животных. Для этого использовали животных, иммунизированных АКДС-вакциной, АДС-анатоксином и ОСО адсорбированного дифтерийного анатоксина, и четыре неиммунизированных морских свинки (контрольная группа). Препараты, разведенные до содержания дифтерийного анатоксина 2 МЕ/мл, вводили подкожно в объеме 1 мл. Через 28 суток проводили введение провокационных доз токсина (опытная доза токсина «Ф» для внутрикожного введения была скорректирована в предварительных опытах). Разведение дифтерийного токсина «Р» показано в таблице 1. Животных контролировали через 24 и 48 часов, фиксировали развитие признаков дифтерийной эритемы и некроза. Через 48 часов учитывали результаты. Иммунизированные животные имели умеренные проявления дифтерийной эритемы величиной от 6 до 13 мм, некоторые с небольшими инфильтратами, у двух свинок в месте инъекции наибольшей концентрации токсина зарегистрированы эритемы величиной 18–22 мм с инфильтратом и небольшими очагами некроза.

У каждого животного признаки дифтерийной эритемы имели дозозависимый характер. Для контрольной группы животных были получены результаты, удовлетворяющие критериям приемлемости. Расчет индекса индивидуальной защиты *ИЗ* в данном опыте не предусматривался.

В следующем испытании по подтверждению возможности применения дифтерийного токсина использовали АКДС-вакцину, АДС-анатоксин, Инфанрикс и ОСО адсорбированного дифтерийного анатоксина 330 МЕ/мл. Каждым препаратом иммунизировали 5 морских свинок. Препараты разводили до содержания дифтерийного анатоксина 2 МЕ/мл. На 28-е сутки проводили введение провокационных доз токсина (см. табл. 1). Животных контролировали через 24 и 48 часов, регистрировали кожные реакции. У животных, иммунизированных препаратами для профилактики дифтерии, зафиксированы эритемы с максимальным диаметром 10 мм, инфильтраты и некрозы отсутствовали. В группе иммунизированных ОСО зафиксированы эритемы диаметром от 14 до 20 мм, с инфильтратами и некрозами до 5 мм. Во всех группах у каждого из животных наблюдался дозозависимый эффект. Определили индекс *ИЗ* у каждого животного в каждой группе. Испытание соответствовало критериям приемлемости. Контрольная группа животных полностью соответствовала критериям приемлемости. С помощью формулы углового преобразования рассчитали индивидуальные ответы «А» каждого животного. Дальнейшая статистическая обработка данных не предусматривалась.

На основании полученных результатов было принято решение о возможном применении токсина «Р» производства ФГУП «НПО «Микроген», Россия.

Следующее испытание по определению специфической активности ДА в вакцине Пентаксим (той же серии, что и в первом опыте) проводили с использованием токсина «Р». В качестве референс-препарата использовали вакцину EDQM. Препараты разводили до содержания дифтерийного анатоксина: 6 МЕ/мл, 3 МЕ/мл, 1,5 МЕ/мл, 0,75 МЕ/мл. Иммунизировали по 8 морских свинок в каждой группе, контрольная группа – 5 свинок. Через 28 суток проводили инъекции провокационных доз токсина (см. табл. 1). Животных контролировали через 24 и 48 часов. Через 48 часов после введения провокационных доз токсина зафиксировали падеж животных. В группе животных, иммунизированных

референс-препаратом, пало 18 голов (56%), в группе иммунизированных испытуемым препаратом – 17 голов (53%). Общее количество павших животных – 35 голов, что составило 55% от общего количества иммунизированных морских свинок. Павшим животным был присвоен индекс индивидуальной защиты «0». У выживших морских свинок признаки дифтерийной эритемы имели дозозависимый характер не у каждой особи, таким животным присваивали индекс индивидуальной защиты «0». Зафиксированы эритемы величиной до 20 мм, инфильтраты до 16 мм, размер некроза у двух свинок достигал 22 мм, другие некрозы имели величину до 10 мм. У каждого животного зарегистрировали индекс *ИЗ*. Значение отношения общего числа защищенных мест к числу животных в группах, иммунизированных максимальной и минимальной дозами для стандартной и испытуемой вакцин представлены в таблице 4.

В группе контрольных животных, получивших дозу токсина «VII» и «IX», критерии приемлемости не были соблюдены.

Исходя из результатов, опыт не валиден, т.к. не соответствует следующим критериям приемлемости:

1. значение общего числа защищенных мест к числу животных в группе иммунизированных максимальной дозой референс-вакцины составило меньше 3;
2. в контрольной группе животных от доз «VII», «IX» признаки дифтерийной эритемы не наблюдались.

Следовательно, дальнейшее проведение статистического анализа и расчета величины ED_{50} невозможно.

При вскрытии павших животных макроскопически не наблюдалось признаков патологических изменений надпочечников, сердца, почек, печени, кишечника, брюшины и др. У всех павших свинок на легких были обнаружены патологические изменения в виде кровоизлияний и ярких пятен (рис. 3). Данная картина изменения в легких характерна при развитии токсического шока.

Сравнительные испытания метода кожно-некротических проб относительно метода летального заражения («золотой стандарт»)

После описанного выше опыта, согласно плану исследования, проводили сравнительные испытания показателя специфической активности ДА методом летального заражения («золотой стандарт») и методом кожно-некротических проб.

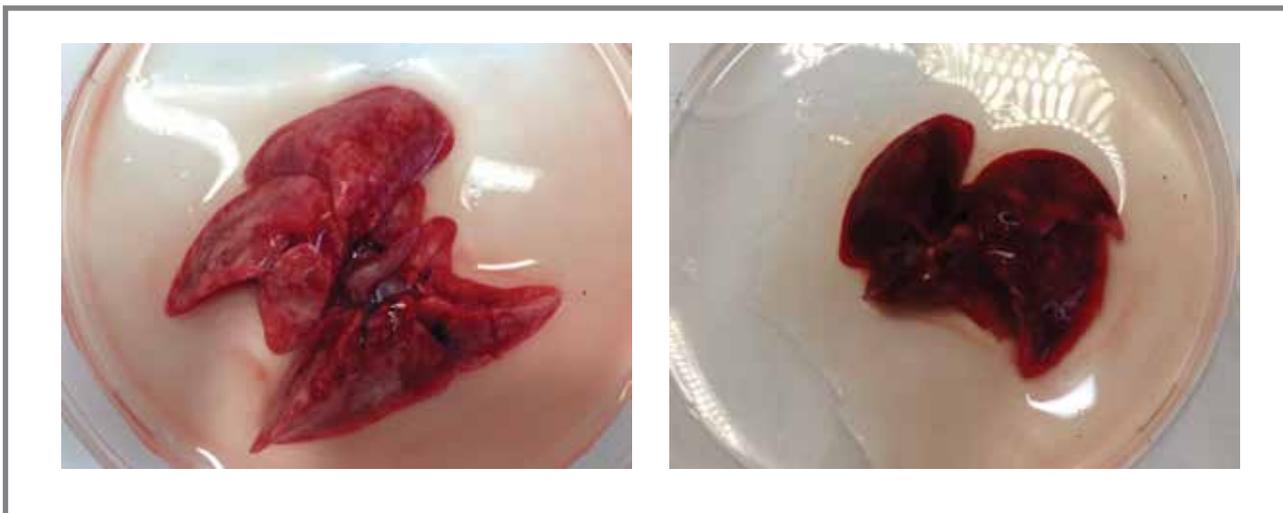
Таблица 4. Отношение общего числа защищенных мест (*ИЗ*) к числу животных в группах, иммунизированных максимальной и минимальной дозами референс-вакцины и исследуемой вакцины (Пентаксим)

Table 4. The ratio of the total number of protected sites (PS) to the number of animals in groups immunized with the maximum and minimum doses of the reference-vaccine and test vaccine (Pentaxim)

| Доза препарата Dose of vaccine | Требования к <i>ИЗ</i> Requirements to (PS) | Референс-вакцина Reference-vaccine | Исследуемая вакцина Test vaccine |
|-----------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 6 МЕ/мл 6 IU/ml | Больше 3 More than 3 | 2,6 | 3,125 |
| 0,75 МЕ/мл 0.75 IU/ml | Меньше 3 Less than 3 | 0 | 0,75 |

Рисунок 3. Легкие морских свинок, павших в опыте по определению иммуногенности дифтерийного анатоксина методом кожно-некротических проб (фото Е. И. Комаровской)

Figure 3. Lungs of guinea pigs that died in the experiment to determine the immunogenicity of diphtheria toxoid by intradermal challenge method (foto EI Komarovskaya)



Для испытаний обоими методами брали одну и ту же серию АКДС-вакцины. В качестве препарата сравнения использовали ОСО 42-28-250, лиофилизат с активностью 330 МЕ/ампула, токсин «Р».

ОСО разводили до содержания дифтерийного анатоксина – 4 МЕ/мл, 2 МЕ/мл, 1,0 МЕ/мл. Вакцину разводили эквивалентно.

Разведение токсина в опыте методом летального заражения 100 Ld_{50} /мл. Разведение токсина в опыте методом кожно-некротических проб – в соответствии с таблицей 1.

Результаты испытаний методом кожно-некротических проб

Через 48 часов после введения провокационных доз токсина зафиксировали падеж животных. В группе иммунизированных референс-препаратом – 10 голов (42%), в группе иммунизированных испытуемым препаратом – 7 голов (29%). Общее количество павших животных – 17 голов, что составило 35% от общего количества иммунизированных морских свинок. Аутопсию не проводили.

У каждого животного регистрировали ИЗ. Признаки дифтерийной эритемы у всех животных носили дозозависимый характер. Контрольная группа полностью соответствовала критериям приемлемости.

Для оценки валидности опыта рассчитали отношение общего числа защищенных мест к числу животных в группах, иммунизированных максимальной и минимальной дозами исследуемого препарата и референс-препарата, результаты представлены в таблице 5.

По результатам испытания опыт не валиден, так как:

1. значение общего числа защищенных мест к числу животных в группе иммунизированных

максимальной дозой референс-вакцины составило меньше 3;

2. значение общего числа защищенных мест к числу животных в группе иммунизированных максимальной дозой исследуемой вакцины составило меньше 3.

Дальнейшее преобразование полученных данных невозможно.

На основании полученных экспериментальных данных по определению специфической активности дифтерийного анатоксина методом кожно-некротических проб было принято решение о нецелесообразности повторения опыта до получения валидных результатов.

Результаты испытаний методом летального заражения («золотой стандарт»)

На основании полученных результатов (табл. 6) испытания рассчитали иммуногенную активность ДА по формуле Кербера, определили величину ED_{50} для испытуемой вакцины, а также истинное количество LD_{50} введенного дифтерийного токсина.

Таким образом, специфическая активность вакцины АКДС – 131 МЕ/мл, иммунизированным животным было введено 107 LD_{50} дифтерийного токсина. Содержание дифтерийного анатоксина в вакцине – 65,5 МЕ/доза (0,5 мл). Следовательно, вакцина соответствует требованиям.

Обсуждение

В опытах по методу кожно-некротических проб применение токсина российского производителя вызвало высокую летальность (до 55% опытных животных). При аутопсии не было зафиксировано поражения надпочечников и сердца как результата действия дифтерийного токсина (алые

Таблица 5. Отношение общего числа защищенных мест (ИЗ) к числу животных в группах, иммунизированных максимальной и минимальной дозами референс-вакцины и исследуемой вакцины (АКДС-вакцина)
Table 5. The ratio of the total number of protected sites (PS) to the number of animals in groups immunized with the maximum and minimum doses of the reference-vaccine and test vaccine (DTP-vaccine)

| Доза препарата Dose of vaccine | Требования к ИЗ Requirements to (PS) | Референс-вакцина Reference-vaccine | Исследуемая вакцина Test vaccine |
|-----------------------------------|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 4 МЕ/мл 4 IU/ml | Больше 3 More than 3 | 1,0 | 1,25 |
| 1 МЕ/мл 1 UI/ml | Меньше 3 Less than 3 | 0,75 | 1,38 |

Таблица 6. Результаты испытания иммуногенной активности дифтерийного анатоксина методом летального заражения
Table 6. Results of testing the immunogenic activity of diphtheria toxoid by lethal challenge method

| Наименование препарата Vaccine | Кол-во животных, голов Number of animals | | Иммунизирующая доза, МЕ/мл Dose of the vaccine (IU/ml) | Иммунизирующая доза, мл исходного препарата Dose of the vaccine (ml of initial dose) | Доза токсина (LD ₅₀ /мл) Challenge dose (LD ₅₀ /ml) | Выжило/общее число Number of survived/total | Li |
|------------------------------------|---|--------------------------|---|---|--|--|---------------------|
| | Иммунизированных Imminized | Зараженных Challenged | | | | | |
| испытуемый препарат testvaccine | 10 | 10 | - | 0,04 | 100 | 8/10 | 0,8000 |
| | 10 | 10 | - | 0,02 | 100 | 4/10 | 0,4000 |
| | 10 | 10 | - | 0,01 | 100 | 1/10 | 0,1000 |
| | | | | | | | ΣLi = 1,3000 |
| ОСО reference-vaccine | 10 | 10 | 4 | - | 100 | 4/10 | 0,4000 |
| | 10 | 10 | 2 | - | 100 | 3/10 | 0,3000 |
| | 10 | 10 | 1 | - | 100 | 2/10 | 0,2000 |
| | | | | | | | ΣLi = 0,900 |
| | | | | | | пало/всего number of died/total | |
| Контроль токсина Toxin | - | 5 | - | - | 2 | 5/5 | 1,0000 |
| | - | 5 | - | - | 1 | 3/5 | 0,6000 |
| | - | 5 | - | - | 0,5 | 0/5 | 0,0000 |
| | | | | | | | ΣLi =1,6000 |

надпочечники, «дифтерийное» сердце), однако характер поражения легких позволяет предположить, что именно введение токсина, даже в столь малых дозах, привело к смерти животных.

Способ получения и очистки дифтерийного токсина на российских предприятиях не менялся с 1970-х гг., он представляет собой очищенную культуральную жидкость и является промежуточным продуктом производства анатоксина. Дифтерийный токсин производства

Санофи Пастер (Франция) – высокоочищенный (согласно паспортным данным производителя). Дифтерийный токсин, используемый в России для контроля специфической активности ДА, по антигенной активности и токсическим свойствам пригоден для использования в тесте с летальным заражением. Тем не менее, степень очистки у сравниваемых токсинов различна. Полученные результаты свидетельствуют о том, что степень очистки дифтерийного токсина российского

Original Articles

производства является критичным фактором в кожно-некротическом тесте.

При внедрении в практику нового метода необходимо доказать его воспроизводимость, стабильность и сопоставимость результатов, полученных методом летального заражения – «золотого стандарта» [1].

По нашим оценкам, метод кожно-некротических проб не обеспечивает стабильную воспроизводимость результатов испытания, обладает значительной вариабельностью.

Из обзора ВОЗ «Коллаборативные испытания по калибровке и утверждению Третьего международного стандарта адсорбированного дифтерийного анатоксина» [13] известно, что определение специфической активности нового стандарта дифтерийного анатоксина осуществляли двумя методами – летального заражения и кожно-некротических проб. В шести лабораториях проводили испытания методом кожно-некротических проб (всего было проведено 16 анализов). В четырнадцати лабораториях – методом летального заражения (проведено 28 анализов). Данные всех исследований анализировали в соответствии с разделом 2.7. Европейской фармакопеи 1997 г. издания. Специалистами ВОЗ из 28 опытов методом летального заражения 5 (18%) были квалифицированы как недействительные из-за нелинейности ответа, в то время как из 16 испытаний методом кожно-некротических проб 7 (44%) признаны невалидными вследствие нелинейности ответа, а также отсутствия параллельности результатов, что еще раз демонстрирует высокие риски получения нестабильных результатов.

Еще одним недостатком кожно-некротического метода является отсутствие методики с использованием одного разведения, соответственно используется большее количество животных как в рутинном контроле, так и на всех стадиях производства (70 морских свинок на один тест). Кроме того, поведение животных во время инъекции токсина, их состояние в последующие двое суток и характер кожных реакций свидетельствуют о том, что метод не является щадящим, гуманным для животных, чем создает проблемы для исследователей, в том числе этические и моральные.

Также необходимо подчеркнуть, что методика достаточно трудоемка. Подготовка животных для проведения инъекций токсина (освобождение от шерсти, фиксация на протяжении всей процедуры, большое количество доз и мест для введения токсина на одно животное) и процесс учета результатов (фиксация животного, страдающего от боли, замер эритемы/некроза) – крайне трудозатратные и длительные по времени процессы, требующие определенных профессиональных навыков и вовлечения большего числа персонала, чем при выполнении испытаний методом летального заражения.

Очевидные преимущества метода летального заражения:

- возможность оценить протективные свойства дифтерийного анатоксина как в монопрепарате, так и в составе комбинированных вакцин в день учета результатов;
- полученные результаты не требуют каких-либо преобразований;
- метод может быть выполнен с одним или тремя разведениями (используют 25 или 75 морских свинок соответственно);
- отсутствие жестких требований к степени очистки токсина;
- стабильность, достоверность и надежность результатов, а также возможность одновременно тестировать несколько серий препаратов;
- метод менее трудозатратен в сравнении с методом кожно-некротических проб.

Заключение

Проведенные исследования по оценке специфической активности дифтерийного токсина с использованием метода кожно-некротических проб позволяют сделать следующие выводы:

1. Морские свинки, доступные на территории России, обладают чувствительностью к внутрикожному введению очищенного дифтерийного токсина, аналогичной у аутбредных морских свинок Dunkin Hartley.
2. Дифтерийный токсин, производимый российскими предприятиями, требует дальнейшей очистки. Для возможности использования метода в российских условиях необходима разработка специальных способов очистки дифтерийного токсина без потери его биологических свойств.
3. Проведенные сравнительные испытания метода кожно-некротических проб и метода летального заражения продемонстрировали принципиальную возможность применения метода кожно-некротических проб. В то же время при использовании данного теста в рутинной практике возникает ряд проблем, обусловленных сложной процедурой подготовки животных, введением одному животному большого количества доз токсина, процессом учета результатов, необходимостью наличия специальных навыков у персонала и риском получения недостоверных результатов в сравнении с методом летального заражения.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Литература

1. *Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines*, World Health Organization 2013. Ordering code: WHO/IVB/11.11.
2. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). Доступно на: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>. Ссылка активна на 1 апреля 2022.
3. *Assay of diphtheria vaccine (adsorbed)*, general chapter 2.7.6 version 01/2008:20706. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online, www.pheur.edqm.eu/home.
4. Sanofi [официальный сайт] Доступно на: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/responsible-use-of-animals-in-research-and-production>. Ссылка активна на 1 апреля 2022.
5. Sanofi [официальный сайт] Доступно на: <https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/our-responsibility/documents-center/factsheets-2020/animal-protection.pdf?la=en>. Ссылка активна на 1 апреля 2022.
6. Pfizer [официальный сайт] Доступно на: <https://www.pfizer.com/science/animals-used-in-research>. Ссылка активна на 1 апреля 2022.
7. GlaxoSmithKline [официальный сайт] Доступно на: <https://us.gsk.com/en-us/research-and-development/our-use-of-animals/the-3rs-in-medicine-research/>. Ссылка активна на 1 апреля 2022.
8. Akkermans A., Chapsal J., Coccia E., et al. Animal testing for vaccines. Implementing replacement, reduction and refinement: challenges and priorities. *Biologicals*. November 2020. Vol. 68, P. 92–107. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.07.010>.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123). Strasbourg; 1986.
10. Protocol of amendment to the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS No. 170). Strasbourg; 1998.
11. *Statistical analysis of results of biological*, general chapter 5.3 version 01/2008:50300. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online, www.pheur.edqm.eu/home.
12. Общая фармакопейная статья 1.7.2.0003.15 Иммуногенность адсорбированного дифтерийного анатоксина. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.
13. *Pharmeuropa Special Issue BIO 2000-2, February 2001 Diphtheria Toxoid (adsorbed) - 3rd I.S. and BRP Collaborative Study for the Establishment of Diphtheria Toxoid (Adsorbed) Third International Standard and European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation Batch No. 3*. Доступно на: <https://www.edqm.eu/medias/fichiers/bsp022.pdf>. Ссылка активна на 1 апреля 2022.

References

1. *Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines*, World Health Organization 2013. Ordering code: WHO/IVB/11.11.
2. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>. Accessed: 1 Apr. 2022.
3. *Assay of diphtheria vaccine (adsorbed)*, general chapter 2.7.6 version 01/2008:20706. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online, www.pheur.edqm.eu/home.
4. Sanofi [official website] Available at: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/responsible-use-of-animals-in-research-and-production>. Accessed: 1 Apr. 2022.
5. Sanofi [official website] Available at: <https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/our-responsibility/documents-center/factsheets-2020/animal-protection.pdf?la=en>. Accessed: 1 Apr. 2022.
6. Pfizer [official website] Available at: <https://www.pfizer.com/science/animals-used-in-research>. Accessed: 1 Apr. 2022.
7. GlaxoSmithKline [official website] Available at: <https://us.gsk.com/en-us/research-and-development/our-use-of-animals/the-3rs-in-medicine-research/>. Accessed: 1 Apr. 2022.
8. Akkermans A., Chapsal J., Coccia E., et al. Animal testing for vaccines. Implementing replacement, reduction and refinement: challenges and priorities. *Biologicals*. November 2020. Vol. 68, P. 92–107. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.07.010>.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123). Strasbourg; 1986.
10. Protocol of amendment to the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS No. 170). Strasbourg; 1998.
11. *Statistical analysis of results of biological*, general chapter 5.3 version 01/2008:50300. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online, www.pheur.edqm.eu/home.
12. *General pharmacopoeia monograph 1.7.2.0003.15 Potency assay of diphtheria vaccine (adsorbed)*. The State Pharmacopoeia of Russian Federation 14 ed. P. 2. Moscow; 2018 (in Russ.).
13. *Pharmeuropa Special Issue BIO 2000-2, February 2001 Diphtheria Toxoid (adsorbed) - 3rd I.S. and BRP Collaborative Study for the Establishment of Diphtheria Toxoid (Adsorbed) Third International Standard and European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation Batch No. 3*. Available at: <https://www.edqm.eu/medias/fichiers/bsp022.pdf>. Accessed: 1 Apr. 2022.

Об авторах

- **Елена Игоревна Комаровская** – ведущий эксперт лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Россия. +7 (499) 190-18-18 (64-08), Komarovskaya@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9035-6072>.
- **Ольга Викторовна Перельгина** – к. м. н., начальник лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Россия. +7 (499) 190-18-18 (64-15), Pereligina@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-3751>.

Поступила: 15.04.2022. Принята к печати: 27.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena I. Komarovskaya** – Leading Expert of the Laboratory for Toxoids and Antitoxic Sera, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. +7 (499) 190-18-18 (64-08), Komarovskaya@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9035-6072>.
- **Olga V. Perelygina** – Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory for Toxoids and Antitoxic Sera, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. +7 (499) 190-18-18 (64-15), Pereligina@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-3751>.

Received: 15.04.2022. Accepted: 27.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-24-34>

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг возбудителей природно-очаговых инфекций в Ставропольском крае в 2016–2021 годах

Е. В. Чекрыгина¹, А. С. Волынкина^{*2}, О. А. Зайцева², Я. В. Лисицкая², И. В. Тищенко²,
О. А. Гнусарева², Д. В. Ростовцева², Е. И. Василенко², Н. О. Ткаченко²,
О. В. Васильева², К. А. Пурмак³, Н. И. Соломащенко³, А. Н. Куличенко²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ

² ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора

³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ставропольском крае» Роспотребнадзора

Резюме

Актуальность. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг, направленный на получение актуальной информации о генетических вариантах возбудителей, циркулирующих в изучаемом регионе, является важным элементом эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями (ПОИ). Ставропольский край – один из основных рекреационных регионов РФ, эндемичен по ряду ПОИ, в т.ч.: Крымской геморрагической лихорадке (КГЛ), лихорадке Ку, туляремии, иксодовому клещевому боррелиозу и др. **Цель.** Геномное профилирование возбудителей ПОИ, циркулировавших в Ставропольском крае в 2016–2021 гг. **Материалы и методы.** В качестве материала для исследования использовали штаммы микроорганизмов и образцы полевого и клинического материала, содержащие геномную ДНК/РНК возбудителей. Генетическое типирование штаммов и изолятов НК возбудителей ПОИ проводили методами MLVA (*Francisella tularensis* и *Coxiella burnetii*) и секвенирования фрагментов генома (вирусов лихорадок Крымской-Конго геморрагической, Западного Нила, ортохантавирусов, *Borrelia burgdorferii* s.l., *Rickettsia* sp.). **Результаты и обсуждение.** В результате молекулярно-генетического типирования на территории СК в 2016–2021 гг. установлена циркуляция: штаммов *F. tularensis* (генетические подгруппы B.I, B.III, B.VI; генетически идентичных штаммов *C. burnetii* (VNTR-профиль 4-6-6-4-7-6-3-12-3-11); риккетсий относящихся к 5 видам (*R. raoultii*, *R. aeschlimannii*, *R. slovaca*, *R. massiliae*, *R. helvetica*); боррелий (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. miyamotoi*, *B. bavariensis*, *B. lusitanae*, *B. Valaisiana*); РНК-изолятов: вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки генетических линий Европа-1 и Европа-3; ортохантавирусов Тула, вируса Западного Нила 2 генотипа. Впервые на территории Ставропольского края в пробах лёгкого насекомоядных выявлены РНК-изоляты ортохантавируса, генетически близкого к вирусу Camp Ripley (RLPV). **Выводы.** Получены новые данные о распространении генетических вариантов возбудителей ПОИ, в т.ч. на территории рекреационных зон, свидетельствующие, свидетельствующие об относительной стабильности природных очагов ПОИ в регионе в 2016–2021 гг.

Ключевые слова: молекулярно-эпидемиологический мониторинг, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, боррелии, риккетсии группы КПЛ, природно-очаговые инфекции, Ставропольский край, вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки, вирус Западного Нила, ортохантавирус
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Чекрыгина Е. В., Волынкина А. С., Зайцева О. А. и др. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг возбудителей природно-очаговых инфекций в Ставропольском крае в 2016–2021 годах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):24–34. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-24-34>

Molecular Surveillance of Natural Focal Diseases Causative Agents in the Stavropol Territory in 2016–2021

EV Chekrygina¹, AS Volynkina^{**2}, OA Zaitseva², YV Lisitskaya², IV Tishchenko², OA Gnusareva², DV Rostovtseva², EI Vasilenko², NO Tkachenko², OV Vasilyeva², KA Purmak³, NI Solomachenko³, AN Kulichenko²

¹Stavropol State Medical University, Russia

²Stavropol Research Anti-Plague Institute, Russia

³Center for Hygiene and Epidemiology in the Stavropol kray, Russia

* Для переписки: Волынкина Анна Сергеевна, к. б. н., заведующая лабораторией диагностики вирусных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, 355000, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15. +7(918) 860-65-20, факс: +7(8652) 26-03-12, volyn444@mail.ru. ©Чекрыгина Е. В. и др.

** For correspondence: Volynkina Anna S., Cand. Sci. (Biol.), Head of the Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute, 13-15 Sovjetskaya str., Stavropol, 355000, Russia, +7(918) 860-65-20, fax: +7(8652) 26-03-12, volyn444@mail.ru. ©Chekrygina EV, et al.

Abstract

Relevance. Molecular surveillance, aimed at obtaining up-to-date information on the genetic variants of pathogens circulating in the studied region, is an important element of the surveillance of natural focal infections (NFIs). The Stavropol Territory is one of the main recreational regions in the Russian Federation; it is endemic for a number of NFIs, including: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF), Q fever, tularemia, Lyme disease, etc. **The aim** of the work is genomic profiling of NFIs causative agents circulating in the Stavropol Territory in 2016-2021. **Materials and methods.** Microbial strains and samples of field and clinical material containing genomic DNA/RNA of pathogens were used as material for the study. Genetic typing of strains and isolates of DNA/RNA NFIs causative agents was performed by MLVA (*Francisella tularensis* and *Coxiella burnetii*) and genome fragment sequencing (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, West Nile virus, orthohantaviruses, *Borrelia burgdorferii* s.l., *Rickettsia* sp.).

Results. As a result of molecular genetic typing in the ST in 2016-2021 confirmed circulation of strains of *F. tularensis* of genetic subgroups B.I, B.III, B.VI, genetically identical strains of *C. burnetii* (VNTR-профиль 4-6-6-4-7-6-3-12-3-11), rickettsia belonging to 5 species: *R. raoultii*, *R. aeschlimannii*, *R. slovaca*, *R. massiliae*, *R. helvetica*, *Borrelia* belonging to the species: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. miyamotoi*, *B. bavariensis*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, RNA isolates of the CCHF virus of the Europe-1 and Europe-3 genetic lines, Tula orthohantaviruses, West Nile virus genotype 2. For the first time on the territory of the CT, in insectivore lung samples, RNA isolates of orthohantavirus genetically close to Camp Ripley virus (RLPV) were detected. **Conclusions.** New data have been obtained on the distribution of genetic variants of NFIs causative agents in the S, also in the recreation areas. Genetic structure of the population of NFIs causative agents in the ST in 2016-2021 did not change significantly, which indicates the relative stability of the natural foci of NFIs in the region.

Keywords: Molecular surveillance, Natural Focal Diseases, Stavropol Territory, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia* sp., *Rickettsia* sp., Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, West Nile Virus, Orthohantavirus
No conflict of interest to declare.

For citation: Chekrygina EV, Volynkina AS, Zaitseva OA et al. Molecular Surveillance of Natural Focal Diseases Causative Agents in the Stavropol Territory in 2016-2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):24-34 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-24-34>

Введение

Природно-очаговые инфекции (ПОИ) широко распространены в мире и представляют существенную угрозу эпидемиологическому благополучию населения. Возбудители ПОИ способны длительное время циркулировать на территории природных очагов с вовлечением в эпизоотический процесс различных видов животных. Отмечается тенденция к постепенному расширению территории природных очагов инфекций в различных регионах мира, в т.ч. на юге европейской части России, что связано с глобальным потеплением климата и изменением ареалов обитания носителей и переносчиков возбудителей [1–3].

Ставропольский край (СК) расположен в центральной части Предкавказья и Северном склоне Большого Кавказа. Территория СК эндемична по ряду природно-очаговых инфекций, наиболее актуальными из которых являются Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), лихорадка Ку, туляремия, иксодовый клещевой боррелиоз. В отдельных районах СК также установлена циркуляция возбудителей других ПОИ: ортохантавирусов, вируса Западного Нила, риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок [4].

Ставропольский край является одним из крупнейших туристических регионов России, на территории СК расположен особо охраняемый эколого-курортный регион Российской Федерации – Кавказские минеральные воды. Активизация хозяйственной деятельности человека, увеличение рекреационной нагрузки на территории природных

очагов повышают вероятность инфицирования людей возбудителями ПОИ и требуют проведения комплекса мероприятий по их профилактике.

Эпидемиологический надзор за ПОИ включает слежение за динамикой заболеваемости, показателями численности и уровнем инфицированности носителей и переносчиков возбудителей, а также изучение особенностей штаммов патогенных микроорганизмов, распространённых на территории очагов. Важным элементом эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями в настоящее время становится молекулярно-эпидемиологический мониторинг, направленный на получение актуальной информации, в т.ч. в режиме «реального времени», о генетических вариантах возбудителей ПОИ, циркулирующих на определенной территории [5]. К задачам молекулярно-эпидемиологического мониторинга возбудителей природно-очаговых лихорадок относят: выявление особенностей распространения генетических вариантов возбудителей на территории природных очагов; отслеживание изменений генетической структуры популяций возбудителей; своевременное выявление новых геновариантов возбудителей ПОИ [6,7].

Высокий эпидемический потенциал и уровень генетической изменчивости возбудителей ПОИ, а также возможность заноса патогенов из других регионов мира, в т.ч. с инфицированными носителями и переносчиками, обуславливает необходимость проведения непрерывного комплексного молекулярно-генетического мониторинга

Original Articles

циркулирующих возбудителей в эндемичных регионах с целью оценки их эпидемической значимости.

Цель работы – геномное профилирование возбудителей природно-очаговых инфекций бактериальной и вирусной этиологии, циркулировавших в Ставропольском крае в 2016–2021 гг., анализ особенностей их распространения.

Материалы и методы

Для идентификации генетических вариантов возбудителей природно-очаговых инфекций использовали штаммы микроорганизмов и образцы полевого и клинического материала, содержащие геномную ДНК/РНК возбудителей: 8 культур *Francisella tularensis holarctica* биовар *II, ery*, выделенных из проб полевого материала (проб селезёнок млекопитающих и суспензии клещей), 49 пулов иксодовых клещей, положительных на наличие ДНК риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ), 40 пулов иксодовых клещей, положительных на наличие ДНК боррелий, 4 пробы сыворотки крови от больных лихорадкой Ку, положительные на наличие ДНК *Coxiella burnetii*, 30 проб лёгкого грызунов и насекомых, положительных на наличие РНК ортохантавирусов, 39 пулов иксодовых клещей, 1 пробу печени насекомого и 102 образца плазмы крови от больных КГЛ, положительных на наличие РНК вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), 3 пробы головного мозга птиц, положительные на наличие РНК вируса Западного Нила (ЗН).

Культуры *F. tularensis* и изоляты ДНК/РНК *Borrelia burgdorferi* s.l., *Rickettsia* sp., вирусов ККГЛ, ЗН ортохантавирусов, выделены при проведении лабораторного исследования полевых образцов, собранных при эпизоотологическом обследовании территории Ставропольского края в 2016–2021 гг. Пробы клинического материала от больных из Ставропольского края в 2016–2021 гг., содержащие РНК вируса ККГЛ и ДНК *C. burnetii*, получены из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Ставропольском крае.

Индикация РНК возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций

Выделение ДНК из микробных взвесей культур *F. tularensis* проводили с использованием набора реагентов «ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Для экстракции ДНК/РНК из образцов полевого и клинического применяли набор реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Получение вирусной кДНК осуществляли с помощью набора реагентов «РЕВЕРТА-Л 100» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия).

Для подтверждения наличия 16s РНК боррелий, ДНК возбудителя лихорадки Ку, РНК вирусов ЗН и ККГЛ использовали наборы реагентов «АмплиСенс® WNF-FL», «АмплиСенс® *Coxiella burnetii*-FL», «АмплиСенс *Borrelia burgdorferi* sensu

lato-FL», «АмплиСенс® CCHFV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Наличие ДНК риккетсий группы КПЛ в образцах полевого материала подтверждали методом ПЦР в соответствии с протоколом, описанным в работе Mediannikov, et al., 2010 [8]. Детекцию РНК ортохантавирусов в образцах осуществляли в соответствии с протоколом, описанным в работе Klempa, 2006 [9].

Идентификация генетических вариантов возбудителей ПОИ

Генетическое типирование *F. tularensis* проводили методом MLVA-25 по протоколу, предложенному Johansson, 2004 г. [10], субвидовое типирование изолятов *C. burnetii* – методом MLVA-10 [11].

Идентификацию изолятов *Rickettsia* sp. осуществляли по нуклеотидным последовательностям фрагментов генов *gltA* (552 п.н.) и *OmpB* (720 п.н.) [12,13]. Видовую принадлежность изолятов боррелий определяли на основании анализа последовательности участка гена 16s РНК (724 п.н.) [14].

Молекулярно-генетическое типирование РНК-изолятов вируса ККГЛ проводили по нуклеотидным последовательностям трёх участков генома вируса: фрагментов кодирующих областей S, M и L сегментов размером 537 н.о., 435 н.о. и 437 н.о. соответственно [15]. Идентификацию генетических вариантов ортохантавирусов выполняли на основе анализа последовательности фрагмента L-сегмента генома вируса размером 347 п.н. [9]. Субвидовую идентификацию вариантов вируса Западного Нила осуществляли на основании анализа нуклеотидной последовательности фрагмента генома, включающего участки 5'нетранслируемой области и гена С (217 н.о.) [16].

Секвенирование нуклеотидных последовательностей ПЦР-фрагментов генома вирусов, боррелий, риккетсий, а также VNTR локусов *F. tularensis* и *C. burnetii* проводили на генетическом анализаторе «ABI 3500» (Applied Biosystems, США) с использованием набора реагентов Big Dye Terminator Kit v.3.1 (Applied Biosystems, США).

Биоинформационный анализ результатов MLVA типирования *F. tularensis* и *C. burnetii* выполняли в программе Start 2, для сравнения использовали MLVA-профили, полученные из международной базы данных MLVA bank.

Секвенированные последовательности участков генома вирусов, боррелий и риккетсий сравнивали с последовательностями из базы данных GenBank по алгоритму BLASTn, а также использовали для проведения филогенетического анализа. Филогенетические деревья строили в программе «MEGA 7» методом Neighbor-joining по алгоритму Kimura 2.

Анализ территориального распространения генетических вариантов

Привязку координат точек сбора полевого материала и предполагаемых мест заражения больных к топографической карте Ставропольского края

и построение карт выполняли в программном обеспечении ArcGIS 10.1.

Результаты и обсуждение

Генетическое типирование возбудителей ПОИ *Francisella tularensis*

Выполнено MLVA-25 типирование 8 штаммов *F. tularensis holarctica* биовар II, ery, выделенных в 2016–2018 гг. от млекопитающих (общественная полёвка – *Microtus socialis*, белозубка малая – *Crocidura suaveolens*, мышь малая лесная – *Apodemus uralensis*, заяц русак – *Lepus europaeus*) и клещей (*Dermacentor reticulatus*), собранных при проведении эпизоотологического обследования территории СК.

Исследуемые штаммы относились к 6 MLVA-генотипам, отличавшимся по числу tandemных повторов в локусах FT-M3 (11, 12, 17, 20 повторов), FT-M6 (4, 5 повторов), FT-M10 (2, 11 повторов), FT-M20 (3, 4 повтора). В соответствии с классификацией генетических линий возбудителя туляремии, предложенной Johansson (2004), штаммы *F. tularensis*, выделенные на территории СК, принадлежали к генетическим подгруппам В.I (2 культуры, Петровский р-н – 2017 г., Новоалександровский р-н – 2018 г.) В.III (3 культуры, Шпаковский

р-н – 2016–2017 гг., Петровский – 2016 г.), а также отдельной группе В.VI (3 культуры, Петровский, Ипатовский р-ны – 2017 г.). Территориальное распространение штаммов *F. tularensis* подгрупп В.I, В.III, В.VI представлено на рисунке 1.

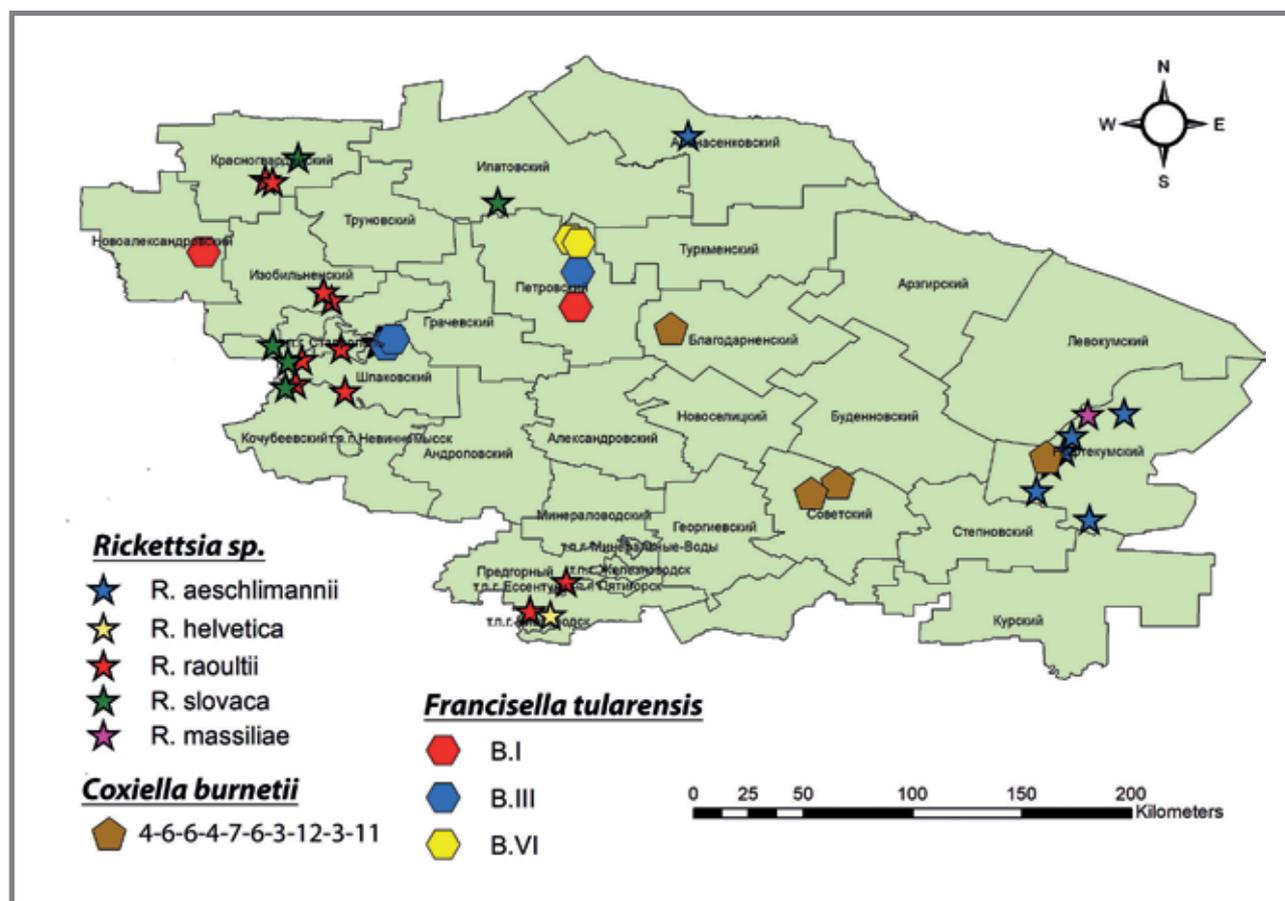
Штаммы *F. tularensis holarctica* генетических подгрупп В.I, В.III и В.VI являются типичными для территории СК. Штаммы кластера В.I ранее были выделены в СК в 2003, 2008, 2010 и 2012 гг., кластера В.III – в 2012, 2013 и 2015 гг., кластера В.VI – в 2015 г. К генетической подгруппе В.I относятся также штаммы, изолированные в Ростовской области (1983, 1985, 1988 гг.), Чехии (1995 г.), Украине (1990 г.), Словакии (1988 г.), странах Скандинавского полуострова (1984, 1984–1985, 1996 гг.). К группе В.III относятся штаммы из Московской области (1949 г.), Республики Крым (1980, 1990 гг.), Ростовской области (1988 г.), Республики Калмыкия (1991 г.), Чехии (1995 г.), Швеции (2000 г.), Финляндии (1997 г.) [17]. В подгруппу В.VI входят только штаммы, выделенные в Ставропольском крае.

Coxiella burnetii

Проведено MLVA-10 типирование 4 изолятов *C. burnetii* из образцов плазмы крови от больных

Рисунок 1. Территориальное распространение риккетсий, генетических вариантов *C. burnetii*, *F. tularensis*, риккетсий в Ставропольском крае (2016–2021 гг.)

Figure 1. Territorial distribution of rickettsiae, genetic variants of *C. burnetii*, *F. tularensis* in the Stavropol Territory (2016–2021)



Original Articles

лихорадкой Ку из Советского, Благодарненского и Нефтекумского районов СК в 2016 г. Все исследуемые изоляты обладали идентичным VNTR-профилем 4-6-6-4-7-6-3-12-3-11. Изоляты *C. burnetii*, циркулировавшие в СК, обладают наибольшим генетическим родством со штаммом R1140, изолированным в России, отличаясь от него по 3 локусам: ms30, ms31 и ms 36. Места выделения изолятов *C. burnetii*, исследованных в рамках данной работы, представлены на рисунке 1.

Rickettsia sp.

На основании анализа нуклеотидной последовательности 2 генов (*gltA*, *ompB*) проведена видовая идентификация 49 изолятов ДНК *Rickettsia* sp., выявленных в пулах иксодовых клещей (*Hyalomma marginatum*, *Dermacentor marginatus*, *D. reticulatus*, *Haemaphysalis punctata*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus rossicus*, *R. turanicus*), собранных на территории СК в 2017–2021 гг. В результате сравнения секвенированных последовательностей генов *gltA* и *OmpB* с данными из базы GenBank с использованием алгоритма BLAST определена принадлежность изолятов риккетсий к 5 видам: *R. raoultii* (24 образца), *R. aeschlimanii* (12 образцов), *R. slovaca* (10), *R. massiliae* (2), *R. helvetica* (1).

Риккетсии видов *R. raoultii*, *R. slovaca* и *R. helvetica* выделены из клещей рода

Dermacentor (*D. reticulatus* и *D. marginatus*), риккетсии *R. aeschlimanii* – из клещей *H. marginatum*, *H. punctata*, *I. ricinus*, риккетсии *R. massiliae* – из клещей рода *Rhipicephalus* (*R. turanicus*, *R. rossicus*).

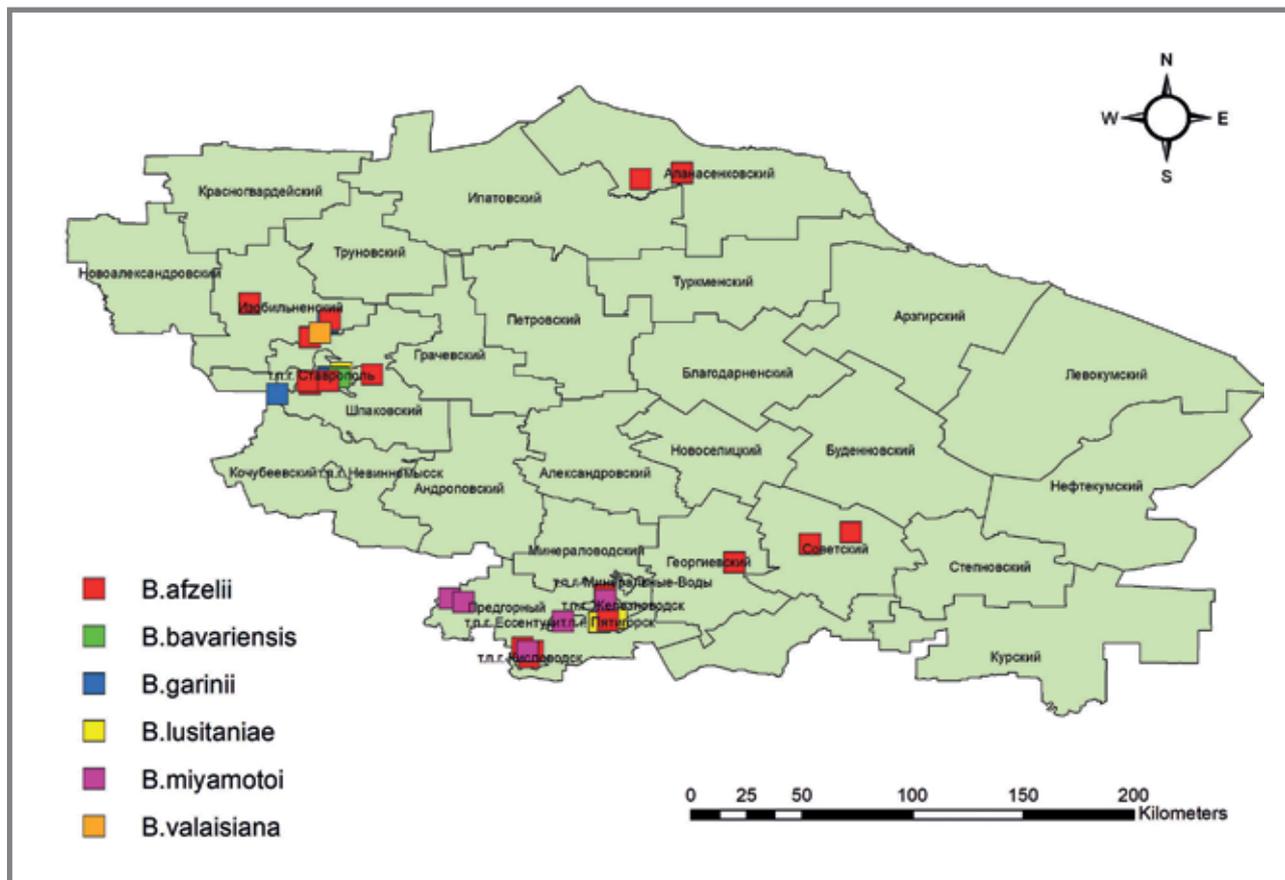
Анализ территориального распространения риккетсий в СК представлен на рисунке 1. В западных и южных районах СК (Красногвардейский, Изобильненский, Шпаковский, Кочубеевский) циркулируют *R. raoultii* и *R. slovaca*, в восточных районах – *R. aeschlimanii* и *R. massiliae*. *R. helvetica* выделена только в Предгорном районе СК.

Идентифицированные виды риккетсий относятся к группе клещевых пятнистых лихорадок, включающей возбудители, патогенные для человека. В России зарегистрированы случаи заболевания человека при инфицировании *R. raoultii*, *R. aeschlimanii* и *R. slovaca* (Новосибирская область) [18], в Швеции, Франции, Италии и Аргентине – *R. helvetica* и *R. massiliae* [19,20].

Боррелии

Проведено секвенирование участка гена 16S рНК для 40 изолятов ДНК боррелий, выявленных в клещах *I. ricinus*, *I. redikorzevi*, *D. marginatus*, собранных при проведении эпизоотологического обследования СК в 2017–2021 гг. Установлена принадлежность исследуемых изолятов к 6 видам: *B. afzelii* (23 изолята), *B. garinii* (4),

Рисунок 2. Территориальное распространение геновидов боррелий в Ставропольском крае (2016–2021 гг.)
Figure 2. Territorial distribution of *Borrelia* genospecies in the Stavropol Territory (2016–2021)



B. miyamotoi (7), *B. bavariensis* (1), *B. lusitaniae* (4), *B. valaisiana* (1).

Доминирующим видом боррелий в СК являлся *B. afzelii* (52% от всех изолятов в 2017 г., 100% – в 2020 г., 50% – в 2021 г.). Территориальное распространение геновидов боррелий представлено на рисунке 2. *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. lusitaniae* распространены на всей территории СК. *B. miyamotoi* в период с 2017 г. по 2021 г. встречалась только в регионе Кавказских минеральных вод (Предгорном районе, г. Ессентуки, г. Железноводске, г. Кисловодске), *B. bavariensis* – в г. Ставрополь, *B. valaisiana* – в Изобильненском районе.

B. afzelii, *B. garinii* и *B. bavariensis* широко распространены на территории РФ и являются этиологическими агентами большинства случаев заболевания иксодовым клещевым боррелиозом [21]. *B. miyamotoi* также имеет повсеместное распространение на территории РФ, циркулирует в сочетанных природных очагах со спирохетами группы *B. burgdorferi* s.l. и может вызывать тяжёлые лихорадочные заболевания человека [22]. Патогенность *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* убедительно не доказана.

Вирус ККГЛ

Выполнено секвенирование участков S, M и L сегментов генома РНК-изолятов вируса ККГЛ, выявленных в 102 пробах сывороток крови от больных КГЛ в СК в 2016–2021 гг. и 39 пробах полевого материала: 38 суспензиях клещей (*H. marginatum*, *R. turanicus*) и одной пробе печени южного ежа (*Erinaceus roumanicus*), собранных на территории СК в 2016–2021 гг.

Установлена принадлежность исследуемых РНК-изолятов вируса ККГЛ к двум генетическим линиям: Европа-1 и Европа-3. Варианты вируса ККГЛ генотипа Европа-1 выявлены в 92,2% исследуемых образцов, в т.ч.: в 100 пробах сыворотки крови от больных КГЛ (98% от всех клинических образцов), одной пробе печени ежа южного и 29 пулах клещей *H. marginatum* и *R. turanicus*. Варианты вируса ККГЛ генотипа Европа-3 обнаружены в двух пробах сыворотки крови от больных КГЛ (1,9%) (с. Безопасное, Труновский район, 2016 г. и с. Софиевка, Ипатовский район, 2019 г.), а также 9 пулах клещей *H. marginatum*, снятых с КРС (с. Журавское, Новоселицкий район, 2021 г.).

Изоляты вируса ККГЛ, изученные в рамках данной работы, относились к 5 генетическим вариантам линии Европа-1: VaVaVa (72,3% образцов), VbVbVb (3,5%), VaVbVa (14,9%), VbVaVb (0,7%) и VbVbVa (0,7%).

В популяции вируса ККГЛ на территории СК в 2016–2021 гг. преобладали штаммы генетической линии Европа-1, доля которых составляла 70,9–100% среди всех РНК-изолятов, 96,7–100% среди РНК-изолятов, выявленных в образцах сывороток крови от больных КГЛ. Доминирующим генетическим вариантом вируса ККГЛ являлся вариант VaVaVa линии Европа-1 (73,2–86,7%

в 2016–2019 гг., 100% – в 2020 г., 51,6% – в 2021 г. среди всех РНК-изолятов). Среди реассортантных геновариантов преобладал вариант VaVbVa генетической линии Европа-1 (24,4% в 2016 г., 12,1–13,3% – в 2017–2019 гг., 9,7% – в 2021 г. среди всех РНК-изолятов). Удельный вес остальных генетических вариантов линии Европа-1 в структуре популяции в 2016–2021 гг. составлял 3,0–13,3%. Доля РНК-изолятов вируса ККГЛ линии Европа-3 составляла 2,4–3,0% (2016 и 2019 гг.) и возросла до 29,0% в 2021 г.

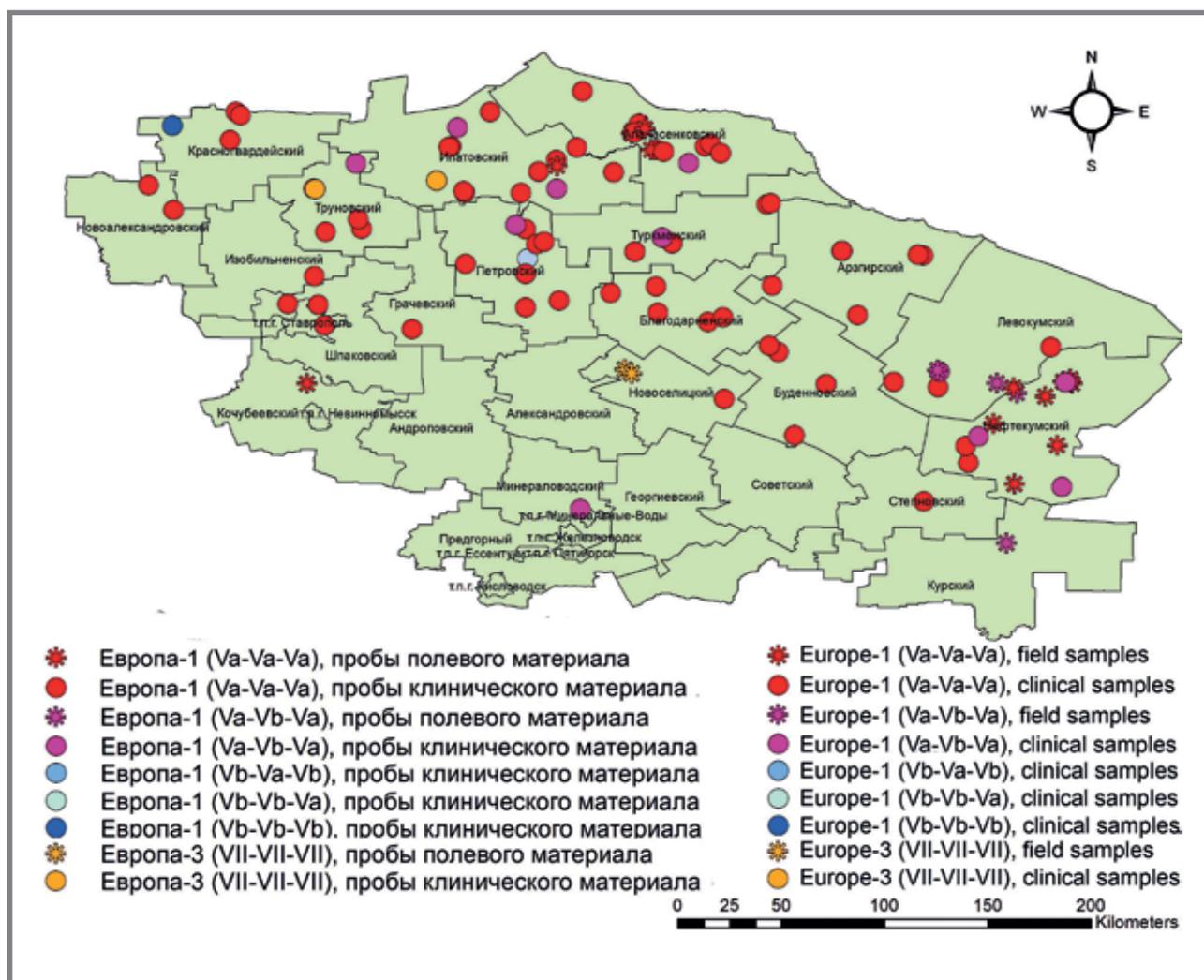
Соотношение генетических вариантов вируса ККГЛ, циркулировавших на территории СК, существенно не изменялось в 2016–2019 гг., в 2020 г. были выявлены только РНК-изоляты варианта VaVaVa генетической линии Европа-1. В 2021 г. наблюдалось увеличение доли РНК-изолятов генетической линии Европа-3, выявленных из образцов полевого материала.

Анализ территориального распространения генетических вариантов вируса ККГЛ в СК показал, что вариант VaVaVa генетической линии Европа-1 циркулирует на большей части территории региона, остальные геноварианты вируса ККГЛ имеют локальное распространение (рисунок 3).

Варианты вируса ККГЛ генетических линий Европа-1 и Европа-3 типичны для СК. Штаммы вируса ККГЛ генотипа Европа-1 распространены в странах Европы (Болгарии, Албании, Косово, Греции, Испании), Юго-Западной Азии (Турции, Иране), и регионах юга европейской части России. Российские штаммы вируса ККГЛ линии Европа-1 отличаются от штаммов из Турции, Ирана и европейских стран и формируют на филогенетических деревьях по S, M и L сегментам генома вируса отдельные генетические подгруппы (Ставрополь-Ростов-Астрахань-1 (Va), Волгоград-Ростов-Ставрополь (Vb), Астрахань-2 (Vc), Крым (Vd)), коррелирующие с географическим местом выделения изолятов. Установлены процессы реассортационного обмена S, M и L сегментами между российскими штаммами различных подгрупп генотипа Европа-1 [23]. РНК-изоляты генетической линии Европа-3 выявлены на территории РФ (Андроповский р-н Ставропольского края в 2009 г. – клинический материал, Яшалтинский р-н Республики Калмыкия, 2012 г. – суспензии клещей *H. marginatum*) [23] и Иране (изолят Iran-Kerman/22, юго-восточная часть Ирана, 2012 г.) [24].

Соотношение генетических вариантов вируса ККГЛ, циркулировавших в СК в 2016–2020 гг., не изменилось, судя по результатам молекулярно-генетического мониторинга популяции вируса ККГЛ в регионе в 2007–2015 гг., – доминирующим геновариантом являлся вариант VaVaVa генотипа Европа-1, вторым по распространённости – вариант VaVbVa генотипа Европа-1 [23]. Популяция вируса ККГЛ на территории СК в целом сохраняет относительную стабильность.

Рисунок 3. Распространение геновариантов вируса ККГЛ на территории Ставропольского края (2016–2021 гг.)
Figure 3. Territorial distribution of CCHF virus genovariants in the Stavropol Territory (2016–2021)



В СК большинство случаев заболевания КГЛ было вызвано штаммами вируса генотипа Европа-1 (98,0%), также в 2009, 2016 и 2019 гг. выделялись штаммы генотипа Европа-3 из клинического материала от больных КГЛ со средне-тяжёлым течением болезни, без геморрагических проявлений. В 2021 г. на территории СК впервые выявлены РНК-изоляты вируса ККГЛ в образцах полевого материала, отмечено увеличение доли штаммов генотипа Европа-3 в структуре популяции вируса ККГЛ. Продолжение молекулярно-генетического мониторинга циркуляции вируса ККГЛ позволит уточнить данные об особенностях распространения и эпидемиологической значимости штаммов генетической линии Европа-3 на территории Ставропольского края.

Ортохантавирусы

Выполнено секвенирование фрагмента L сегмента генома РНК-изолятов ортохантавирусов, выявленных в 30 пробах полевого материала – суспензиях лёгких грызунов и насекомоядных (обыкновенная полевка – *M. arvalis*, общественная полёвка – *M. socialis*,

малая лесная мышь – *A. uralensis*, полевая мышь – *Ap. agrarius*, бурузубка Волнухина – *Sorex volnuchini*, водяная полёвка – *Arvicola amphibious*, крот кавказский – *Talpa caucasica*), собранных на территории СК в 2016–2021 гг.

В результате филогенетического анализа секвенированных нуклеотидных последовательностей в двух образцах суспензий лёгкого насекомоядных (*T. caucasica* – 2016, 2019 гг.) идентифицирован ортохантавирус, генетически близкий к Camp Ripley Virus – RLPV.

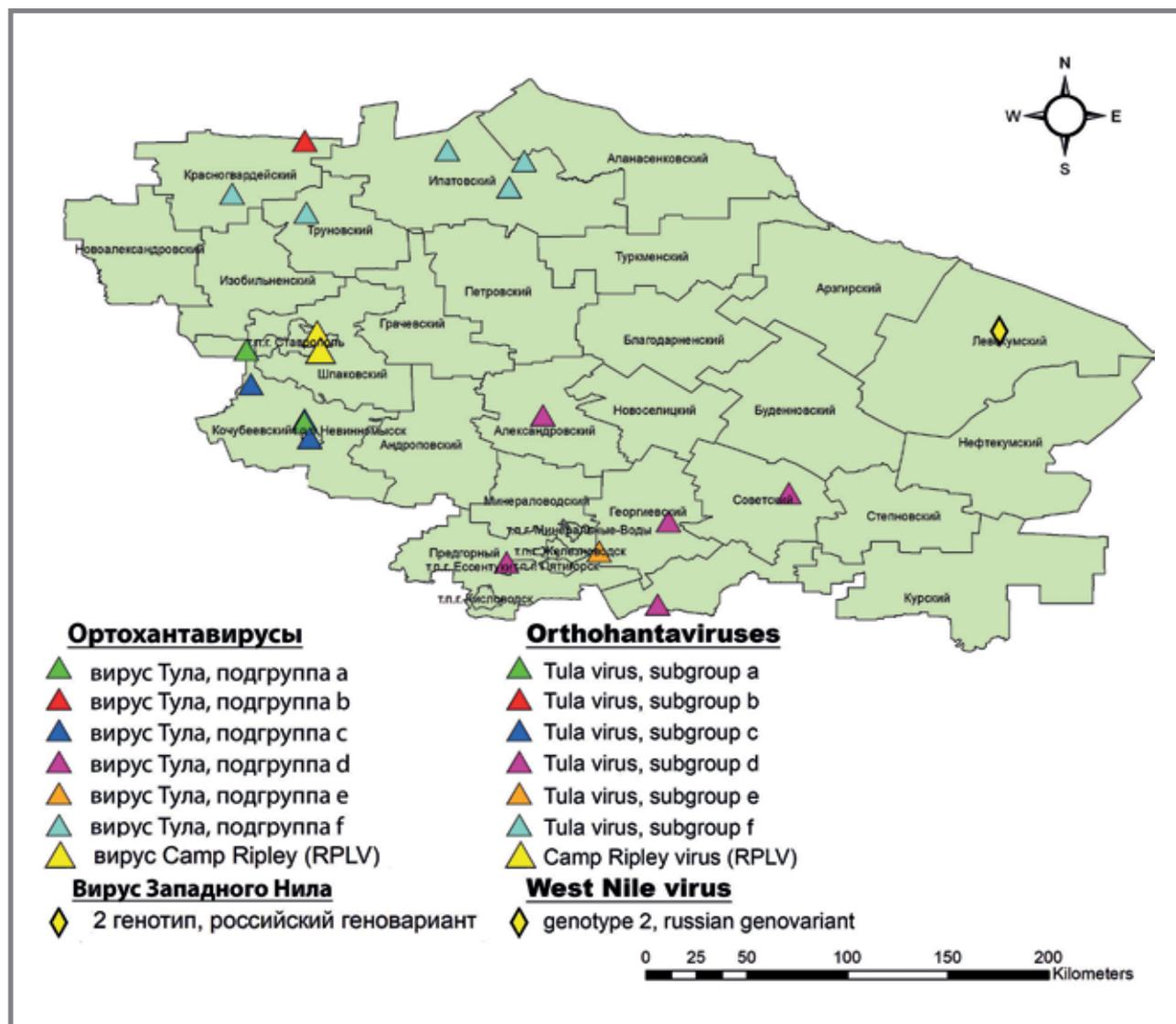
В 28 образцах суспензий лёгкого грызунов (*M. arvalis* – 22 пробы 2016, 2018–2020 гг.; *M. socialis* – две пробы – 2020 г.; *A. agrarius* – одна проба – 2016 г.; *A. uralensis* – одна проба – 2020 г.; *A. amphibious* – одна проба – 2016 г.; *S. volnuchini* – одна проба – 2019 г.) выявлен ортохантавирус Тула.

Исследуемые РНК-изоляты ортохантавируса Тула принадлежали к шести генетическим подгруппам (a, b, c, d, e f).

Анализ распространения ортохантавирусов показал, что РНК-изоляты ортохантавируса

Рисунок 4. Распространение геновариантов вируса ЗН и ортохантавирусов на территории Ставропольского края (2016–2021 гг.)

Figure 4. Territorial distribution of WNF virus genovariants and orthohantaviruses in the Stavropol Territory (2016–2021)



Тула, относящиеся к подгруппам a–f, формируют локальные популяции на территории СК, в которых варианты вируса циркулируют в течение нескольких лет (рис. 4). Так, РНК-изоляты ортохантавируса Тула подгруппы «с» выявлены в Кочубеевском районе (2018–2020 гг.), штаммы подгруппы d – в Предгорном, Александровском, Кировском и Советском районах (2018, 2020 гг.), изоляты подгруппы f – в Красногвардейском, Ипатовском, Труновском районах (2016, 2019–2020 гг.). РНК-изоляты Camp Ripley Virus выявлены в г. Ставрополе (2016, 2019 гг.).

Основные переносчики ортохантавируса Тула в СК – *M. arvalis* и *M. socialis*, другие виды грызунов также вовлечены в циркуляцию вируса. Ортохантавирус Тула впервые выявлен от *M. arvalis* и *M. rossiaemeridionalis* в Тульской области РФ в 1994 г., позже циркуляция вируса была подтверждена на территории Краснодарского края, Омской области, Республики Крым,

а также Восточного Казахстана, стран Центральной и Восточной Европы [25–27]. Ортохантавирус Тула обладает низким патогенным потенциалом для человека, описаны 4 случая заболевания человека геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, вызванной вирусом Тула, в Германии, Чехии и Франции, в т.ч. случай тяжёлого течения болезни у пациента с иммунодефицитом [28].

Ортохантавирусы циркулируют в локальных популяциях хозяев-носителей, высокий уровень генетической гетерогенности ортохантавирусов позволяет дифференцировать отдельные микропопуляции вирусов на основании различий геномных нуклеотидных последовательностей. Так, РНК-изоляты ортохантавируса Тула, выявленные в различных регионах Словении и Германии, формируют отдельные генетические подгруппы [29]. Локальные популяции геновариантов a–f ортохантавируса Тула обнаружены на территории СК.

Original Articles

В 2019 и 2021 гг. в г. Ставрополе выявлены РНК-изоляты ортохантавирусов, генетически близких к вирусу Camp Ripley Virus. Ортохантавирус Camp Ripley был впервые выделен в пробах суспензий лёгкого обыкновенной короткохвостой бурозубки в США, штат Миннесота, в 1998 г., патогенный потенциал вируса не установлен [30]. Изучение циркуляции ортохантавирусов в популяциях насекомых на территории СК позволит уточнить видовой состав ортохантавирусов в регионе и оценить их патогенный потенциал.

Вирус Западного Нила

Выполнено секвенирование участка генома 5'НТР-ген с 3 РНК-изолятов вируса Западного Нила (ВЗН), выявленных в пробах мозга сороки (Левокумский район, с. Максимокумское, 2018 г.). Сравнение секвенированных последовательностей РНК-изолятов ВЗН показало их абсолютную идентичность с последовательностями изолятов ВЗН VLG-580-2010-Н, VOLGOGRAD-01/918-2011, VORONEZH-01/845-2011, циркулировавших в Волгоградской и Воронежской областях в 2010–2011 гг. В результате филогенетического анализа установлена принадлежность исследуемых РНК-изолятов к российскому геноварианту генотипа 2.

В 2018 г. в СК в пробах мозга птиц выявлены РНК-изоляты вируса ЗН, принадлежащие к российской подгруппе 2 генотипа вируса, преобладающего с 2010 г. по 2019 г. в большинстве эндемичных по ЛЗН регионов РФ. РНК-изоляты 2 генотипа выявлялись в образцах клинического материала от больных ЛЗН в Ставропольском крае в 2018, 2019 гг. [31]

Заключение

В результате работы проведено комплексное генетическое профилирование возбудителей ПОИ, циркулировавших на территории СК в 2016–2021 гг., идентифицированы генетические варианты *F. tularensis*, *C. burnetii*, вирусов ККГЛ, ЗН, ортохантавирусов, геновиды боррелий и риккетсий, характерные для региона, определена территориальная приуроченность генетических вариантов

возбудителей ПОИ в СК, в т.ч. в рекреационных зонах региона, где выявлена циркуляция *R. raoultii*, *B. afzelii*, *B. miyamotoi*, *B. isitaniae*, штаммов вируса ККГЛ генетической линии Европа-1 (вариант Va-Vb-Va), ортохантавируса Тула (подгрупп d и e).

На территории СК выявлена циркуляция патогенных для человека штаммов: *F. tularensis* генетических подгрупп B.I, B.III, B.VI; *C. burnetii*; *B. miyamotoi*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis*; вируса ККГЛ (генетических линий Европа-1 и Европа-3); вируса ЗН (русской подгруппы 2 генотипа); обладающих высоким эпидемическим потенциалом *R. raoultii*, *R. aeschlimanii* и *R. slovacica*, *R. helvetica*, *R. massiliae*; ортохантавируса Тула, способных вызывать лихорадочные заболевания человека, но обладающих низким эпидемическим потенциалом, а также *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* и нового ортохантавируса, генетически близкого к вирусу Camp Ripley, патогенный потенциал которых до конца не изучен. Соотношение генетических вариантов, циркулировавших в СК в 2016–2021 гг., существенно не изменялось, что свидетельствует об относительной стабильности природных очагов ПОИ в регионе.

Информация о генетических вариантах возбудителей ПОИ может быть использована при эпидемиологическом анализе возможных случаев (вспышек) туляремии, лихорадки Ку, ИКБ, риккетсиозов, КГЛ, ЛЗН, ГЛПС для определения источника и путей распространения инфекции, а также мониторинга природных очагов инфекций.

С целью дальнейшего совершенствования молекулярно-генетического мониторинга природно-очаговых инфекций необходимо внедрение в практику методов высокопроизводительного секвенирования, позволяющих расшифровывать полноразмерные последовательности бактериальных и вирусных геномов и методов метагеномного секвенирования, направленных на детекцию новых генетических вариантов возбудителей ПОИ, а также разработка on-line платформ для автоматизированной обработки нуклеотидных последовательностей и визуализации результатов молекулярно-генетических исследований.

Литература

1. Малецкая О. В., Прислегина Д. А., Таран Т. В. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Лихорадка Западного Нила. Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №1. С. 109–114. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-109-114>
2. Малецкая О. В., Таран Т. В., Прислегина Д. А. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Крымская геморрагическая лихорадка. Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №4. С. 75–80. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-75-80>
3. Pley C, Evans M, Lowe R, et al. Digital and technological innovation in vector-borne disease surveillance to predict, detect, and control climate-driven outbreaks. *Lancet Planet Heal*. 2021. Vol. 10, N5. P. e739–e745. doi:10.1016/S2542-5196(21)00141-8
4. Василенко Н. Ф., Прислегина Д. А., Манин Е. А. и др. Современное состояние природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций на территории Ставропольского края. Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО. 2021. Т. 1, №12. С. 72–78. <https://doi.org/2219-5238/2021-29-12-72-78>
5. Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet*. 2018. Vol. 19, N1. P. 9–20. doi:10.1038/nrg.2017.88
6. Braks M, Giglio G, Tomassone L, et al. Making Vector-Borne Disease Surveillance Work: New Opportunities From the SDG Perspectives. *Front Vet Sci*. 2019. N6. P. 232. doi:10.3389/fvets.2019.00232
7. Ciccozzi M, Lai A, Zehender G, et al. The phylogenetic approach for viral infectious disease evolution and epidemiology: An updating review. *J Med Virol*. 2019. Vol. 91, N10. P. 1707–1724. doi:10.1002/jmv.25526
8. Mediannikov O, Diatta G, Fenollar F, et al. Tick-borne rickettsioses, neglected emerging diseases in rural Senegal. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2010. N4. P. e821. doi:10.1371/journal.pntd.0000821
9. Klempe B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, et al. Hantavirus in African Wood Mouse, Guinea. *Emerging Infectious Diseases*. 2006. Vol. 12, N5. P. 838–840. doi:10.3201/eid1205.051487
10. Johansson A, Farlow J, Larsson P, et al. Worldwide Genetic Relationships among *Francisella tularensis* Isolates Determined by Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. *J. Bacteriol*. 2004. Vol. 186, N17. P. 5808–5818

11. MLVAnet support site [Internet]. *Coxiella burnetii* 2014 cooperative database. Доступно на: <http://mlva.u-psud.fr/mlvanet/spip.php?rubrique50> Ссылка активна на 24 августа 2022.
12. Yin X, Guo S, Ding C, et al. Spotted Fever Group Rickettsiae in Inner Mongolia, China, 2015–2016. *Emerg Infect Dis*. 2018. Vol. 24, N11. P. 2105–2107. doi: 10.3201/eid2411.162094
13. Wijnveld M, Shhotta A-M, Pinter A, et al. Novel Rickettsia raoultii strain isolated and propagated from Austrian Dermacentor reticulatus ticks. *Parasites & Vectors*. 2016. N9. P. 567. doi:10.1186/s13071-016-1858-x
14. Fukunaga M, Hamase A, Okada K, et al. Characterization of spirochetes isolated from ticks (*Ixodes tanuki*, *Ixodes turdus*, and *Ixodes columnae*) and comparison of the sequences with those of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996. Vol. 62, N7. P. 2338–2344. DOI: 10.1128/aem.62.7.2338-2344.1996
15. Куличенко А. Н., Волюнкина А. С., Котенев Е. С. и др. Новый генетический вариант вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, выявленный в Крыму. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. Т. 34, №2. С. 76–80.
16. Платонов А. Е., Карань Л. С., Шопенская Т. А. и др. Генотипирование штаммов вируса лихорадки Западного Нила, циркулирующих на юге России, как метод эпидемиологического расследования: принципы и результаты. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. Т. 88, №2. С. 29–37.
17. Тимофеев В. С., Кудрявцева Т. Ю., Мокриевич А. Н. и др. Молекулярное типирование штаммов Francisella tularensis методом мультилокусного анализа варибельности числа tandemных повторов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2014. № 1. С. 8–15.
18. Власов В. В., Иголкина Я. П., Пар В. А. и др. Клещевые риккетсиозы в Западной Сибири. Первые Российские случаи риккетсиозов, вызванных Rickettsia aeschlimannii, Rickettsia raoultii и Rickettsia slovaca. Национальные приоритеты России. 2021. Т. 42, №3. С. 122–126.
19. Fournier PE, Grunnenberger F, Jaulhac B, et al. Evidence of Rickettsia helvetica infection in humans, eastern France. *Emerg Infect Dis*. 2000. N6. P. 389–392. doi:10.3201/eid0604.000412
20. Vitale G, Mansuelo S, Rolain JM, et al. Rickettsia massiliae Human Isolation. *Emerg Infect Dis*. 2006. N12. P. 174–175. doi:10.3201/eid1201.050850
21. Кореберг Э. И., Неведова В. В., Фадеева И. А., Горелова Н. Б. Основные итоги генотипирования боррелий в России. Бюллетень сибирской медицины. 2006. №5. С.87–92. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006--87-92>
22. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. *Emerg. Infect. Dis*. 2011. N17, P. 1816–1822.
23. Крымская геморрагическая лихорадка. Онищенко Г. Г., Куличенко А. Н., ред.: Воронеж. ООО «Фаворит», 2018. 288с.
24. Chinikar S, Bouzari S, Shokrgozar MA, et al. Genetic Diversity of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains from Iran. *J Arthropod Borne Dis*. 2016. Vol. 10, N2. P. 127–140.
25. Plyusnin A, Vapalahti O, Lankinen H, et al. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J. Virol*. 1994. №.68. p. 7833–9.
26. Яшина Л. Н., Зайковская А. В., Протопопова Е. В. и др. Хантавирус Тула на территории Крыма. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015. Т. 33, № 4. С. 38–40.
27. Якименко В. В., Гаранина С. Б., Малькова М. Г. и др. Итоги изучения хантавирусов в Западной Сибири. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 2. С. 20–6.
28. Hofmann J, Kramer S, Herrlinger KR, et al. Tula Virus as Causative Agent of Hantavirus Disease in Immunocompetent Person, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2021. Vol. 27, N4. P. 1234–1237. doi:10.3201/eid2704.203996
29. Schmidt-Chanasit J, Essbauer S, Petraityte R, et al. Extensive host sharing of central European Tula virus. *J. Virol*. 2010. Vol. 84. P. 459–474. doi:10.1128/JVI.01226-09
30. Bennett SN, Gu SH, Kang HJ, et al. Reconstructing the evolutionary origins and phylogeography of hantaviruses. *Trends Microbiol*. 2014. Vol. 22, N8. P.473–482. doi:10.1016/j.tim.2014.04.008
31. Батулин А. А., Ткаченко Г. А., Леденева М. Л. и др. Молекулярно-генетический анализ вариантов вируса Западного Нила, циркулирующих на европейской части России в 2010–2019 гг. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2021. Т. 98, №3. С.308–318 <https://doi.org/10.36233/0372-9311-85>

References

1. Maletskaya OV, Prislegina DA, Taran TV, et al. Natural Focal Viral Fevers in the South of European Part of Russia. *West Nile Fever. Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):109–114 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-109-114>
2. Maletskaya OV, Taran TV, Prislegina DA, et al. Natural-Focal Viral Fevers in the South of the European Part of Russia. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(4):75–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-75-80>
3. Pley C, Evans M, Lowe R, et al. Digital and technological innovation in vector-borne disease surveillance to predict, detect, and control climate-driven outbreaks. *Lancet Planet Heal*. 2021;10(5):e739–e745. doi:10.1016/S2542-5196(21)00141-8
4. Vasilenko NF, Prislegina DA, Manin EA, et al. Current Status of the Natural Foci of Tick-Borne Diseases in the Stavropol Region. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;1(12):72–78 (In Russ.). <https://doi.org/2219-5238/2021-29-12-72-78>
5. Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet*. 2018;19(1):9–20. doi:10.1038/nrg.2017.88
6. Braks M, Giglio G, Tomassone L, et al. Making Vector-Borne Disease Surveillance Work: New Opportunities From the SDG Perspectives. *Front Vet Sci*. 2019;(6):232. doi:10.3389/fvets.2019.00232
7. Ciccozzi M, Lai A, Zehender G, et al. The phylogenetic approach for viral infectious disease evolution and epidemiology: An updating review. *J Med Virol*. 2019;91(10):1707–1724. doi:10.1002/jmv.25526
8. Mediannikov O, Diatta G, Fenollar F, et al. Tick-borne rickettsioses, neglected emerging diseases in rural Senegal. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2010;(4):e821. doi:10.1371/journal.pntd.0000821
9. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, et al. Hantavirus in African Wood Mouse, Guinea. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(5):838–840. doi:10.3201/eid1205.051487.
10. Johansson A, Farlow J, Larsson P, et al. Worldwide Genetic Relationships among Francisella tularensis Isolates Determined by Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. *J. Bacteriol*. 2004;186(17):5808–5818
11. MLVAnet support site [Internet]. *Coxiella burnetii* 2014 cooperative database. Available at: <http://mlva.u-psud.fr/mlvanet/spip.php?rubrique50> Assessed: 24 Aug 2022.
12. Yin X, Guo S, Ding C, et al. Spotted Fever Group Rickettsiae in Inner Mongolia, China, 2015–2016. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(11):2105–2107. doi:10.3201/eid2411.162094
13. Wijnveld M, Shhotta A-M, Pinter A, et al. Novel Rickettsia raoultii strain isolated and propagated from Austrian Dermacentor reticulatus ticks. *Parasites & Vectors*. 2016;(9):567. doi:10.1186/s13071-016-1858-x
14. Fukunaga M, Hamase A, Okada K, et al. Characterization of spirochetes isolated from ticks (*Ixodes tanuki*, *Ixodes turdus*, and *Ixodes columnae*) and comparison of the sequences with those of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996;62(7):2338–2344. DOI: 10.1128/aem.62.7.2338-2344.1996
15. Kulichenko AN, Volynkina AS, Kotenev ES, et al. Novyy genicheskiy variant virusa Krymskoj-Kongo gemorragicheskoj likhoradki, vyyavlennyy v Krymu. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;34(2):76–80 (In Russ.).
16. Platonov AE, Karan LS, Shopenskaya TA, u др. Genotipirovaniye shtammov virusa likhoradki Zapadnogo Nila, tsirkuliruyushchikh na yuge Rossii, kak metod epidemiologicheskogo rassledovaniya: printsipy i rezul'taty. *Zh. Mikrobiol. (Moscow)*, 2011;88(2):29–37 (In Russ.).
17. Timofeyev V. S., Kudryavtseva T. Yu., Mokriyevich A. N, et al. Molekulyarnoye tipirovaniye shtammov Francisella tularensis metodom mul'tilokusnogo analiza variabel'nosti chisla tandemnykh povtorov. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2014;1:8–15.
18. Vlasov VV, Igol'kina YAP, Par VA, et al. Kleshchevyye rikketsiozy v Zapadnoy Sibiri. Pervyy Rossiyskiye sluchai rikketsiozov, vyzvannykh Rickettsia aeschlimanii, Rickettsia raoultii i Rickettsia slovaca. *Natsional'nyye priorityty Rossii*. 2021; T 42 (3):122–26. (In Russ)
19. Fournier PE, Grunnenberger F, Jaulhac B, et al. Evidence of Rickettsia helvetica infection in humans, eastern France. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:389-92. doi:10.3201/eid0604.000412
20. Vitale G, Mansuelo S, Rolain JM, et al. Rickettsia massiliae Human Isolation. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:174–75. doi:10.3201/eid1201.050850
21. Korenberg EI, Nefedova VV, Fadeyeva IA, et al. Principal results of Borrelia genotyping in Russia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2006;5:87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006--87-92>
22. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. *Emerg. Infect. Dis*. 2011;17:1816-22.
23. Krymskaya gemorragicheskaya likhoradka. Ed: Onishchenko GG, Kulichenko AN.: Voronezh: ООО «Фаворит»; 2018:288 (In Russ).
24. Chinikar S, Bouzari S, Shokrgozar MA, et al. Genetic Diversity of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains from Iran. *J Arthropod Borne Dis*. 2016;10(2):127–40.
25. Plyusnin A, Vapalahti O, Lankinen H, et al. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J. Virol*. 1994. №.68. p. 7833–9.
26. Yashina LN, Zaykovskaya AV, Protopopova YeV, et al. Khantavirus Tula na territorii Kryma. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2015; 33 (4): 38–40 (In Russ).
27. Yakimenko VV, Garanina SB, Malkova MG, et al. Results of hantavirus studying in Western Siberia. *Pacific Medical Journal*. 2008. No. 2. S. 20–6.
28. Hofmann J, Kramer S, Herrlinger KR, et al. Tula Virus as Causative Agent of Hantavirus Disease in Immunocompetent Person, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1234–37. doi:10.3201/eid2704.203996
29. Schmidt-Chanasit J, Essbauer S, Petraityte R, et al. Extensive host sharing of central European Tula virus. *J. Virol*. 2010; 84: 459–74. doi:10.1128/JVI.01226-09
30. Bennett SN, Gu SH, Kang HJ, et al. Reconstructing the evolutionary origins and phylogeography of hantaviruses. *Trends Microbiol*. 2014;22(8):473–82. doi:10.1016/j.tim.2014.04.008
31. Baturin AA, Tkachenko GA, Ledeneva ML, et al. Molekulyarno-genicheskiy analiz variantov virusa Zapadnogo Nila, tsirkuliruyushchikh na yevropeyskoy chasti Rossii v 2010–2019 gg. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2021; 98 (3) С.308–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-85>

Об авторах

- **Елена Владимировна Чекрыгина** – ассистент кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ. +7 (909) 462-36-06, Chekrygina-e@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1893-6195>.
- **Анна Сергеевна Волынкина** – зав. лабораторией диагностики вирусных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (918) 860-65-20, volyn444@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>.
- **Ольга Александровна Зайцева** – м. н. с. лаборатории диагностики бактериальных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (8652) 26-03-12, helga220886@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1911-9197>.
- **Яна Владимировна Лисицкая** – с. н. с. лаборатории диагностики вирусных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (8652) 26-03-12, yanich.ka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0025-1793>.
- **Илья Викторович Тищенко** – м. н. с., ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (918) 864-98-13, il26tish@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8723-8489>.
- **Ольга Александровна Гнусарева** – биолог лаборатории диагностики бактериальных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (8652) 26-03-12, gnusarevao@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9044-1808>.
- **Дарья Владимировна Ростовцева** – биолог, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (988) 119-35-88, Orochimar-Lavi@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0979-433X>.
- **Екатерина Игоревна Василенко** – м. н. с., ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (918) 773-53-79, simecheva@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7580-0991>.
- **Наталья Олеговна Ткаченко** – м. н. с., ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (928) 252-19-98, nataliatkachenko1811@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6196-2308>.
- **Оксана Васильевна Васильева** – зав. лабораторией диагностики бактериальных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (962) 441 87 30, ksusha.vasilieva@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8882-6477>.
- **Кристина Александровна Пурмак** – заведующая отделением мониторинга природно-очаговых и особо опасных инфекций, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ставропольском крае» Роспотребнадзора. +7 (962) 401-36-68, kristypurmak.ru@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4453-6144>.
- **Наталья Ивановна Соломашченко** – главный врач, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ставропольском крае» Роспотребнадзора. +7 (962) 446-29-84, sni@fbuz26.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5952-1458>.
- **Александр Николаевич Куличенко** – директор института, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (8652) 26-03-12, kulichenko_an@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>.

Поступила: 31.08.2022. Принята к печати: 19.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena V. Chekrygina** – assistant of the Department of Microbiology, Stavropol State Medical University, +7 (909) 462-36-06, Chekrygina-e@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1893-6195>.
- **Anna S. Volynkina** – Head of the Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (918) 860-65-20, volyn444@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>.
- **Olga A. Zaitseva** – junior researcher, Bacterial Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (8652) 26-03-12, helga220886@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1911-9197>.
- **Yana V. Lisitskaya** – senior researcher, Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (8652) 26-03-12, yanich.ka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0025-1793>.
- **Ilya V. Tishchenko** – junior researcher, Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (918) 864-98-13, il26tish@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8723-8489>.
- **Olga A. Gnusareva** – biologist, Bacterial Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (8652) 26-03-12, gnusarevao@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9044-1808>.
- **Daria V. Rostovtseva** – biologist, Bacterial Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (988) 119-35-88, Orochimar-Lavi@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0979-433X>.
- **Ekaterina I. Vasilenko** – junior researcher, Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (918) 773 53 79, simecheva@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7580-0991>.
- **Natalya O. Tkachenko** – junior researcher, Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (928) 252-19-98, nataliatkachenko1811@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6196-2308>.
- **Oksana V. Vasilyeva** – Head of the Bacterial Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (962) 441-87-30, ksusha.vasilieva@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8882-6477>.
- **Kristina A. Purmak** – head of the Department of monitoring of natural focal and especially dangerous infections, Center for Hygiene and Epidemiology in the Stavropol kray. +7 (962) 401-36-68, kristypurmak.ru@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4453-6144>.
- **Natalia I. Solomashchenko** – chief medical officer, Center for Hygiene and Epidemiology in the Stavropol kray. +7 (962) 446-29-84, sni@fbuz26.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5952-1458>.
- **Alexander N. Kulichenko** – Director of the Institute, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (8652) 26-03-12, kulichenko_an@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>.

Received: 31.08.2022. Accepted: 19.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-35-43>

Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями

С. М. Харит^{1,2}, Ю. Е. Константинова*¹, О. В. Голева¹, А. А. Рулева^{1,2},
К. К. Тихомирова^{1,2}, О. В. Иоозефович¹, И. В. Фридман¹

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Терапия онкологического заболевания формирует временное иммуносупрессивное состояние, что определяет увеличение частоты и тяжести инфекционных заболеваний. Вакцинация – высокоэффективный и безопасный способ защиты от инфекции, однако у лиц с иммунодефицитом существуют риски ее неэффективности и развития осложнений. Для обоснования необходимости иммунопрофилактики у онкологических больных после проведенной терапии важно понимание сохранности у них специфического ответа после ранее проведенных прививок. **Цель.** Оценить сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями после проведенной терапии. **Материалы и методы.** Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям изучена в 3 группах: 1 – у пациентов с онкологическими заболеваниями ($n = 62$); 2 – у лиц с отсутствием онкологических заболеваний ($n = 43$), но получивших иммуносупрессивную (ИСТ) и/или полихимиотерапию (ПХТ) и/или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и 3 – у здоровых детей ($n = 31$ – группа контроля). Концентрацию антител определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Минимальным защитным уровнем считали количество для кори $\geq 0,18$ МЕ/мл, краснухи – ≥ 25 МЕ/мл, гепатита В – ≥ 10 МЕ/мл, дифтерии – $0,03$ МЕ/мл и выше. Коэффициент позитивности, оцениваемый как защитный против эпидемического паротита, составлял $\geq 1,0$. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что лишь от 6,3% до 58,3% детей с онкологическими заболеваниями сохраняют поствакцинальный иммунитет к изученным вакцинным антигенам. Число детей, сохранивших защитный уровень антител в 1-й и 2-й группах было достоверно меньше, чем в группе сравнения. Достоверных различий по уровню защищенности от дифтерии и краснухи не выявлено. Максимальное влияние на утрату антител оказывает проведенная ТГСК. Для дифтерийных и краснушных антител различия не выражены. Была проанализирована возможная связь генетических поломок у 35 обследованных детей с онкологическими заболеваниями и сохранностью антител. Оказалось, что при наличии хромосомных делеций в 100% случаев утрачены антитела к кори и в 75% – к дифтерии, что отличалось от других хромосомных аномалий. **Заключение.** На сохранность антител у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе оказывает влияние наличие в терапии ТГСК, тип генетической поломки, а также особенность антигена вакцины. Дети с онкологическими заболеваниями, а также с неонкологическими, но получившие терапию ИСТ, ПХТ, ТГСК, должны быть вновь привиты против вакциноуправляемых инфекций, несмотря на указание о наличии прививок до терапии.

Ключевые слова: дети, вакцинация, онкологические заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поствакцинальный период, титры антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе, дифтерии, вирусному гепатиту В
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харит С. М., Константинова Ю. Е., Голева О. В. и др. Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(4):35-43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-35-43>

Preservation of Antibodies to Vaccine-Controlled Infections in Children WITH Oncological Diseases

SM Kharit^{1,2}, YuE Konstantinova**¹, OV Goleva¹, AA Ruleva^{1,2}, KK Tikhomirova^{1,2}, OV Iozefovich¹, IV Fridman¹

¹Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

²Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education St. Peterburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

* Для переписки: Константинова Юлия Евгеньевна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9. +7 (812) 234-68-55, +7 (952) 366-25-07, yulia.konstantinova23@mail.ru. ©Харит С. М. и др.

** For correspondence: Konstantinova Yulia E., Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, 9 Professor Popov str., 197022, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 234-68-55, +7 (952) 366-25-07, yulia.konstantinova23@mail.ru. ©Kharit SM, et al.

Abstract

Relevance. Cancer therapy forms a temporary immunosuppressive state, which determines an increase in the frequency and severity of infectious diseases. Vaccination is a highly effective and safe way to protect against infection, but people with immunodeficiency have risks of inefficiency and complications. To substantiate the need for immunoprophylaxis in cancer patients after therapy, it is important to understand the preservation of their specific response after previous vaccinations. **The aim of the study** was to assess the safety of antibodies to vaccine-controlled infections in children with oncological diseases after therapy. **Materials and methods.** The safety of antibodies to vaccine-controlled infections was studied in 3 groups: 1 - in patients with oncological (n=62); 2 - in the group (n=43) without oncological diseases, but who received immunosuppressive (IST) and/or polychemotherapy (PCT) and/or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and 3 - in healthy children (n=31 - comparison group). The concentration of antibodies was determined by the ELISA method. The minimum protective level was considered to be the amount for measles ≥ 0.18 IU/ml, rubella - ≥ 25 IU/ml; hepatitis B - ≥ 10 IU/ml; diphtheria - 0.03 IU/ml and higher. The coefficient of positivity, estimated as protective against mumps, was ≥ 1.0 . **Results.** It was found that from 41.7% to 93.7% of children with cancer lose post-vaccination immunity to the studied vaccine antigens. The number of children who retained the protective level of antibodies in groups 1 and 2 was significantly less than in the comparison group. There were no significant differences in the level of those protected from diphtheria and rubella. The maximum effect on the loss of antibodies is provided by the performed HSCT. For diphtheria and rubella antibodies, the differences are not pronounced. The possible connection of genetic breakdowns in 35 examined children with oncological diseases and the safety of antibodies was analyzed. It turned out that in the presence of chromosomal deletions, antibodies to measles were lost in 100% of cases and to diphtheria in 75%, which was different from other chromosomal abnormalities. **Conclusion.** The safety of antibodies in patients with a history of cancer is influenced by the presence of HSCT in therapy, the type of genetic breakdown, as well as the peculiarity of the vaccine antigen. Children with oncological diseases, as well as with non-oncological ones, but who have received HSCT therapy, should be vaccinated again against vaccine-controlled infections, despite the indication of the presence of vaccinations before therapy.

Keywords: children, vaccination, oncological diseases, hematopoietic stem cell transplantation, post-vaccination period, antibody titers to measles, mumps, rubella, diphtheria, viral hepatitis B
No conflict of interest to declare.

For citation: Kharit SM, Konstantinova YuE, Goleva OV et al. Preservation of antibodies to vaccine-controlled infections in children with oncological diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4): 35-43 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-35-43>

Введение

Число людей, переносящих онкологические заболевания, постоянно растет. Каждый год регистрируется более 10 млн новых случаев. С 2010 г. по 2019 г. в мире смертность от онкологических заболеваний, обусловленная разными факторами, увеличилась на 20,4% [1,2]. В связи с использованием при лечении онкозаболеваний препаратов с иммуносупрессивным действием у пациентов увеличивается восприимчивость к инфекциям. В условиях снижения уровня охвата прививками как следствие ослабления коллективного иммунитета, отмечаемого в последние годы в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, отсутствие иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям ставит под угрозу здоровье и жизнь пациентов с онкологическими заболеваниями [3]. Ранее считали, что риск осложнений после введения живых вакцин у онкологических пациентов перевешивает возможную пользу [4]. Но было показано, что управляемые инфекции представляют большую опасность для таких больных, так, из 6980 детей, перенесших трансплантацию (средний возраст – 6,2 года), 1092 пациента (15,6%) имели в общей сложности 1490 случаев инфекций, предотвратимых с помощью вакцин, летальность составила 1,7%. Госпитализации по поводу вакцинопрофилактируемых инфекций потребовали 15% реципиентов

в первые 5 лет после трансплантации, показатель в 87 раз выше, чем в общей популяции [5]. По результатам ряда исследований, у онкологических пациентов после терапии отмечается значительная утрата антител, особенно после трансплантации, по сравнению со здоровыми сверстниками [6–8]. Поэтому разработаны международные рекомендации по иммунизации пациентов с трансплантацией [9,10], но, к сожалению, существует разрыв между рекомендациями и реальной практикой. В нашей стране при лечении пациентов используются международные протоколы, но рекомендаций по вакцинации придерживаются лишь единичные лечебные организации. В то же время инфекции рассматриваются как один из триггеров, а в ряде случаев (гепатит В, вирус папилломы человека) – как причина возникновения онкологического заболевания, а некоторые вакцинные антигены (коревой, вакцина БЦЖ) используют при лечении злокачественных заболеваний [11–14]. Изучение сохранности специфического ответа у онкологических больных, в том числе после трансплантации стволовых клеток, необходимо для обоснования и формирования тактики вакцинации этих пациентов.

Цель исследования – оценить сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями после проведенной терапии.

Материалы и методы**Дизайн исследования**

Для реализации цели исследования в 2019–2022 гг. на базе научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных заболеваний Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) была проведена оценка сохранности антител к кори, эпидемическому паротиту (ЭП), дифтерии, гепатиту В (ГВ) у 136 человек (табл. 1). Первая группа – 62 ребенка (поровну мальчики и девочки) с онкологическими заболеваниями, медиана возраста 8,25 (6,14–12,94) лет, которым назначалась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и/или полихимиотерапия (ПХТ), и/или иммуносупрессивная терапия (ИСТ). У пациентов с онкогематологическими заболеваниями в анамнезе проводилось плановое генетическое обследование в «НИИ детской онкологии, гематологии

и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» ФГБОУ ВО СПбГПМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Вторая группа – 43 ребенка (21 мальчик и 22 девочки) с неонкологическими заболеваниями, в ходе терапии им была проведена ТГСК, медиана возраста 6,8 (3,53–11,29) лет. Третья группа – 31 ребенок (8 мальчиков и 23 девочки), медиана возраста 6,76 (4,24–9,68) лет, в анамнезе которых не было указания на заболевания, требующих проведения ТГСК и/или ПХТ и/или ИСТ.

Разделение пациентов на группы с учетом программы ПХТ, препаратов, входящих в ее состав, длительности приема, а также с учетом проводимой ИСТ, зачастую сочетающую комбинации препаратов, оказалось невозможным ввиду разрозненности перечисленных схем среди участников и малочисленности выборки. Выделить группы по основному диагнозу также было затруднительно из-за большого разнообразия диагнозов и небольшого количества пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. General characteristics of the patients included in the study

| Характеристика пациентов Characteristics of patients | 1-я группа Онкологические заболевания Group 1 Oncological diseases (n = 62) | | 2-я группа Неонкологические заболевания Group 2 Non-oncological diseases (n = 43) | | 3-я группа Группа сравнения Group 3 Comparison group (n = 31) | |
|--|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|
| | Абс. Abs. | Доля, % ИКР Share, % IQR | Абс/ Abs. | Доля, % ИКР Share, % IQR | Абс. Abs. | Доля, % ИКР Share, % IQR |
| Пол/Gender | | | | | | |
| Мужской/Male | 31 | 50,0 | 21 | 48,8 | 8 | 25,8 |
| Женский/Female | 31 | 50,0 | 22 | 51,2 | 23 | 74,2 |
| Имеющие первичный комплекс прививок Having a primary complex of vaccinations | 48 | 77,4 | 2 | 55,8 | 3 | 100 |
| Медиана возраста на момент постановки диагноза Median age at the time of diagnosis | 4,45 | 1,64–9,35 | 2,18 | 1,02–6,12 | – | – |
| Медиана возраста на момент забора крови Median age at the time of blood collection | 8,2 | 6,14–12,94 | 6,8 | 3,53–11,29 | 6,76 | 5,24–7,68 |
| Количество детей, которым проводилась ТГСК The number of children who underwent HPST | 47 | 75,8 | 41 | 95,3 | – | – |
| Количество детей, которым проводилась повторная ТГСК The number of children who underwent repeated HPST | 10 | 21,3 | 5 | 12,2 | – | – |
| Тип ТГСК/Type of HPST | | | | | | |
| Аутологичная / Autologous | 5 | 10,6 | 2 | 4,7 | – | – |
| Аллогенная / Allogeneic | 17 | 36,2 | 33 | 76,7 | | |
| Гаплоидентичная / Haploidentical | 17 | 36,2 | 5 | 11,6 | | |
| Неизвестно / Unknown | 8 | 17,0 | 1 | 2,3 | | |
| Развитие РТПХ Development of GVHD | 21 | 44,7 | 19 | 46,3 | – | – |

Примечание: Абс. – абсолютное число; ИКР – интерквартильный размах, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».
Note: Abs. – absolute number, HPST – hematopoietic stem cell transplant, IQR – interquartile range; GVHD – graft versus host reaction.

Original Articles

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в 1 и 2 группы:

1. Наличие в анамнезе онкологического (1 группа) или неонкологического (2 группа) заболевания и проведение ТГСК и/или ПХТ и/или ИСТ.
2. Наличие сведений о проведенных прививках по форме №063/у (карта профилактических прививок).
3. Подписанное законным представителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в 3 группу:

1. Отсутствие в анамнезе у ребенка онкологических и неонкологических заболеваний, требующих проведения ТГСК/или ПХТ и/или ИСТ.
2. Наличие сведений о проведенных прививках по форме №063/у.
3. Подписанное законным представителем или пациентом старше 15 лет информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Отказ от участия в исследовании.

Участники исследования

В исследование были включены 136 детей в возрасте от 1 года до 7 лет 11 месяцев 29 дней. Основные характеристики групп приведены в таблице 1.

В первую группу включили 62 ребенка с онкологическими заболеваниями, требующими проведения ТГСК и/или ПХТ и/или ИСТ: нейробластома – 10 детей; лимфома – 6; острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 14; острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 18; другие лейкозы – 14 детей.

Во вторую группу вошли 43 ребенка с неонкологическими заболеваниями, которые требовали проведения ТГСК и/или ПХТ и/или ИСТ: миелодиспластический синдром – 6 детей; мукополисахаридоз 1 типа (синдром Гурлера) – 8; анемии – 17; аутосомно-рецессивный остеопороз – 3; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – 2; лейкодистрофия Краббе-Бенеке – 1; синдром Вискотта-Олдрича – 1; синдром Костмана – 2; X-сцепленная адренолейкодистрофия – 1; врожденная красноклеточная аплазия – 1; первичный аутосомно-рецессивный эритроцитоз – 1 ребенок.

Третью группу (группа сравнения) составили дети, в анамнезе которых не было указания на заболевания, требующие проведения ТГСК, и/или ПХТ, и/или ИСТ, – 31 ребенок.

Источники информации

Сведения о заболевании и полученной терапии проанализированы на основании выписок из медицинских карт стационарного больного (форма 027/у) «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава

России, сведения о вакцинации – на основании форм № 063/у.

Условия проведения

Исследование проводилось с 2019 г. по 2022 г. на базе научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии и научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Описание медицинского вмешательства

Забор биологического материала (сыворотка крови) выполнялся согласно утвержденным стандартным операционным процедурам клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Цели, порядок проведения и возможные осложнения инвазивного вмешательства были разъяснены пациентам и их законным представителям до проведения процедуры. Инвазивные вмешательства проводились после подписания законным представителем информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Основной исход исследования

Основной исход – сравнительная характеристика уровня антител к кори, краснухе, ЭП, дифтерии, ГВ в группах; зависимость сохранности титров антител от заболевания, терапии, вида вакцины, а у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в анамнезе также от наличия генетических мутаций.

Методы регистрации исходов

Для оценки уровня антител к вакциноуправляемым инфекциям определяли концентрацию антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови. Для этого использовались коммерческие наборы производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и IBL International GmbH (Германия) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «Dy nex Technologies Inc.» (США). Количественное определение концентраций специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) осуществлялось на основе калибровочных кривых, построенных с использованием программного обеспечения «Dy nex Technologies Inc.» (США). Исследования проведены в лабораториях ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Уровнем антител, достаточным для защиты от кори, считали количество $\geq 0,18$ МЕ/мл, от краснухи – ≥ 25 МЕ/мл, от ГВ – ≥ 10 мМЕ/мл, от дифтерии – 0,03 МЕ/мл и выше. Коэффициент позитивности, оцениваемый как защитный против ЭП, составлял $\geq 1,0$. Защитный уровень антител определен в соответствии с инструкциями к тест-системам с учетом действующих нормативных документов (МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение

серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В); СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»).

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы выполнялась в рамках государственного задания, утвержденного ФМБА России на 2019–2020 гг. Рег. N НИОКТР АААА-А20-120012990060-4.

Статистический анализ

Принцип расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка результатов проводилась с применением непараметрических методов статистики в связи с малой выборкой групп (критерии Манна–Уитни и Вилкоксона). Различия предполагаются достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ прививочного анамнеза и сохранности антител к вакциноуправляемым инфекциям у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе, ранее привитых

В ходе проведенного исследования выявлено, что до начала терапии 48 из 62 детей

с онкологическими (77,4%) и 24 из 43 пациентов (55,8%) с неонкологическими заболеваниями были привиты по возрасту согласно Национальному календарю профилактических прививок (НКПП). В связи с установлением диагноза наследственного заболевания, которое дебютирует на первом году жизни, во второй группе в раннем возрасте практически половина детей не были привиты, так как имели медицинские отводы от прививок, что не является обоснованным с современной точки зрения. Дети группы сравнения были привиты без проведения возрастной ревакцинации против кори, ЭП и дифтерии в 6–7 лет по различным причинам, не связанным с их состоянием здоровья.

Таким образом, к моменту обследования привитые дети согласно ф.063/у получили первичный комплекс прививок, т.е. вакцинированы против кори, ЭП, краснухи, дифтерии (первая ревакцинация) и трехкратно против ГВ. С учетом того, что средний возраст в группах был сравним, т.е. после проведенных прививок прошло практически одинаковое время (см. табл. 1), выявленные различия расценивали как обусловленные основным заболеванием детей 1-й и 2-й групп и полученной терапией.

Дети 1-й и 2-й групп, которые не были привиты по различным причинам, были исключены из анализа сохранности антител.

Результаты анализа сохранности антител к вакциноуправляемым инфекциям у ранее привитых детей представлены в таблице 2.

Количество детей, сохранивших защитный уровень антител в 1-й и 2-й группах пациентов, получавших ТГСК, ПХТ и/или ИСТ, было в 2–12 раз меньше, чем в третьей группе (сравнения),

Таблица 2. Доля детей, сохранивших защитные титры антител после первичного комплекса прививок
Table 2. Proportion of children who retained protective antibody titers after primary vaccination

| Антитела Antibodies | Число и процент детей с защитными титрами антител Number and percentage of children with protective antibody titers | | | | | | Различия в группах Group differences |
|-----------------------------|--|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|---|
| | 1 группа / 1 group (n = 48) | | 2 группа / 2 group (n = 24) | | 3 группа / 3 group (n = 31) | | |
| | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | |
| Коревые / Measles | 7* | 14,6 | 8 • | 33,3 | 24 *, • | 77,4 | * $\chi^2 = 13,49$, $p < 0,01$ • $\chi^2 = 5,30$, $p < 0,05$ |
| Краснушные / Rubella | 24 | 50,0 | 13 | 54,1 | 29 | 93,5 | $p > 0,05$ |
| Паротитные / Mumps | 7** | 14,6 | 5 • • | 20,8 | 27 **, • • | 87,1 | ** $\chi^2 = 18,69$, $p < 0,001$ • • $\chi^2 = 9,50$, $p < 0,01$ |
| Анти-НВс / Anti-НВс | 3 ■ | 6,3 | 7 ■ | 29,2 | 25 ■, ■■ | 80,6 | ■ $\chi^2 = 12,49$, $p < 0,01$ ■■ $\chi^2 = 7,23$, $p < 0,05$ |
| Дифтерийные / Diphtheria | 28 | 58,3 | 14 | 62,5 | 25 | 80,6 | $p > 0,05$ |

Примечание: Абс. – абсолютное число; *статистически значимые различия между 1 и 3 группами для коревых антител; • – статистически значимые различия между 2 и 3 группами для коревых антител; ** – статистически значимые различия между 1 и 3 группами для паротитных антител; • • – статистически значимые различия между 2 и 3 группами для паротитных антител; ■ – статистически значимые различия между 1 и 3 группами для антител против ГВ; ■■ – статистически значимые различия между 2 и 3 группами для антител против ГВ.
Note: Abs. – absolute number; *statistically significant differences between groups 1 and 3 for measles antibodies; • – statistically significant differences between groups 2 and 3 for measles antibodies; ** – statistically significant differences between groups 1 and 3 for mumps antibodies; • • – statistically significant differences between groups 2 and 3 for mumps antibodies; ■ – statistically significant differences between groups 1 and 3 for anti-НВс; ■■ – statistically significant differences between groups 2 and 3 for anti-НВс.

Таблица 3. Число детей, получавших и не получавших ТГСК и сохранивших защитные антитела
Table 3. The number of children who retained protective antibodies among those who received and did not receive hematopoietic stem cell transplant (HP SCT)

| Антитела Antibodies | Число ранее привитых детей с защитными антителами в зависимости от наличия в терапии ТГСК The number of previously vaccinated children with protective antibodies depending on the presence of HP SCT in therapy | | | | Критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие Likelihood-adjusted χ^2 test |
|---------------------------|---|---------------------|---|---------------------|---|
| | Получившие ТГСК Received HP SCT (n = 37) | | Не получавшие ТГСК Not receive HP SCT (n = 15) | | |
| | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | |
| Коревые Measles | 7 | 18,9 | 4 | 26,6 | p>0,05 |
| Краснушные Rubella | 17 | 45,9 | 10 | 66,7 | p>0,05 |
| Паротитные Mumps | 1 | 2,7 | 4 | 26,7 | p = 0,012 |
| Анти-НВс Anti-НВс | 4 | 10,8 | 4 | 26,7 | p = 0,047 |
| Дифтерийные Diphtheria | 26 | 70,3 | 11 | 73,3 | p>0,05 |

Примечание: Абс. – абсолютное число.
 Note: Abs. – absolute number.

различия статистически значимы по числу защищенных против кори, ЭП и ГВ. Значимых различий относительно дифтерии и краснухи не выявлено возможно в виду малочисленности групп.

Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям в зависимости от проводимой ТГСК

ТГСК получили 95,3% детей с неонкологическими (41 из 43) и 75,8% детей с онкологическими заболеваниями (47 из 62). Ввиду схожих механизмов иммунного ответа после ТГСК независимо от диагноза для проведения статистического анализа пациентов 1-й и 2-й группы объединили. Из 88 детей, получивших ТГСК, ранее было привито 37 человек,

а из 17 детей, не получавших ТГСК, – 15 человек (табл. 3).

Установлено, что проведение ТГСК существенно снижает сохранность антител у ранее привитых детей против ГВ (в 2,5 раза) и ЭП (в 10,5 раза). Обращает внимание, что лучше сохраняются антитела к краснушному и дифтерийному антигенам.

Влияние генетической поломки при онкогематологических заболеваниях на сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям

Проведен анализ сохранности антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с ОМЛ в сравнении с детьми с ОЛЛ (табл. 4).

Таблица 4. Доля детей, сохранивших защитные титры антител после первичного комплекса прививок, в зависимости от вида лейкоза: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), острый лейкобластный лейкоз (ОЛЛ)
Table 4. The proportion of children who retained protective antibody titers after the primary vaccination complex, depending on the type of leukemia: acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia ALL

| Антитела Antibodies | ОМЛ/AML (n = 18) | | ОЛЛ/ALL (n = 14) | | Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test |
|---------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|---|
| | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | |
| Коревые Measles | 6 | 33,3 | 2 | 14,3 | p > 0,05 |
| Паротитные Mumps | 8 | 44,4 | 7 | 50,0 | p > 0,05 |
| Краснушные Rubella | 10 | 55,5 | 8 | 57,1 | p > 0,05 |
| Анти-НВс Anti-НВс | 10 | 55,5 | 0 | 0 | p > 0,05 |
| Дифтерийные Diphtheria | 14 | 77,8 | 12 | 85,7 | p > 0,05 |

Примечание: Абс. – абсолютное число.
 Note: Abs. – absolute number.

Таблица 5. Частота встречаемости различных генетических поломок у детей с онкогематологическими заболеваниями
Table 5. The frequency of occurrence of various genetic disorders in children with oncohematological diseases

| Генетические поломки Genetic disorders | ОМЛ/AML (n = 18) | | ОЛЛ/ALL (n = 14) | | Всего/Total (n = 32) | | Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test |
|--|------------------|---------------------|------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---|
| | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | Абс. Abs. | Доля, %/ Share, % | |
| Хромосомная транслокация Chromosomal translocation | 6 | 33,3 | 6 | 42,9 | 12 | 37,5 | p>0,05 |
| Хромосомная делеция Chromosomal deletion | 3 | 16,7 | 3 | 21,4 | 6 | 18,8 | p>0,05 |
| Экспрессия миелоидных маркеров Expression myeloid markers | 2 | 11,1 | 3 | 21,4 | 5 | 15,6 | p>0,05 |
| Мутации генов Mutation of genes | 6 | 33,3 | 2 | 14,3 | 8 | 25,0 | p>0,05 |
| Рearанжировка Rearander | 1 | 5,6 | 2 | 14,3 | 3 | 9,3 | p>0,05 |
| Дупликация/трисомия хромосом Double/trisomy chromosomes | 1 | 5,6 | 1 | 7,1 | 2 | 6,3 | p>0,05 |

Примечание: Абс. – абсолютное число; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лейкобластный лейкоз.
 Note: Abs. – absolute number; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

Проведена сравнительная оценка частоты встречаемости генетических поломок, выявленных в ходе обследования в «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России у 32 детей первой группы: 18 человек с ОМЛ и 14 человек с ОЛЛ (табл. 5). У одного ребенка могло встречаться несколько генетических поломок.

В структуре генетических поломок при ОМЛ и ОЛЛ имеются различия (статистически незначимые, вероятно, ввиду малочисленности выборки), которые не только ассоциированы с прогнозом течения заболевания и определяют выбор терапии, но могут влиять на длительность сохранения

поствакцинального иммунитета, поскольку генетические аномалии определяют функциональную активность специфических Т- и В-клеток памяти, сформировавшихся после вакцинации, синтез цитокинов, поддерживающих продукцию специфических антител.

Учитывая различие в структуре генетических поломок при ОМЛ и ОЛЛ, а также различие в сохранности иммунитета к управляемым инфекциям в этих двух группах пациентов, проведено сравнение сохранности антител при хромосомных транслокациях, мутациях и делециях (табл. 6).

При хромосомных делециях лишь у одного пациента (25,0%) сохранились защитные антитела к дифтерии, что обращает на себя особое

Таблица 6. Доля детей, сохранивших защитные титры антител после первичного комплекса прививок, в зависимости от генетических поломок
Table 6. The proportion of children who preserved antibody protective titers after the primary vaccination complex, depending on the genetic disorders

| Антитела Antibody | Хромосомная транслокация Chromosomal translocation (n = 9) | | Хромосомная делеция Chromosomal deletion (n = 4) | | Мутации генов Mutation of genes (n = 6) | | Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test |
|---------------------------|---|---------------------|---|----------------------|--|---------------------|---|
| | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | Абс. Abs. | Доля, %/ Share, % | Абс. Abs. | Доля, % Share, % | |
| Коревые Measles | 3 | 33,3 | 0 | 0 | 1 | 16,5 | p>0,05 |
| Паротитные Mumps | 4 | 44,4 | 2 | 50,0 | 2 | 33,3 | p>0,05 |
| Краснушные Rubella | 4 | 44,4 | 2 | 50,0 | 2 | 33,3 | p>0,05 |
| Анти-НВс Anti-НВс | 2 | 25,0 | 1 | 25,0 | 3 | 50,0 | p>0,05 |
| Дифтерийные Diphtheria | 9 | 100,0 | 1 | 25,0 | 5 | 83,3 | p>0,05 |

Original Articles

внимание, так как в среднем у детей дифтерийные антитела сохранялись лучше всего; к кори защитные антитела не сохранились ни у одного пациента.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди пациентов с онкологическими заболеваниями (1-я группа) число детей, привитых в соответствии с возрастом и имеющих защитный уровень антител, существенно меньше, чем среди детей без данной патологии (2-я группа).

Учитывая, что доля защищенных практически не отличается в группах пациентов с онкологическими и неонкологическими заболеваниями, которые требуют ТГСК, и/или ПХТ, и/или ИСТ, можно предполагать, что именно наличие или отсутствие терапии определяет утрату антител, однако для подтверждения данной теории требуются дополнительные исследования. По данным зарубежных авторов, реакция на вакцинацию у пациентов с ТГСК обычно ниже, чем у здоровых людей того же возраста в течение первых месяцев или лет после трансплантации, но со временем она улучшается и становится близкой к нормальной через 2–3 года после процедуры [7,8].

В связи с этим возникает необходимость вакцинации пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивную терапию, по индивидуальному графику с введением дополнительных доз вакцины в соответствии с международными рекомендациями.

Помимо терапии, включающей ТГСК, и/или ПХТ, и/или ИСТ, на сохранность антител оказывает влияние особенность вакцинного антигена. В исследованиях, проводившихся в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России ранее, была показана аналогичная зависимость для сохранности антител к вакцинным антигенам у пациентов с ВИЧ-инфекцией, т.е. с вторичным иммунодефицитом [9,15]. Можно сделать заключение о том, что вне зависимости от причины иммунодефицитного состояния имеются общие механизмы, влияющие на сохранность антител после вакцинации определенными антигенами. Одной из самых иммуногенных живых вакцин является краснушная. Иммунизация против дифтерии включает вакцинацию из трех введений и повторные ревакцинации, многократность введения способствует лучшей сохранности иммунитета. Это же позволяет предположить, что иммунизация для пациентов с иммуносупрессией должна включать прививки с кратностью большей, чем в основной популяции. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных авторов [12].

При различных онкогематологических заболеваниях у детей преобладают разные генетическими поломки: при ОЛЛ – хромосомные транслокации (42,8%), а при ОМЛ – хромосомные транслокации (33,3%) и мутации генов (33,3%). Наличие генетических поломок оказывает негативное влияние на сохранность антител, причем при наличии хромосомных делеций, которые выявляются и при ОЛЛ, и при ОМЛ у 100% и 75% пациентов отсутствуют антитела соответственно к кори и к дифтерии, что не отмечалось при всех других хромосомных аномалиях. Ранее похожие исследования не проводились, однако подтверждено влияние генетических мутация на развитие рака [2].

Заключение

После терапии, включающей ИСТ, ГКС, ТГСК от 41,7% до 93,7% детей первой группы и от 37,5% до 79,2% детей второй группы утрачивают защитный уровень антител, что определяет высокую актуальность их иммунизации против всех управляемых инфекций.

Максимальное влияние на утрату антител оказывает проведенная в ходе терапии трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, после которой иммунитет к кори сохраняют 18,9% ранее привитых детей, в то время как среди не получавших ТГСК – 26,6%, антитела к ЭП – 2,5% по сравнению с 26,7%, к ГВ 10,8% и 26,7% соответственно. На сохранность иммунитета к дифтерии и краснухе проведение ТГСК влияет незначительно.

Изучение влияния генетических поломок, определяемых при различных онкогематологических заболеваниях (ОМЛ и ОЛЛ), не установило достоверных различий из-за малочисленности групп, но требует дальнейшего изучения. Впервые выявлено, что у 100% и 75% детей с хромосомными делециями утрачиваются антитела соответственно к кори и к дифтерии, что не отмечалось при других хромосомных аномалиях.

Полученные данные еще раз подтверждают необходимость разработки тактики вакцинации пациентов с онкологическими заболеваниями, так же как и с другими заболеваниями, требующими иммуносупрессивную терапию, полихимиотерапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Источник финансирования – тема научно-исследовательской работы выполнялась в рамках государственного задания, утвержденного ФМБА России на 2019-2020 годы. Рег. N НИОКТР АААА-А20-120012990060-4.

Литература

1. Kocarnik J. M., Compton K., Dean, F. E., et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA oncology*. 2022. Vol. 8, N3. P. 420–444. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987
2. Tran K. B., Lang J. J., Compton K., et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. – 2022. Vol. 400, N10352. P. 563–591. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01438-6

- Muhoza P, Danovaro-Holliday M. C., Diallo M. S., et al. Routine vaccination coverage – Worldwide, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021. Vol. 70, N43. P. 1495. doi: 10.15585/mmwr.mm7043a1
- Pergam S. A., Englund J. A., Kamboj M., et al. Preventing measles in immunosuppressed cancer and hematopoietic cell transplantation patients: a position statement by the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019. Vol. 25, N11. – P. e321–e330. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.034
- Feldman A. G., Beaty B. L., Curtis D., et al. Incidence of hospitalization for vaccine-preventable infections in children following solid organ transplant and associated morbidity, mortality, and costs. *JAMA pediatrics*. 2019. Vol. 173, N3. P. 260–268. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4954
- Feldman A. G., Sundaram S. S., Beaty B. L., et al. Immunization status at the time of liver transplant in children and adolescents. *Jama*. 2019. Vol. 322, N18. P. 1822–1824. doi:10.1001/jama.2019.14386
- Marquis S. R., Logue J.K., Chu H.Y., et al. Seroprevalence of measles and mumps antibodies among individuals with cancer. *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4, N7. P. e2118508–e2118508. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18508
- Abdelaziz T.A., Atfy M., Risha A.I., et al. Assessment of humoral immunity to measles virus in cancer survivor children after chemotherapy: a case-control study. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2022. Vol. 41, N5. P. 711–721. doi: 10.1080/15513815.2021.1953653
- Брусов Н. К. Тактика вакцинации против кори детей, прошедших курс терапии злокачественных заболеваний: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005. Доступно на: <https://search.rsl.ru/record/01002849905>. Ссылка активна на 20 декабря 2022.
- Brodman D. H., Rosenthal D. W., Redner A., et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *The Journal of pediatrics*. 2005. Vol. 146, N5. P. 654–661. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.043
- Mikulska M., Cesaro S., de Lavallade H., et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. Vol. 19, N6. P. e188–e199. doi: 10.1016/S1473–3099(18)30601–7
- Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*. 2019. T. 19, N6. P. e200–e212. doi: 10.1016/S1473–3099(18)30600–5
- de Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*. 2020. Vol. 8, N2. P. e180–e190.
- Marron M., Brackmann L.K., Kuhse P., et al. Vaccination and the risk of childhood cancer – a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2021. Vol. 10. P. 610843.
- Рулева А. А. Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. Доступно на: <https://search.rsl.ru/record/01006650213>. Ссылка активна на 20 декабря 2022.

References

- Kocarnik J. M., Compton K., Dean, F. E., et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA oncology*. 2022;8(3):420–444. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987
- Tran K. B., Lang J. J., Compton K., et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2022;400(10352):563–591. doi: 10.1016/S0140–6736(22)01438–6
- Muhoza P, Danovaro-Holliday M. C., Diallo M. S., et al. Routine vaccination coverage—Worldwide, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021;70(43):1495. doi: 10.15585/mmwr.mm7043a1
- Pergam S. A., Englund J. A., Kamboj M., et al. Preventing measles in immunosuppressed cancer and hematopoietic cell transplantation patients: a position statement by the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(11):e321–e330. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.034
- Feldman A. G., Beaty B. L., Curtis D., et al. Incidence of hospitalization for vaccine-preventable infections in children following solid organ transplant and associated morbidity, mortality, and costs. *JAMA pediatrics*. 2019;173(3):260–268. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4954
- Feldman A. G., Sundaram S. S., Beaty B. L., et al. Immunization status at the time of liver transplant in children and adolescents. *Jama*. 2019;322(18):1822–1824. doi:10.1001/jama.2019.14386
- Marquis S. R., Logue J.K., Chu H.Y., et al. Seroprevalence of measles and mumps antibodies among individuals with cancer. *JAMA Network Open*. 2021;4(7):e2118508–e2118508. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18508
- Abdelaziz T.A., Atfy M., Risha A.I., et al. Assessment of humoral immunity to measles virus in cancer survivor children after chemotherapy: a case-control study. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2022;41(5):711–721. doi: 10.1080/15513815.2021.1953653
- Брусов Н. К. Тактика вакцинации против кори детей, прошедших курс терапии злокачественных заболеваний [dissertation]. Sankt-Peterburg; 2005. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01002849905>. Accessed: 20 Dec 2022. (In Russ).
- Brodman D. H., Rosenthal D. W., Redner A., et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(5):654–661. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.043
- Mikulska M., Cesaro S., de Lavallade H., et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(6):e188–e199. doi: 10.1016/S1473–3099(18)30601–7
- Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(6):e200–e212. doi: 10.1016/S1473–3099(18)30600–5
- de Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*. 2020;8(2):e180–e190.
- Marron M., Brackmann L.K., Kuhse P., et al. Vaccination and the risk of childhood cancer—a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2021;10:610843.
- Рулева А. А. Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей [dissertation]. Sankt-Peterburg; 2016. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01006650213>. Accessed: 20 Dec 2022 (In Russ).

Об авторах

- Сусанна Михайловна Харит** – профессор, д. м. н., заведующая научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. +7 (812) 234-68-55, kharit-s@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>.
- Юлия Евгеньевна Константинова** – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России. +7 (812) 234-68-55, yulia.konstantinova23@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0422-2060>.
- Ольга Владимировна Голева** – к. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКиБ ФМБА России. +7 (812) 234-07-40, goleva.o@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>.
- Анна Александровна Рулева** – к. м. н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. +7 (812) 234-68-55, ruleanna@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8612-4423>.
- Ксения Кирилловна Тихомирова** – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России; старший медицинский лаборант кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. +7 (812) 234-68-55, tihksen@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9493-3140>.
- Ольга Витальевна Иозефович** – к. м. н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России. +7 (912) 234-68-55, oia004@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8612-4423>.
- Ирина Владимировна Фридман** – к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России. +7 (812) 234-68-55, fridiv@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>.

Поступила: 24.01.2023. Принята к печати: 12.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Susanna M. Kharit** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Retraining and Additional Professional Education of St. Petersburg State Pediatric Medical University. +7 (812) 234-68-55, kharit-s@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>.
- Yulia E. Konstantinova** – junior research officer of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 (812) 234-68-55, yulia.konstantinova23@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0422-2060>.
- Olga V. Goleva** – Cand. Sci. (Biol.), senior research officer of the Research Department of Experimental Medical Virology, Molecular Genetics and Biobanking of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 (812) 234-07-40, goleva.o@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>.
- Anna A. Ruleva** – Cand. Sci. (Med.), research officer at the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Retraining and Additional Professional Education of St. Petersburg State Pediatric Medical University. +7 (812) 234-68-55, ruleanna@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8612-4423>.
- Kseniya K. Tikhomirova** – junior research officer of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; senior medical laboratory assistant of the Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Retraining and Additional Professional Education of St. Petersburg State Pediatric Medical University. +7 (812) 234-68-55, tihksen@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9493-3140>.
- Olga V. Iozefovich** – Cand. Sci. (Med.), research officer of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 (912) 234-68-55, oia004@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8612-4423>.
- Irina V. Fridman** – Cand. Sci. (Med.), senior research officer of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 (812) 234-68-55, fridiv@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>.

Received: 24.01.2023. Accepted: 12.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом

Т. С. Скачкова*¹, Е. В. Князева¹, Е. Н. Головешкина¹, Т. В. Тронза¹,
Е. И. Кондратьева², А. Ю. Воронкова², В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

Резюме

Актуальность. Антибиотикорезистентность микроорганизмов может способствовать хронизации воспалительного процесса, приводить к увеличению стоимости лечения и затруднять эрадикацию возбудителя. Пациентам с муковисцидозом постоянно требуется врачебный контроль, регулярные обращения в медицинские учреждения, в связи с чем высок риск инфицирования внутрибольничными антибиотикорезистентными штаммами. Кроме того, необходимый прием антибактериальных препаратов создает предпосылки для формирования устойчивых микроорганизмов. **Цель.** Сравнение частоты выявления детерминант антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки детей, больных муковисцидозом, и условно-здоровых с помощью молекулярно-биологических методов. **Материалы и методы.** Исследовали мазки со слизистой оболочки ротоглотки от 100 детей, больных муковисцидозом, и 100 условно-здоровых (контрольная группа). Генетические локусы антибиотикорезистентности: металло-β-лактамазы групп VIM, IMP и NDM; гены карбапенемаз групп KPC и OXA-48; гены бета-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M и ген *tesA* выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. **Результаты и обсуждение.** Установлена статистически значимо большая частота обнаружения генетических детерминант антибиотикорезистентности в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки детей с муковисцидозом по сравнению с условно-здоровыми детьми ($p < 0,001$). Шансы обнаружения локусов антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки среди детей, больных муковисцидозом, в 38,5 раза выше, чем среди здоровых (95% ДИ 5,1–289,5). У 28% детей, больных муковисцидозом, была выявлена ДНК генетических детерминант антибиотикорезистентности в микробиоме орофарингеальных мазков. **Заключение.** Высокий процент генетических детерминант антибиотикорезистентности может быть причиной неэффективности антибактериальной терапии. Необходим регулярный эпидемиологический мониторинг пациентов с муковисцидозом в связи с высокой встречаемостью у них антибиотикорезистентных микроорганизмов с генетическими локусами резистентности, которые имеют особое клиническое и эпидемиологическое значение.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, ПЦР, муковисцидоз, MRSA, CTX-M, металло-β-лактамазы

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Скачкова Т. С., Князева Е. В., Головешкина Е. Н. и др. Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4): 44-48 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48>

The Prevalence of Genetic Determinants of Antibiotic Resistance, which are of Particular Epidemiological Consequences, in the Microbiota of the Oropharyngeal Swabs in Patients with Cystic Fibrosis

TS Skachkova**¹, EV Kniazeva¹, EN Goloveshkina¹, TV Tronza¹, EI Kondratyeva², AY Voronkova², VG Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkova», Moscow, Russia

* Для переписки: Скачкова Татьяна Сергеевна, старший научный сотрудник, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (495) 974-96-46 (доб.2247), +7 (916) 833-51-16, skachkova@cmd.su. ©Скачкова Т. С. и др.

** For correspondence: Skachkova Tatyana S., researcher, Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology", 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46 (2247), +7 (916) 833-51-16, skachkova@cmd.su. ©Skachkova TS, et al.

Abstract

Relevance. Antibiotic resistance of microorganisms can contribute to the chronicity of the inflammatory process, lead to an increase in the cost of treating patients and make it difficult to eradicate the pathogen. Patients with cystic fibrosis constantly require medical supervision, regular visits to medical institutions, and therefore there is a high risk of infection with nosocomial antibiotic-resistant strains. In addition, the necessary intake of antibacterial drugs provides an advantage for the reproduction of resistant microorganisms. **Aim.** Comparison of the frequency of detection of antibiotic resistance determinants in oropharyngeal swabs in children with cystic fibrosis and conditionally healthy children using molecular biological methods. **Materials and methods.** A PCR study of oropharyngeal discharge from 100 children with cystic fibrosis and 100 children from the control (healthy comparison subject) group was performed. Genetic antibiotic resistance locus: metallo- β -lactamases of the VIM, IMP and NDM groups; carbapenemase genes of the KPC and OXA-48 groups; extended-spectrum beta-lactamase genes of the CTX-M group and the *mecA* gene were detected by polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescence detection. **Results and discussion.** As a result of the analysis, a statistically significant increase in the frequency of detection of genetic determinants of antibiotic resistance in the microbiota of the oropharyngeal discharge in children with cystic fibrosis was found compared with healthy children ($p < 0.001$). The chances of detecting antibiotic resistance loci in the discharge of the oropharynx among children with cystic fibrosis are 38.5 times higher than among healthy children (95% CI: 5.1-289.5). In 28% of children with cystic fibrosis, DNA of the genetic determinants of antibiotic resistance was detected in the microbiome of the discharge of the oropharynx. A high percentage of the presence of genetic determinants of antibiotic resistance may be the reason for the ineffectiveness of antibiotic therapy. **Conclusion.** Due to the high occurrence in the microbiome of the oropharyngeal discharge of patients with cystic fibrosis of genetic antibiotic resistance locus that are of particular clinical and/or epidemiological significance, and the high risk of the spread of antibiotic-resistant strains outside medical institutions, it is necessary to include this group of patients in regular epidemiological monitoring.

No conflict of interest to declare.

Keywords: antibiotic resistance, PCR, cystic fibrosis, MRSA, CTX-M, metallo- β -lactamase

For citation: Skachkova TS, Kniazeva EV, Goloveshkina EN, et al. The prevalence of genetic determinants of antibiotic resistance, which are of particular epidemiological consequences, in the microbiota of the oropharyngeal swabs in patients with cystic fibrosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):44-48 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48>

Введение

Проблема антибиотикорезистентности является на сегодня одной из ключевых проблем в системе общественного здравоохранения во всем мире. Наличие условно-патогенных микроорганизмов с мобильными генетическими элементами, несущими гены антибиотикорезистентности, во внебольничной среде диктует необходимость регулярного мониторинга в связи с опасностью их широкого распространения. Антибиотикорезистентность микроорганизмов может способствовать хронизации воспалительного процесса, приводить к увеличению стоимости лечения и затруднять эрадикацию возбудителя.

Микроорганизмы, инфицирующие больного муковисцидозом, определяют лечение, качество жизни, перспективы для трансплантации и общую выживаемость. Наиболее значимыми и часто выявляемыми патогенами у пациентов с муковисцидозом являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. Также клиническую значимость имеют *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, бактерии рода *Acinetobacter* и др. [1]. Важно своевременное начало лечения соответствующими антибиотиками для элиминации бактериальных патогенов.

Пациентам с муковисцидозом постоянно требуются наблюдение специалистов и регулярные обращения в медицинские организации, в связи с чем высок риск инфицирования внутрибольничными антибиотикорезистентными штаммами.

Кроме того, прием антибактериальных препаратов дает преимущество устойчивым микроорганизмам для размножения [2]. В руководстве EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам) указано, что наличие некоторых механизмов резистентности у микроорганизма не всегда автоматически предполагает его клиническую устойчивость. Это может быть связано с отсутствием экспрессии механизма или низкой экспрессией, не приводящей к фенотипическому проявлению резистентности [3]. Однако показана высокая согласованность между фенотипической и прогнозируемой чувствительностью к противомикробным препаратам, определяемой по результатам секвенирования [4].

Особое эпидемиологическое значение имеют механизмы резистентности, кодируемые генами, которые расположены на мобильных генетических элементах. Было показано, что передача генов антибиотикорезистентности возможна не только внутри штаммов одного вида, но и между микроорганизмами разных видов [5]. Расположение генов антибиотикорезистентности на мобильных генетических элементах способствует их быстрому внутри- и межвидовому распространению.

Цель нашего исследования – сравнение частоты выявления детерминант антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки детей, больных муковисцидозом, и условно-здоровых с помощью молекулярно-биологических методов.

Original Articles

Материалы и методы

Исследованы мазки со слизистой оболочки ротоглотки от 100 детей, больных муковисцидозом, и от 100 условно-здоровых (контрольная группа) в возрасте от 3 до 18 лет. Средний возраст детей, больных муковисцидозом, составил $12,0 \pm 4,2$ года (медиана – 12), условно-здоровых – $13,4 \pm 2,9$ лет, (медиана – 14).

Забор биоматериала проводился с ноября 2021 г. по август 2022 г. Мазки со слизистой оболочки ротоглотки забирали с помощью стерильного зонда-тампона с риской для излома (ООО «Медицинские изделия», Россия, РУ №РЗН 2018/7058). Рабочую часть зонда-тампона, содержащую исследуемый материал, обламывали и оставляли в пробирке с транспортной средой («Транспортная среда для хранения и транспортировки респираторных мазков», ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, РУ №ФСР 2009/05011). Выделение ДНК проводилось с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, РУ №ФСР 2008/03147). Генетические локусы антибиотикорезистентности выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с помощью наборов реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия. Гены металло-β-лактамаз групп VIM, IMP и NDM выявляли с помощью набора реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (РУ №РЗН 2013/729), гены карбапенемаз групп KPC и OXA-48 – набора реагентов «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (РУ №РЗН 2013/879), выявление генов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) группы CTX-M выполняли с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ESBL CTX-M-FL», гена *tesA* – набора реагентов «АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL» (РУ №ФСР 2012/13998).

Данные исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление и систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Полученное значение p менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимых различий.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался метод отношения шансов, определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений отношения

шансов на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Результаты и обсуждение

Методом ПЦР в режиме реального времени проводился анализ на наличие генов металло-β-лактамаз групп VIM, IMP и NDM, генов карбапенемаз групп KPC и OXA-48, генов БЛРС группы CTX-M и гена *tesA*. В результате было обнаружено 33 локуса антибиотикорезистентности у 28 детей, больных муковисцидозом (у 3 детей было обнаружено по 2 локуса, у 1 ребенка – 3 локуса антибиотикорезистентности), и 1 локус антибиотикорезистентности в мазке со слизистой оболочки ротоглотки у 1 ребенка из контрольной группы (табл. 1).

В группе условно-здоровых детей в мазках со слизистой оболочки ротоглотки не было обнаружено генов: металло-β-лактамаз групп VIM, IMP и NDM, карбапенемаз групп KPC и OXA-48, а также БЛРС группы CTX-M. Только у одного ребенка из контрольной группы (1%) был обнаружен ген *tesA*, причем в низкой концентрации – 700 копий/мл. Для сравнения: средняя концентрация ДНК гена *tesA*, выявленного в мазках со слизистой оболочки ротоглотки детей, больных муковисцидозом, составила 172 113 копий ДНК на мл образца (медиана – 25 600 копий/мл).

У детей, больных муковисцидозом, в мазках со слизистой оболочки ротоглотки не было обнаружено генов металло-β-лактамаз групп IMP и карбапенемаз групп KPC. ДНК генов металло-β-лактамаз группы VIM была обнаружена у 5% детей, больных муковисцидозом, ДНК генов металло-β-лактамаз группы NDM – у 2% детей, ДНК генов карбапенемаз группы OXA-48-подобных – у 3% детей, ДНК генов бета-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M – у 15% детей, а ДНК гена *tesA* – у 8% детей. У детей, больных муковисцидозом, статистически значимо чаще выявляли ДНК генов бета-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M ($p < 0,001$) и ДНК генов *tesA* ($p = 0,035$) по сравнению с детьми из контрольной группы. Шансы встречаемости бета-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M в мазках со слизистой оболочки ротоглотки среди детей, больных муковисцидозом, в 36,4 раза выше, чем среди здоровых детей (95% ДИ 2,1–618,1). Шансы встречаемости метициллинрезистентных штаммов в мазках со слизистой оболочки ротоглотки среди детей, больных муковисцидозом, в 8,6 раза выше, чем среди здоровых детей (95% ДИ 1,1–70,2). Дети, больные муковисцидозом, относятся к группе высокого риска инфицирования метициллинрезистентными штаммами стафилококка и микроорганизмами с бета-лактамазами расширенного спектра действия группы CTX-M.

Таблица 1. Сравнение результатов выявления генетических локусов антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки

Table 1. Comparison of the results of detection resistance genes in oropharyngeal swabs

| Генетические локусы антибиотикорезистентности Resistance genes | Число детей, у которых обнаружены локусы антибиотикорезистентности, % Number of children with antibiotic resistance genes, % | | p |
|---|---|-------------------------------------|----------|
| | Группа детей, больных муковисцидозом A group of children with cystic fibrosis | Контрольная группа Control group | |
| ДНК генов металло-β-лактамаз группы VIM DNA of VIM metallo-β-lactamase genes | 5 | 0 | 0,059 |
| ДНК генов металло-β-лактамаз группы NDM DNA of NDM metallo-β-lactamase genes | 2 | 0 | 0,497 |
| ДНК генов карбапенемаз группы OXA-48-подобных DNA of OXA-48-like carbapenemase genes | 3 | 0 | 0,246 |
| ДНК генов бета-лактамаз группы CTX-M DNA of CTX-M Beta-Lactamase genes | 15 | 0 | <0,001* |
| ДНК генов mec A Mec A gene DNA | 8 | 1 | 0,035* |
| Всего Total | 28 | 1 | < 0,001* |

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

Бета-лактамазы группы CTX–M являются бета-лактамазами расширенного спектра действия. Термин «β-лактамазы расширенного спектра» объединяет большое число бактериальных ферментов, которые отличаются способностью расщеплять оксиимино-β-лактамы (цефалоспорины III–IV поколений и азтреонам) наряду с пенициллинами и ранними цефалоспоридами и проявляют чувствительность к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму) [6]. Продукция β-лактамазы расширенного спектра наблюдается в основном у энтеробактерий. Резистентность к карбапенемам у представителей родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* может быть связана с различными механизмами, однако наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет продукция приобретенных металло-β-лактамаз. Опасность ферментов данного класса обусловлена их высокой каталитической активностью и широким спектром субстратной специфичности, включающим практически все бета-лактамы антибиотиков [7].

В результате проведенного анализа было установлено статистически значимое увеличение частоты обнаружения генетических детерминант антибиотикорезистентности в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки детей с муковисцидозом по сравнению с условно-здоровыми детьми ($p < 0,001$). Шансы выявления локусов антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки детей, больных муковисцидозом, в 38,5 раза выше, чем у здоровых детей (95% ДИ: 5,1-289,5). У 28% детей была выявлена

ДНК генетических детерминант антибиотикорезистентности в микробиоме орофарингеальных мазков. Высокий процент наличия генетических детерминант антибиотикорезистентности у детей с муковисцидозом может быть причиной неэффективности антибактериальной терапии.

Заключение

Таким образом, у детей, больных муковисцидозом, статистически значимо чаще выявляются детерминанты антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки по сравнению со здоровыми детьми. В связи с опасностью широкого распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов необходимо внедрение новых методов для быстрого и эффективного выявления наиболее значимых маркеров антибиотикорезистентности. Молекулярно-биологические и традиционные бактериологические методы должны дополнять друг друга.

Дети, больные муковисцидозом, относятся к группе высокого риска носительства антибиотикорезистентных штаммов. В связи с высокой встречаемостью в микробиоме орофарингеальных мазков больных муковисцидозом генетических локусов, обуславливающих механизмы резистентности, которые имеют особое клиническое и эпидемиологическое значение, и высоким риском распространения антибиотикорезистентных штаммов вне медицинских организаций необходимо включение этой категории пациентов в регулярный эпидемиологический мониторинг.

Литература

1. Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. М.: Компания БОРГЕС, 2016. – С. 47–127.
2. Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации. Москва, 2021. – 225 с.
3. Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Версия 2.0, 2017.
4. Zankari E., et al. Genotyping using whole-genome sequencing is a realistic alternative to surveillance based on phenotypic antimicrobial susceptibility testing // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2013. – Т. 68. – №. 4. – p. 771–777. <https://doi.org/10.1093/jac/dks496>
5. McCollister B., et al. Whole-genome sequencing identifies in vivo acquisition of a bla CTX-M-27-carrying IncFII transmissible plasmid as the cause of ceftriaxone treatment failure for an invasive *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2016. – Т. 60. – №. 12. – p. 7224–7235. <https://doi.org/10.1128/AAC.01649-16>
6. Лагун Л. В. Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2012. – №. 3 (33). – С. 82–88.
7. Шевченко О. В., Эйдельштейн М. В., Степанова М. Н. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2007. – Т. 1. – С. 2.

References

1. Kondratyeva E. I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. *National Consensus*. Moscow. Company BORGES, 2016. - p. 47–127.
2. Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis). *Clinical Guideline*. Moscow, 2021:225 (In Russ.).
3. EUCAST Guidelines for the identification of resistance and resistance mechanisms of particular clinical and / or epidemiological significance. Version 2.0, 2017.
4. Zankari E., et al. Genotyping using whole-genome sequencing is a realistic alternative to surveillance based on phenotypic antimicrobial susceptibility testing // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2013. – Т. 68. – №. 4. – p. 771–777. <https://doi.org/10.1093/jac/dks496>
5. McCollister B., et al. Whole-genome sequencing identifies in vivo acquisition of a bla CTX-M-27-carrying IncFII transmissible plasmid as the cause of ceftriaxone treatment failure for an invasive *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(12):7224–7235. <https://doi.org/10.1128/AAC.01649-16>
6. Lagun LV. Extended spectrum beta-lactamase and their importance in the formation of resistance of urinary tract pathogens to antibacterial drugs. *Problems of Health and Ecology*. 2012;3(33):82–88 (In Russ.).
7. Shevchenko O.V., Edelstein M.V., Stepanova M.N. Metallo-beta-lactamases: importance and detection methods in gram-negative non-fermenting bacteria. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2007;1:2 (In Russ.).

Об авторах

- **Татьяна Сергеевна Скачкова** – старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2247), skachkova@cmd.su. ORCID: 0000-0003-1924-6521.
- **Елизавета Валерьевна Князева** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2287), kn-elizaweta@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9125-692X.
- **Елена Николаевна Головешкина** – к. б. н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2366), goloveshkina@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0536-2874.
- **Татьяна Васильевна Тронза** – руководитель направления лабораторных исследований лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. tronza@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0606-0747.
- **Елена Ивановна Кондратьева** – д. м. н., профессор, руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. +7 (495) 111-03-03, elenafpk@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6395-0407.
- **Анна Юрьевна Воронкова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. +7 (495) 111-03-03, voronkova111@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8183-7990.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 18.01.2023. Принята к печати: 20.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana S. Skachkova** – Researcher, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (495) 974-96-46 (2247), skachkova@cmd.su. ORCID: 0000-0003-1924-6521.
- **Elizaveta V. Kniazeva** – Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russia. +7 (495) 974-96-46 (2287), kn-elizaweta@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9125-692X.
- **Elena N. Goloveshkina** – Cand. Sci. (Biol.), Head of laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russia. +7 (495) 974-96-46 (2366), goloveshkina@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0536-2874.
- **Tatyana V. Tronza** – Head of Laboratory Research of the Laboratory of Clinical Microbiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. tronza@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0606-0747.
- **Elena I. Kondratyeva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkova», Moscow, Russia. elenafpk@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6395-0407.
- **Anna Yu. Voronkova** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkova», Moscow, Russia. voronkova111@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8183-7990.
- **Vasily G. Akimkin** – Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Received: 18.01.2023. Accepted: 20.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55>

Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре

А. В. Устюжанин*, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, А. А. Маханёк

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Миндрав России, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. В настоящее время исследования распространённости антибиотикорезистентности и её генетических основ сосредоточены, главным образом, на взрослом населении, хотя бактерии с множественной лекарственной устойчивостью регистрируются в качестве этиологических агентов генерализованной инфекции и в акушерско-гинекологических и педиатрических медицинских организациях. Изучение распространённости генетических детерминант антибиотикорезистентности актуально во всех возрастных группах пациентов. **Цель.** Проанализировать результаты исследований по выявлению генетических детерминант антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре. **Материалы и методы.** Генетический профиль устойчивости к антибиотикам (АБ) изучали у БЛРС-продуцирующих штаммов, выделенных от 45 женщин и 35 детей, обследованных в отделениях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. Для определения детерминант антибиотикорезистентности исследовали не дублирующие друг друга 80 штаммов 7 видов семейства Enterobacteriaceae. Для оценки статистической значимости различий частоты встречаемости генов использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. **Результаты и обсуждение.** При анализе результатов молекулярно-генетической детекции детерминант антибиотикорезистентности, проведенной нами в 2022г. установлено, что в штаммах бактерий, выделенных от пациентов отделений НИИ ОММ г. Екатеринбурга, обнаружено 8 геновариантов, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам. Доминирующим геном, как и в 2021г., остается blaCTX-M-1, обнаруженный в 29 случаях. Ген blaTEM был выявлен как в ассоциации с другими генами, так и в моноварианте в штаммах Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae. Из восьми штаммов K. pneumoniae в четырех установлены сразу три гена антибиотикорезистентности blaCTX-M, blaTEM, blaSHV, неоднократно выделялись штаммы с генетическим профилем blaCTX-M, blaTEM, blaSHV, blaNDM; и blaTEM, blaSHV, blaKPC. В одном штамме K. pneumoniae, фенотипически проявляющем устойчивость к АБ, не обнаружено генетических детерминант АБ резистентности. Кроме устойчивости к бета-лактамам антибиотикам штаммы демонстрируют резистентность к таким группам антибактериальных препаратов, как фторхинолоны, производные фосфоновой кислоты (фосфомицин), аминогликозиды. Полученные данные свидетельствуют о том, что кишечник новорождённых в период нахождения на стационарном этапе выхаживания в ряде случаев колонизирован штаммами энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Следовательно, дети являются резервуаром резистентных микроорганизмов и могут быть источниками возбудителей инфекционных заболеваний в семьях и детских организованных коллективах.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, генетический профиль, blaCTX-M, blaTEM, blaSHV, blaNDM, blaKPC, Enterobacteriaceae

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):49-55. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55>

Genetic determinants of antibiotic resistance

in enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center

AV Ustyuzhanin**, GN Chistyakova, II Remizova, AA Makhanyok

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

* Для переписки: Устюжанин Александр Владимирович, к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. +7 (908) 924-94-19, факс +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. © Устюжанин А. В. и др.

** For correspondence: Ustyuzhanin Alexander V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, 1, St. Repina, Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (908) 924-94-19, fax: +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. © Ustyuzhanin AV, et al.

Abstract

Relevance. Currently, studies of the prevalence of antibiotic resistance and its genetic characteristics are focused primarily on the adult population, although infection with multiple drug infection has been registered as etiological agents of a general infection in obstetric and gynecological and pediatric institutions. The study of the prevalence of genetic determinants of antibiotic resistance is an important area of scientific research. **Aim.** To analyze the results of the studies carried out to identify the genetic determinants of antibiotic resistance of enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center. **Materials and methods.** The genetic profile of antibiotic resistance was studied in ESBL-producing strains isolated from 45 women and 35 children examined at the departments of the Federal State Budgetary Institution «NII OMM» of the Ministry of Health of Russia. To determine the determinants of antibiotic resistance, 80 non-duplicate strains of 7 species of the Enterobacteriaceae family were studied. DNA of bacterial cells was isolated from a daily culture of microorganisms using the PROBA-NK kit, detection of the *tem*, *ctx-M-1*, *shv* genes; *oxa-40*-like, *oxa-48*-like, *oxa-23*-like, *oxa-51*-like, *imp*, *kpc*, *ges*, *ndm*, *vim* were carried out using the diagnostic kit «BacResista GLA» on the detecting amplifier DT-48 (DNA -technology, Russia). To assess the statistical significance of differences in the frequency of occurrence of genes, Pearson's χ^2 test with Yates' correction was used. **Results and discussion.** When analyzing the results of studies on the molecular genetic detection of antibiotic resistance determinants, which we conducted in 2022, it was found that 8 genovariants were found in bacterial strains isolated from patients of the departments of the Research Institute of OMM in Yekaterinburg, providing resistance to beta-lactam antibiotics. The dominant genome, as in 2021, remains *blaCTX-M-1*, found in 29 cases. The *blaTEM* gene was identified both in association with other genes and as a single variant in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. Of the eight strains of *K. pneumoniae*, 4 were found to have three antibiotic resistance genes *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV*, strains with a genetic profile of *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV*, *blaNDM* were isolated once; and *blaTEM*, *blaSHV*, *blaKPC*. In one strain of *K. pneumoniae*, phenotypically showing resistance to AB, no genetic determinants of AB resistance were found. In addition to resistance to beta-lactam antibiotics, the strains demonstrate resistance to such groups of antibacterial drugs as fluoroquinolones, phosphonic acid derivatives (fosfomycin), and aminoglycosides. The data obtained indicate that the intestines of newborns during their stay at the stationary stage of nursing in some cases are colonized by strains of enterobacteria with multidrug resistance. Consequently, children are a reservoir of resistant microorganisms and can be sources of pathogens of infectious diseases in families and children's organized groups.

Keywords: antibiotic resistance, genetic profile, *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV*, *blaNDM*, *blaKPC*, Enterobacteriaceae
No conflict of interest to declare.

For citation: Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II et al. Genetic determinants of antibiotic resistance in enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):49-55 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55>

Введение

Использование антибактериальных препаратов широко распространено в медицинской практике, что приводит к ряду побочных эффектов, таких как возникновение антибиотикорезистентности, формирование дисбиоза кишечника и других нестерильных локусов организма. Данные, опубликованные S.B. Meropol, et al. (2016), подтверждают влияние антибиотиков, назначаемых беременным и новорожденным детям, на процесс становления микробиоценоза последних [1].

Антибактериальная терапия изменяет количество и спектр бактерий при вертикальной передаче микроорганизмов и способствует селекции штаммов, устойчивых к противомикробным препаратам в перинатальных центрах [2]. Определение механизмов резистентности, в том числе выявление генетических детерминант антибиотикоустойчивости, имеет значение как для выбора терапии конкретного пациента, так и для длительного мониторинга антибиотикорезистентности, получения данных о доминирующих способах формирования невосприимчивости к антибиотикам, выработки стратегии по эмпирической терапии на стационарном и поликлиническом этапах оказания медицинской помощи [3].

В настоящее время исследования распространенности антибиотикорезистентности и ее генетических основ сосредоточены, главным

образом, на взрослом населении [4]. Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью регистрируются в качестве этиологических агентов генерализованной инфекции в медицинских организациях акушерско-гинекологического и педиатрического профилей [5]. Вопросу назначения антибактериальных препаратов и микробиологическому мониторингу в системе родовспоможения уделяется большое внимание [6].

Цель – проанализировать результаты исследований по выявлению генетических детерминант антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре.

Материалы и методы

Исследуемый материал, поступающий по клиническим показаниям и в ходе локального микробиологического мониторинга, представлен в таблице 1.

Генетический профиль устойчивости к антибиотикам изучали у БЛРС-продуцирующих штаммов, выделенных от 45 женщин и 35 детей, обследованных в отделениях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

Для определения детерминант антибиотикорезистентности исследовали не дублирующие

Таблица 1. Биологический материал, при микробиологическом исследовании которого обнаружен рост микроорганизмов**Table 1. Biological material, microbiological examination of which revealed the growth of microorganisms**

| Вид биологического материала Type of biological material | Количество проб Number of samples |
|---|--------------------------------------|
| Отделяемое цервикального канала Cervical discharge | 2164 |
| Отделяемое зева Detachable pharynx | 14 |
| Фекалии Feces | 1131 |
| Кровь Blood | 31 |
| Кровь из предсердий (аутопсийный материал) Blood from the atria (autopsy material) | 23 |
| Ткань кишечника (аутопсийный материал) Intestinal tissue (autopsy material) | 39 |
| Ткань лёгкого (аутопсийный материал) Lung tissue (autopsy material) | 31 |
| Ткань печени (аутопсийный материал) Liver tissue (autopsy material) | 32 |
| Моча Urine | 79 |
| Отделяемое гематомы Detachable hematoma | 1 |
| Послед Afterbirth | 112 |
| Эякулят Ejaculate | 5 |
| Содержимое трахеобронхиального дерева Contents of the tracheobronchial tree | 62 |
| Глубокая венозная линия Catheter | 1 |
| Грудное молоко Breast milk | 4 |
| Отделяемое шва Detachable seam | 1 |
| Итого: Total: | 3730 |

друг друга 80 штаммов 7 видов семейства *Enterobacteriaceae*, представленных на рисунке 1.

Бактериологическое исследование биологического материала проводили в соответствии с СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Материал сеяли на дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия г. Оболensk) для выделения энтеробактерий и на кровяно-сыровоточный агар (основа-Conda, Испания) для определения гемолитической активности выделенных микроорганизмов. Видовую идентификацию чистой культуры бактерий, определение антибиотикочувствительности проводили на бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mérieux, Франция, входит в перечень оборудования

ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN (идентификация) и AST-N360, AST-N361 (определение антибиотикочувствительности). ДНК бактериальных клеток выделяли из суточной культуры микроорганизмов с использованием набора «ПРОБА-НК», детекцию генов *tem*, *ctx-M-1*, *shv*; *oxa-40-like*, *oxa-48-like*, *oxa-23-like*, *oxa-51-like*, *imp*, *kps*, *ges*, *ndm*, *vim* осуществляли с использованием диагностического набора «БакРезиста GLA» на детектирующем амплификаторе ДТ-48 (ДНК-технология, Россия).

Для оценки статистической значимости различий частоты встречаемости генов использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Рисунок 1. Спектр видов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, исследованных на наличие генов антибиотикорезистентности

Figure 1. Spectrum of enterobacteria species producing ESBL, investigated for the presence of antibiotic resistance genes

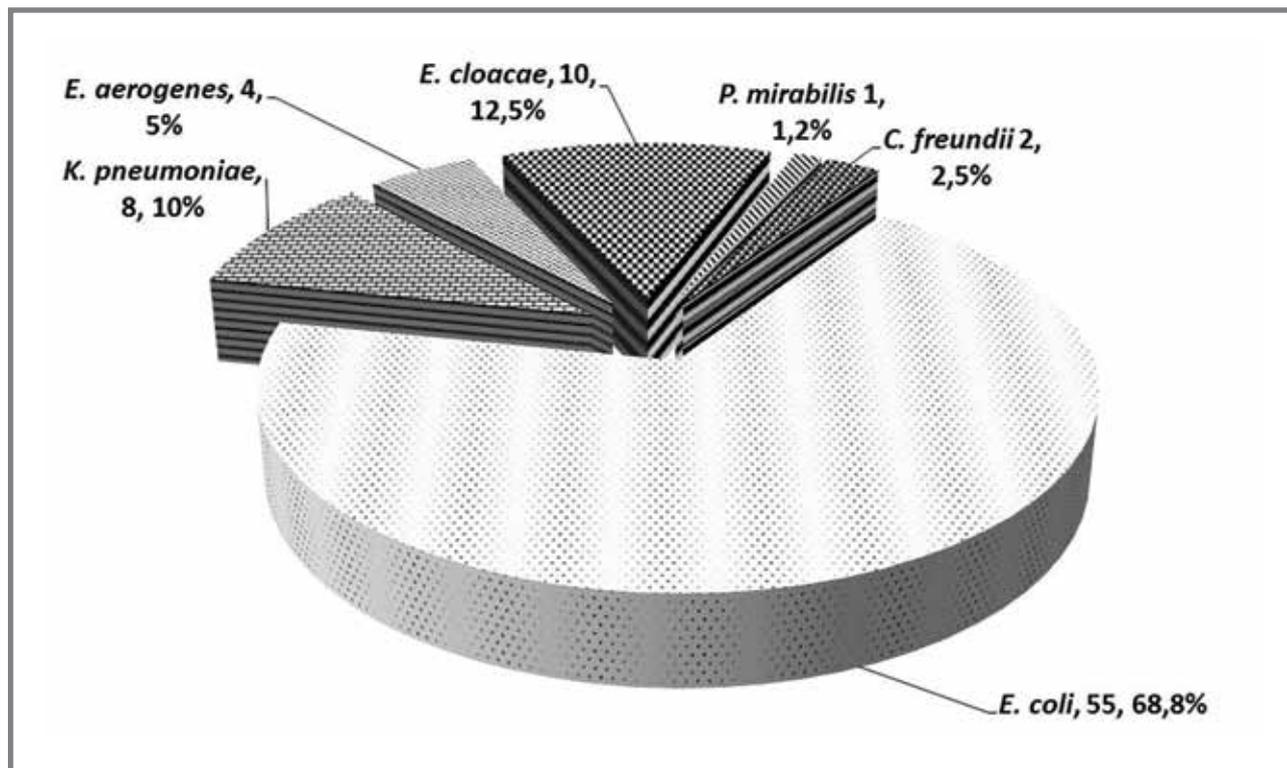
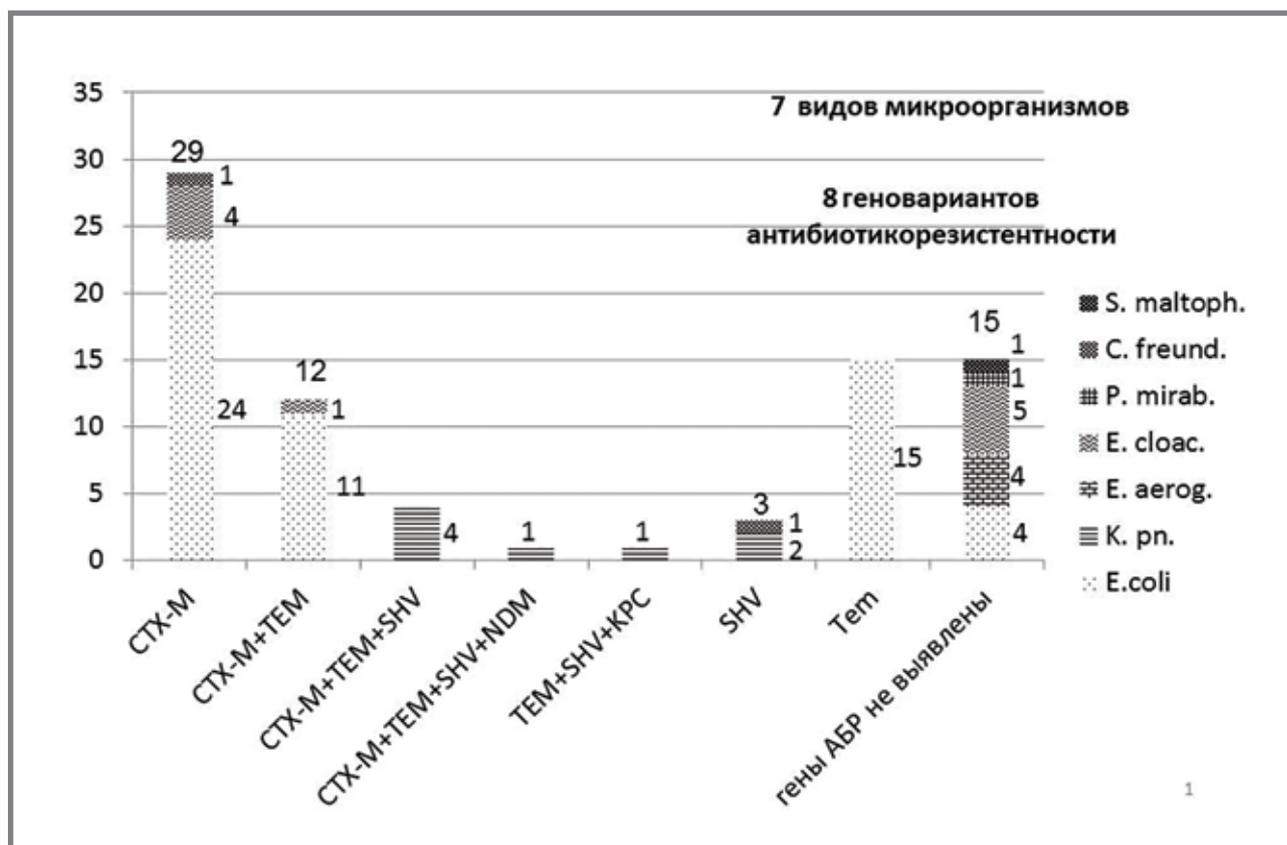


Рисунок 2. Генетический профиль БЛРС-продуцирующих штаммов

Figure 2. Genetic profile of ESBL-producing strains



Примечание: CTX-M – ген bla CTX-M, TEM - ген bla TEM, SHV - ген bla SHV, KPC - ген bla KPC, NDM - ген bla NDM; АБР – антибиотикорезистентность.

Note: CTX-M – gene bla CTX-M, TEM - gene bla TEM, SHV - gene bla SHV, KPC - gene bla KPC, NDM - gene bla NDM; АБР antibiotic resistant

Результаты

При анализе результатов молекулярно-генетической детекции детерминант антибиотикорезистентности, проведённой нами в 2022 г. установлено, что в штаммах бактерий, выделенных от пациентов отделений НИИ ОММ г. Екатеринбурга, обнаружено 8 геновариантов, обеспечивающих устойчивость к бета-лактамам антибиотикам. На рисунке 2 представлен спектр генетических детерминант антибиотикорезистентности, установленный при исследовании штаммов, выделенных от пациентов.

В результате исследования установлено, что доминирующим геном, как и в 2021 г., остается $bla_{CTX-M-1}$, обнаруженный в 29 штаммах из 80 изученных [7]. Ген bla_{TEM} был обнаружен как в ассоциации с другими генами, так и в моноварианте в штаммах *E. coli* и *K. pneumoniae*. Аналогичный ген был детектирован в штаммах *K. pneumoniae*, он был выявлен в педиатрических стационарах и охарактеризован в публикации А. Г. Точиной и соавт. (2020). В этой работе указано, что при генетическом анализе определено наличие однонуклеотидных замен, приводящих к изменению субстратной специфичности синтезируемого фермента [8]. Из восьми штаммов *K. pneumoniae* в четырёх выявлено сразу три гена антибиотикорезистентности bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV} , однократно выделялись штаммы с генетическим профилем bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{NDM} ; и bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{KPC} . Несмотря на использование диагностического набора для выявления 12 генов, обеспечивающих устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, в 16 случаях выявить ген устойчивости к антибактериальным препаратам не удалось.

Впервые за 5 лет проводимых нами генетических исследований в 2022 г. в штаммах *K. pneumoniae* выявлены гены bla_{KPC} и bla_{NDM} , обеспечивающие устойчивость к антибиотикам из группы карбапенемов. В статье И.В. Беловой и соавт. (2019) [9] выявленный штамм *K. pneumoniae* характеризуется как не имеющий генетических детерминант БЛРС, но с которым связано эпидемическое неблагополучие в педиатрическом стационаре.

Включение во внутрибольничную циркуляцию варианта с множественной лекарственной устойчивостью является крайне нежелательным явлением и требует проведения эффективных профилактических мероприятий против его внутрибольничного распространения. Это подтверждает необходимость исследований по выявлению механизмов формирования антибиотикорезистентности и осуществление молекулярно-генетического мониторинга детерминант устойчивости к антибиотикам. Антибиотикограмма выделенных в ходе данного исследования штаммов и краткие метадаанные представлены на рисунке 2.

В России штаммы *K. pneumoniae*, несущие гены карбапенемаз NDM, OXA-48 и KPC типов, выявляются с 2012 г. При этом за прошедшее десятилетие

доля таких изолятов, преимущественно в отделениях ОРИТ, выросла почти на 50% [10]. Установлено, что штаммы, продуцирующие карбапенемазу класса KPC, чувствительны к цефтазидим авибактаму. В литературе опубликованы данные о том, что некоторые штаммы $bla_{KPC}+$ начали формировать устойчивость к указанному антибактериальному препарату [11]. В 13,1% штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в стационарах Нижнего Новгорода, также детектирован ген bla_{KPC} , однако не выявлено ни одной Металло-бета-лактамазы [12], что подтверждает распространение в городах России указанной генетической детерминанты.

Для краткой характеристики источников штаммов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью приводим два клинических примера.

Пациент В., рожденный в сроке гестации 39,1 недель (срочные оперативные роды), массой 3850, рост 52 см, доношенный, Апгар на 1-й и 5-й минутах 6/7 баллов, находился в отделении патологии новорождённых детей с 30.11.2022 по 09.12.2022 г. Получал ампициллин-сульбактам 75 мг/кг 2 р/д в/в с 03.12.2022 по 08.12.2022 по клиническим показаниям, как препарат, используемый для эмпирической терапии. *K. pneumoniae* с генетическим профилем антибиотикорезистентности bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{NDM} выделена из пробы фекалий, полученной 06.12.2022 в ходе микробиологического мониторинга от пациента. Для установления потенциального источника инфицирования исследованы пробы мочи и фекалий матери ребенка В., а также пробы фекалий детей из этого же отделения. При микробиологическом исследовании в биоматериале рост *K. pneumoniae* не обнаружен. Мать получала амоксициллина клавуланат в перинатальный период по 1000 мг 2 р/сут, внутрь с 01.12.2022 по 05.12.2022. Положительная динамика клинического состояния ребенка и лабораторных показателей подтверждали именно колонизацию кишечного биотопа микроорганизмом с множественной устойчивостью, а не выделение этиологического агента инфекционной патологии, что давало основание для выписки ребенка из стационара. Выявление штамма описанного генетического и фенотипического профиля антибиотикорезистентности зарегистрировано однократно, что подтверждает отсутствие его циркуляции среди пациентов и сотрудников отделений.

Пациентка В. (31 неделя гестации) госпитализирована в отделение патологии беременных в июне 2022 г. В пробе отделяемого цервикального канала обнаружена *K. pneumoniae* с генетическим профилем bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{KPC} . С 06.05.2022 наблюдалась в НИИ ОММ с сопутствующим диагнозом хронический пиелонефрит, при этом однократно выделяла *E. coli*.

Фенотипическая характеристика антибиотикорезистентности двух карбапенемазпродуцирующих штаммов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, обусловленной различным генотипом

Table 2. Comparative characteristics of *Klebsiella pneumoniae* with multidrug resistance due to different genotypes

| Генотип Genotype | <i>bla</i> _{TEM} ¹ <i>bla</i> _{SHV} ² <i>bla</i> _{KPC} | | <i>bla</i> _{CTX-M} ³ <i>bla</i> _{TEM} ³ <i>bla</i> _{SHV} ⁴ <i>bla</i> _{NDM} | |
|---|---|-----------------------|--|-----------------------|
| Антибиотик Antibiotic | МПК MIC | Категория Category | МПК MIC | Категория Category |
| Ампициллин Ampicillin | ≥ 32 | R | ≥ 32 | R |
| Амоксициллина клавуланат Amoxicillin clavulanate | ≥ 32 | R | ≥ 32 | R |
| Цефотаксим Cefotaxime | ≥ 64 | R | ≥ 64 | R |
| Цефтазидим Ceftazidime | ≥ 64 | R | ≥ 64 | R |
| Цефепим Cefepime | ≥ 32 | R | ≥ 32 | R |
| Эртапенем Ertapenem | ≥ 8 | R | ≥ 8 | R |
| Меропенем Meropenem | ≥ 16 | R | ≥ 16 | R |
| Амикацин Amikacin | ≥ 64 | R | 32 | R |
| Гентамицин Gentamicin | ≤ 1 | S | ≤ 1 | S |
| Ципрофлоксацин Ciprofloxacin | ≥ 4 | R | ≥ 4 | R |
| Фосфомицин Fosfomicin | 64 | R | 128 | R |
| Триметоприм Trimethoprim | ≤ 20 | S | ≤ 20 | S |
| Колистин Colistin | ≤ 0,5 | S | ≤ 0,5 | S |

Примечание: МПК – минимальная концентрация антибиотика, подавляющая видимый рост микроорганизма, R – резистентный, S – чувствительный.

Note: MIC – the lowest concentration of an antibiotic that inhibits the growth of a given strain of bacteria R – resistant, S – sensitive.

Кроме устойчивости к бета-лактамам антибиотикам штаммы *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, представленные в таблице, демонстрируют резистентность к таким группам антибактериальных препаратов, как фторхинолоны, производные фосфоновой кислоты (фосфомицин), аминогликозиды. Представителями последней группы являются амикацин, к которому сформирована устойчивость, и гентамицин, к которому чувствительность сохранена. Изучение механизмов формирования устойчивости к антибиотикам из группы аминогликозидов, макролидов, хлорамфениколов является перспективным научным направлением и пока не распространено в широкой диагностической практике.

Полученные в этом исследовании данные свидетельствуют о том, что кишечник новорождённых

в период нахождения на стационарном этапе выживания в ряде случаев колонизирован штаммами энтеробактерий с генами антибиотикорезистентности. Следовательно, дети являются резервуаром резистентных микроорганизмов и могут быть источниками возбудителей инфекционных заболеваний в семьях и детских организованных коллективах.

Выводы

1. Доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, как и в 2021 г., остается *bla*_{CTX-M-1}*
2. Штаммы *K. pneumoniae* отличаются большим генетическим разнообразием детерминант антибиотикорезистентности по сравнению с другими представителями энтеробактерий.

Литература

- Meropol S., Stange K., Jacobs M., et al. Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance in a Prospective Cohort of Newborn Infants During the First Year of Life// *Open Forum Infect Dis.* 2016 Dec 5;3(4):ofw221. doi: 10.1093/ofid/ofw221.
- Li W., Tapiainen T., Brinkac L., et al. Vertical Transmission of Gut Microbiome and Antimicrobial Resistance Genes in Infants Exposed to Antibiotics at Birth // *J Infect Dis.* 2021 Vol 13;224(7). P.1236–1246. doi: 10.1093/infdis/jiaa155.
- Тимофеева О. Г., Поликарпова С. В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы // *Лабораторная служба.* – 2019 - 8 (3):14–19. <https://doi.org/10.17116/labs2019803114>.
- Gu S., Lai J., Kang W., et al Drug resistance characteristics and molecular typing of *Escherichia coli* isolates from neonates in class A tertiary hospitals: A multicentre study across China // *J Infect.* 2022 Nov; 85(5). P. 499–506. doi: 10.1016/j.jinf.2022.09.014.
- Белов А. В., Пырегов А. В., Трошин П. В. и др. Современное состояние проблемы и клиническое наблюдение терапии акушерского сепсиса, вызванного ESKAPE-патогенами // *Акушерство и гинекология.* – 2022. – № 4. – С. 164–175. – DOI 10.18565/aig.2022.4.164–175.
- Сердюкова Д. М., Шабанова Н. Е., Любасовская Л. А. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности оппортунистических патогенов и уровня потребления антибактериальных препаратов в акушерском стационаре федерального значения третьего уровня // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2019. – Т. 64. – № 11-12. – С. 39–47. – DOI 10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-39-47.
- Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Распространенность генов антибиотикорезистентности bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 44–49. – DOI 10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49.
- Точилина А. Г., Соловьева И. В., Белова И. В. и др. Опыт использования MALDI TOF минисеквенирования для исследования бета-лактамаз типа TEM штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в педиатрических стационарах // *Журнал МедиАль.* – 2020. – № 2(26). – С. 18–23. – DOI 10.21145/2225-0026-2020-2-18-23.
- Белова И. В., Точилина А. Г., Соловьева И. В. и др. Характеристика госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в педиатрическом стационаре // *Здоровье населения и среда обитания - ЗНУСО.* – 2019. – № 8(317). – С. 25–29. – DOI 10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29.
- Азеев В. А., Азеев И. В., Сидоренко С. В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae* // *Инфекция и иммунитет.* 2022. Т. 12, No 3. С. 450–460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825.
- Findlay J., Poirel L., Juhas M., et al. KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae* // *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Aug 17;65(9):e0089021. doi: 10.1128/AAC.00890-21.
- Гордinskaya Н. А., Борискина Е. В., Кряжев Д. В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022. – 3. с 268–272. doi 10.36488/cmasc.2022.3.268–272.

References

- Meropol S., Stange K., Jacobs M., et al. Meropol S.B. Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance in a Prospective Cohort of Newborn Infants During the First Year of Life// *Open Forum Infect Dis.* 2016 Dec 5;3(4):ofw221. doi: 10.1093/ofid/ofw221.
- Li W., Tapiainen T., Brinkac L., et al. Vertical Transmission of Gut Microbiome and Antimicrobial Resistance Genes in Infants Exposed to Antibiotics at Birth. *J Infect Dis.* 2021 Vol 13;224(7). P.1236–1246. doi: 10.1093/infdis/jiaa155.
- Timofeeva O.G., Polikarpova S.V. Lokal'nyj mikrobiologicheskij monitoring shtammov Enterobacterales, produciruyushchih karbapenemazy. *Laboratornaya sluzhba.* – 2019 - 8 (3):14–19. <https://doi.org/10.17116/labs2019803114>
- Gu S., Lai J., Kang W., et al Drug resistance characteristics and molecular typing of *Escherichia coli* isolates from neonates in class A tertiary hospitals: A multicentre study across China. *J Infect.* 2022 Nov; 85(5). P. 499–506. doi: 10.1016/j.jinf.2022.09.014.
- Belov A. V., Pyregov A. V., Troshin, P. V., et al. Sovremennoe sostoyanie problemy i klinicheskoe nablyudenie terapii akusherskogo sepsisa, vyzvannogo ESKAPE-patogenami. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;4:164–175. DOI 10.18565/aig.2022.4.164–175.
- Serdyukova D. M., SHabanova N. E., Lyubasovskaya L. A., et al. Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti opporunisticheskikh patogenov i urovnya potrebleniya antibakterial'nyh preparatov v akusherskom stacionare federal'nogo znacheniya tret'ego urovnya. *Antibiotiki i himioterapiya.* 2019;(64)11–12:39–47. DOI 10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-39-47.
- Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhanyok A.A. Prevalence of antibiotic resistance genes bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM in enterobacteria strains isolated from perinatal center patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(3):44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49>
- Tochilina A. G., Solov'eva I. V., Belova I. V., et al. Opyt ispol'zovaniya MALDI TOF minisekvenirovaniya dlya issledovaniya beta-laktamaz tipa TEM shtammov K. pneumoniae, cirkuliruyushchih v pediatricheskikh stacionarah // *Zhurnal MediAl'*. 2020;2(26):18–23. DOI 10.21145/2225-0026-2020-2-18-23.
- Belova I. V., Tochilina A. G., Solov'eva I. V., et al. Charakteristika gosptal'nyh shtammov *Klebsiella pneumoniae*, cirkuliruyushchih v pediatricheskom stacionare // *Zdorove naseleniya i sreda obitaniya - ZNISO.* 2019;8(317):25–29. DOI 10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29.
- Ageev V.A., Ageev I.V., Sidorenko S.V. Konvergenciya mnozhestvennoj rezistentnosti i gipervirulentnosti u *Klebsiella pneumoniae*. *Infekciya i immunitet.* 2022. T. 12, No 3. С. 450–460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825
- Findlay J., Poirel L., Juhas M., et al. KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Aug 17;65(9):e0089021. doi: 10.1128/AAC.00890-21.
- Gordinskaya N.A., Boriskina E.V., Kryazhev D.V. Fenotipicheskie i molekulyarno-geneticheskie osobennosti antibiotikorezistentnosti klinicheskikh izolyatov *Klebsiella pneumoniae* v stacionarah Nizhnego Novgoroda. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2022. – 3. S. 268–272. doi 10.36488/cmasc.2022.3.268–272.

Об авторах

- Александр Владимирович Устюжанин** – к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- Гузель Нуховна Чистякова** – д. м. н., профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niiom.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- Ирина Ивановна Ремизова** – к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- Анна Алексеевна Маханёк** – м. н. с. ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, +7 (343) 371-28-30, makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754.

Поступила: 10.03.2023. Принята к печати: 22.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Alexander V. Ustyuzhanin** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- Guzel N. Chistyakova** – Dr. Sci. (Med.), Professor Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niiom.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- Irina I. Remizova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- Anna A. Makhanyok** – Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +7 (343) 371-28-30, makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754.

Received: 10.03.2023. Accepted: 22.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-56-66>

Вакцинация медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии снижает риск и тяжесть COVID-19 у привитых

М. П. Костинов^{1,2}, Н. Ю. Настаева³, А. Е. Власенко⁴,
А. М. Костинова², К. В. Машиллов^{*1}, Е. Г. Симонова⁵

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

³ ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр», ФМБА, г. Новороссийск

⁴ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Новокузнецк

⁵ ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Резюме

Актуальность. Установлено, что лица, привитые против сезонного гриппа или имевшие в анамнезе вакцинацию против пневмококка, реже инфицировались и легче переносили COVID-19. Однако недостаточно изучено, как может отразиться вакцинация против указанных инфекций, проведенная в период пандемии, на заболеваемость COVID-19. **Цель.** Изучить влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на восприимчивость и течение COVID-19 у привитых в период пандемии медицинских работников. **Материалы и методы.** После первого подъема заболеваемости COVID-19 в 2020 г. в медицинской организации из 547 сотрудников (в возрасте от 18 до 70 лет) 266 (49%) были вакцинированы и 281 (51%) – нет. Непривитые составили контрольную группу (группа I), привитые против гриппа – группа II ($n = 98$), против пневмококковой инфекции – группа III ($n = 60$) и против обеих инфекций – группа IV ($n = 108$). Исследование длилось с сентября 2020 г. по март 2021 г. Для диагностики использовался метод ПЦР на SARS-CoV-2. **Результаты.** Через 2 месяца после начала исследования доля заболевших COVID-19 в группе I составила 5% против 1% в группе IV, через 4 месяца – 15% и 5% и на момент окончания (166 дней) – 16% и 8% соответственно. То есть среди непривитых лиц риск заболеть COVID-19 был выше в ОР = 2,1 [95% ДИ 1,0–4,7]. Время между началом наблюдения и положительным тестом на COVID-19 у участников исследования значимо выше в группе IV по сравнению с группой I: 106 [60–136] дней против 47 [17–75] дней. Распределение пациентов с COVID-19 по степени тяжести перенесенной вирусной пневмонии показало, что у непривитых пациентов в большинстве (64%) случаев пневмония имела среднетяжелое и тяжелое течение, в то время как в IV группе 100% пациентов – легкое ($p = 0,04$ для всей выборки). **Заключение.** В период эпидемических подъемов COVID-19 вакцинация от респираторных инфекций остается актуальной, снижая число заболевших, тяжесть течения коронавирусной инфекции и предупреждая возникновение ко-инфекций.

Ключевые слова: COVID-19, вакцина против гриппа, вакцина против пневмококковой инфекции, сочетанная вакцинация, пандемия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костинов М. П., Настаева Н. Ю., Власенко А. Е. и др. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):56-66. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-56-66>

Influenza and Pneumococcal Vaccination of Healthcare Workers during a Pandemic Reduces the Risk and Severity of COVID-19 in Vaccinated

MP Kostinov^{1,2}, NYu Nastaeva³, AE Vlasenko⁴, AM Kostinova², KV Mashilov^{**1}, EG Simonova⁵

¹ II Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

* Для переписки: Машиллов Кирилл Вадимович, 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. ©Костинов М. П. и др.

** For correspondence: Mashilov Kirill V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, 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@gmail.com. ©Kostinov MP, et al.

³Novorossiysk Clinical Center of FMBA of Russia, Novorossiysk, Russia

⁴Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

⁵PO First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Abstract

Background. Individuals who were vaccinated against seasonal influenza or had a history of pneumococcal vaccination were found to be less likely to become infected and tolerate COVID-19 more easily. However, it has not been sufficiently studied how vaccination against these infections, carried out during the pandemic period, can affect the incidence of COVID-19. **Aims.** The purpose of the investigation: to study the effect of vaccination against influenza and pneumococcal infection carried out during the pandemic of a new coronavirus infection on the susceptibility and course of COVID-19 in healthcare workers. **Materials and methods.** In August-September 2020, after the first rise in the incidence of COVID-19, out of 547 employees (aged 18 to 70 years) of a medical organization (MO), 266 (49%) were vaccinated against influenza (group II, n = 98), pneumococcal infection (group III, n = 60) and combined vaccination (group IV, n = 108), while 281 (51%) remained unvaccinated (group I). Follow-up period: from September 2020 to March 2021 with the registration of the incidence of acute respiratory infections (ARI) according to primary medical records and the use of PCR methods for SARS-CoV-2, epidemiological and statistical analysis. **Results.** Two months after the start of the study, the proportion of cases of COVID-19 in the 1st group (unvaccinated) was 5% versus 1% in the 4th group (persons vaccinated with two vaccines), after 4 months – 15% and 5%, respectively, and at the end of observation (166 days) – 16% and 8%, respectively. That is, among unvaccinated individuals, the risk of getting COVID-19 was higher by HR = 2.1 [95% CI: 1.0÷4.7] times. The time between the start of observation and a positive test for COVID-19 in study participants was significantly higher in the 4th group compared to the group I: 106 [60–136] days versus 47 [17–75] days. The distribution of patients with COVID-19 according to the severity of viral pneumonia showed that in unvaccinated patients in most (64%) cases, pneumonia had a moderate to severe course, while in the 4th group of patients with combined vaccination in 100% of cases, mild (p = 0.04 for the entire sample). **Conclusions.** During the COVID-19 epidemic rises, vaccination against respiratory infections remains relevant, reducing the number of cases, the severity of the coronavirus infection and preventing the occurrence of co-infections.

Keywords: COVID-19, influenza vaccine, pneumococcal vaccine, combination vaccination, COVID-19 pandemic

No conflict of interest to declare.

For citation: Kostinov MP, Nastaeva NYu, Vlasenko AE, et al. Combined influenza and pneumococcal vaccination reduces health workers' risk and severity of illness during COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):56-66 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-56-66>

Введение

Несмотря на накопленный человечеством огромный опыт по борьбе с распространением инфекционных заболеваний, пандемия, вызванная SARS-CoV-2, свидетельствует о том, что необходимо более детальное изучение развития инфекции и мер по борьбе с ней. Вместе с тем по-прежнему серьезной угрозой здоровью в период подъемов респираторной заболеваемости остаются грипп и пневмококковая инфекция. Медицинские работники являются одной из наиболее уязвимых категорий населения, которые активно вовлекаются в эпидемический процесс, сами становясь источниками инфекции [1,2].

Поскольку вакцинация является единственным эффективным способом снижения заболеваемости респираторными инфекциями, а вакцины против COVID-19 на практике в конце 2019 г. и в начале 2020 г. еще не были внедрены, поиск методов неспецифической профилактики был особенно актуальным. Проведенные исследования и накопленный практический опыт применения вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции показали, что они могут стать одним из инструментов, позволяющих снизить заболеваемость пневмониями, частоту обострений хронических заболеваний, сократить расходы на госпитализацию, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов, а также

уменьшить вероятность присоединения других респираторных инфекций [3–4],

В 2020 г. в литературе появились сообщения, в которых у лиц, имевших в анамнезе вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, прослеживалась взаимосвязь со снижением восприимчивости к SARS-CoV-2 и тяжести течения COVID [5,6].

Исходя из этого можно предположить, что вакцинация против указанных инфекций может оказывать клинический эффект на заболеваемость COVID-19 [7], однако как отразится вакцинация против пневмококка и гриппа, проведенная непосредственно в период пандемии новой коронавирусной инфекции, на восприимчивости к SARS-Cov-2 и течение COVID-19 еще необходимо изучить.

Цель исследования – изучить влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на восприимчивость и течения COVID-19 у привитых в период пандемии медицинских работников.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное проспективное когортное исследование проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ «Когортное исследование по оценке эффективности вакцин против COVID-19 среди медицинских

Таблица 1. Характеристика групп исследования
Table 1. Characteristics of study groups

| Показатели Indicators | Группы исследования Study groups | | | | p ¹ |
|---|-------------------------------------|--|---|---|----------------|
| | Невакцинированные Unvaccinated | Привитые против гриппа Influenza vaccinated | Привитые против пневмококковой инфекции Pneumococcal infection vaccinated | Привитые против гриппа + пневмококковой инфекции Influenza + pneumococcal infection vaccinated | |
| Все участники исследования All participants in the study | | | | | |
| N | 281 | 98 | 60 | 108 | – |
| Возраст Age | 53 [42–62] | 52 [43–62] | 54 [46–62,5] | 52 [41–61,5] | p = 0,39 |
| Пол (доля мужчин) Sex (% male) | 30 (11%) | 14 (14%) | 10 (17%) | 15 (14%) | p = 0,52 |
| ИМТ Body mass index | 28 [23–32] | 27 [22–31] | 29,5 [24–32] | 27 [23–32] | p = 0,65 |
| Сопутствующие заболевания ² Concomitant diseases ² | 78 (28%) | 24 (24%) | 13 (22%) | 21 (19%) | p = 0,35 |
| Риск инфицирования: высокий ³ Risk of infection: high ³ | 131 (47%) | 81 (83%) | 37 (62%) | 108 (100%) | p < 0,001 |
| Риск инфицирования: средний Risk of infection: medium | 150 (53%) | 17 (17%) | 23 (38%) | – | |
| Доля цензурированных Share of censored | 23 (8%) | 4 (4%) | 3 (5%) | 3 (3%) | p = 0,17 |
| Пациенты с высоким риском инфицирования COVID-19 Patients at high risk of COVID-19 infection | | | | | |
| N | 131 | 81 | 37 | 108 | – |
| Возраст Age | 51 [43–64] | 51 [45–61] | 52 [47–60] | 52 [41–61,5] | p = 0,27 |
| Пол (доля мужчин) Sex (% male) | 15 (11%) | 10 (12%) | 5 (14%) | 14 (13%) | p=0,98 |
| ИМТ Body mass index | 26 [23–31] | 27 [23–31] | 27 [23–31] | 27 [23–32] | p = 0,98 |
| Сопутствующие заболевания ¹ Concomitant diseases ² | 27 (21%) | 14 (17%) | 8 (22%) | 21 (19%) | p = 0,93 |
| Доля цензурированных Share of censored | 10 (8%) | 4 (5%) | 2 (5%) | 3 (3%) | p = 0,42 |

Примечание: Количественные переменные представлены как медиана и интерквартильный размах, категориальные – как число случаев и процент от группы.

¹Применялся критерий Краскела-Уоллиса для количественных показателей и критерий χ^2 для категориальных. Учтывался сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение. 3К группе высокого риска инфицирования были отнесены участники исследования, чья работа связана с взаимодействием непосредственно с пациентами с подтвержденным диагнозом COVID-19; средний риск – все остальные участники исследования [13]

Note: Quantitative variables are presented as median and interquartile range, categorical variables as number of cases and percent of group. 1Used the Kruskal-Wallis test for quantitative indicators and the χ^2 test for categorical.

²Took into account diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, obesity. 3high-risk group included study participants whose work is related to interaction directly with patients with a confirmed diagnosis of COVID-19; medium risk – all other study participants [13].

работников в Европейском регионе ВОЗ» [8]. В исследовании участвовали 547 сотрудников медицинской организации Краснодарского края в возрасте от 18 до 70 лет. Все участники исследования были распределены на четыре группы: I – не имеющая в анамнезе вакцинаций против гриппа в сезоне 2020–2021 гг. и против пневмококковой инфекции ($n = 281$), II – вакцинирована против гриппа препаратом «Совигрипп» ($n = 98$), III – привитые вакциной «Превенар 13» ($n = 60$) и IV – вакцинированные против гриппа и пневмококковой инфекции ($n = 108$). Группы были сопоставимы по всем анализируемым параметрам, за исключением риска инфицирования ($p < 0,001$). Характеристика групп исследования представлена в таблице 1.

Период вакцинации: август–сентябрь 2020 г. после первого подъема заболеваемости SARS-CoV-2 на территории Краснодарского края, завершившегося к началу июля 2020 г. Все сотрудники медицинской организации подписывали информированное согласие для участия в исследовании.

В исследовании использованы данные с сентября 2020 г. до марта 2021 г. статистических форм отчетности: №003/у «Медицинская карта стационарного больного»; №025/у-87 «Медицинская карта амбулаторного больного»; №058у бланк «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку»; №060у «Журнал учета инфекционных заболеваний»; №16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности».

Критерии включения в исследование

Медицинский работник в возрасте старше 18 лет при отсутствии в анамнезе вакцинации или перенесенного заболевания COVID-19, не вакцинированный ранее против пневмококковой инфекции и подписавший добровольное согласие участвовать в исследовании.

Критерии исключения из исследования

Отказ медицинского работника от участия в исследовании; выраженные врожденные дефекты или тяжелые хронические заболевания; наличие в анамнезе онкологических заболеваний; положительная реакция на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С; прием препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних трех месяцев до начала исследования; длительное (> 14 дней) применение иммунодепрессантов, иммуномодулирующих или противовирусных препаратов в течение последних 6 месяцев; любые оперативные вмешательства; любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное, иммунодефицитное или аутоиммунное заболевание; хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков в анамнезе; вакцинация любой вакциной, проведенная в течение 30 дней до включения

в исследование; предшествующая вакцинация экспериментальной или зарегистрированной вакциной против SARS-CoV-2; период от выздоровления после острых инфекционных заболеваний, не превышающий 1 месяц; беременность или лактация; одновременное участие в другом клиническом исследовании; неспособность соблюдения добровольцем условий протокола.

Место проведения исследования

Исследование проводилось на базах ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр», ФМБА, Новороссийск, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва и ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва в рамках НИР

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с сентября 2020 г. по март 2021 г., что соответствовало эпидемиологическому сезону, проводилось наблюдение за состоянием здоровья сотрудников с регистрацией заболеваемости респираторными инфекциями по данным первичной медицинской документации.

В качестве конечной точки исследования рассматривался подтвержденный случай COVID-19. Наблюдение и подсчет числа конечных точек в группах исследования осуществлялось с 15 сентября 2020 г. и закончилось 1 марта 2021 г. Пациенты, у которых были выявлены случаи COVID-19 до 15 сентября 2020 г., из данного исследования были полностью исключены. Максимальное время наблюдения составило 166 дней. Большинство пациентов (94%) наблюдались в течение всего периода наблюдения, 6% выбыли из исследования раньше срока (переехали, сменили место работы, другие причины), эти наблюдения были задействованы в анализе как цензурированные [9].

Описание медицинского вмешательства

Для вакцинации использовали препараты: инактивированная субъединичная вакцина против гриппа «Совигрипп» (206 доз), (АО «Национальная иммунобиологическая компания», Россия) и вакцина пневмококковая конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная «Превенар 13» (168 доз), (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции проводили после осмотра терапевтом в кабинете иммунопрофилактики. Вакцинация проводилась вне острого периода заболевания. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл.

Методы исследования

Методика оценки системных и местных реакций при вакцинации

В течение 7 дней после вакцинации оценивали частоту возникновения местных и системных реакций и в течение месяца с помощью специально

Original Articles

разработанной анкеты, которая заполнялась привитыми.

Клинико-лабораторное обследование

В группе иммунизированных изучали все виды реакций, возникающих в ответ на введение вакцин, в том числе и реакции, предусмотренные инструкцией по применению препаратов. Кроме того, у всех медицинских работников изучалась частота возникновения острых респираторных инфекций (ОРИ) на протяжении всего исследования. Сотрудникам с симптомами респираторной инфекции в период наблюдения проводили клиническое и лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Лабораторные исследования проводились в ЦКДЛ ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр федерального медико-биологического агентства».

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Обследование на SARS-CoV-2 медицинских работников с клиникой респираторной инфекции проводилось методом ПЦР с помощью тест-систем «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия) в микробиологической лаборатории ГБУЗ «Инфекционная больница №3» Минздрава Краснодарского края, а также в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» с использованием сертифицированного оборудования центра коллективного пользования.

Эпидемиологический метод

Исследование проводилось с использованием описательного и аналитического эпидемиологических методов и проспективного и ретроспективного эпидемиологического анализа.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, протокол № 03-22 от 03/02/2022.

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения (применялся критерий Шапиро-Уилкса) выявила статистически значимые отклонения от нормального закона распределения для всех рассматриваемых признаков. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом – Med (Q1–Q3). Сравнение четырех групп между собой по количественному признаку проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, попарные сравнения – по критерию Данна. Сравнения двух групп по качественным номинальным показателям осуществляли

в ходе анализа таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона, попарные сравнения проводились точным критерием Фишера. Оценку различий в заболеваемости участников групп исследования проводили с использованием техники Каплана-Мейера и критерия Мантела-Кокса (Logrank test). В случае статистической значимости критерия Мантела-Кокса строилась регрессия пропорциональных рисков Кокса с вычислением относительного риска и его 95% доверительного интервала – ОР [95% ДИ].

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. При статистической обработке данных использовались пакет прикладных программ GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Inc. Diego, CA) и статистическая среда R (v.3.6, лицензия GNU GPL2) [9].

Результаты

Все участники исследования, вакцинированные как от гриппа, так и от пневмококка, имели высокий риск инфицирования, то есть работали непосредственно с пациентами с COVID-19 (в «красной зоне»), в то время как в группе невакцинированных 53% пациентов имели средний риск инфицирования, к ним в первую очередь относились работники немедицинских специальностей (IT-персонал, сотрудники финансового, статистического отделов и другие). Для устранения влияния степени риска инфицирования на результаты исследования была проведена стратификация: помимо анализа всей выборки в целом был проведен анализ отдельно только пациентов с высоким риском инфицирования COVID-19. Из выборки были исключены пациенты со средней степенью риска, оставшиеся пациенты в группах исследования были сопоставимы по всем анализируемым параметрам [9].

Основные результаты исследования

Частота возникновения местных и системных реакций у вакцинированных медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции

В течение первых суток у 3,1% (3 из 98) участников группы II (вакцинированы только против гриппа) зарегистрированы следующие реакции: кратковременное повышение температуры до субфебрильного значения (1% – 1 из 98); болезненность в месте инъекции (2% – 2 из 98). В те же сроки в группе III (привитые против пневмококка) у 10% (6 из 60) участников зарегистрировано кратковременное повышение температуры до субфебрильного значения, у 1,7% (1 из 60) – до фебрильных значений. Болезненность в месте инъекции отмечалась у 3,4% (2 из 60) привитых в течение первых дней после вакцинации. В группе IV (сочетанная вакцинация) поствакцинальные реакции на введение гриппозной вакцины в течение первых суток отмечены у 3,7% (4 из 108) привитых, в том числе кратковременное повышение температуры до субфебрильного уровня у 1,8%

(2 из 108); болезненность в месте инъекции у 1,8% (2 из 108). Число зарегистрированных реакций на введение пневмококковой вакцины в этой группе значительно выше, чем в группе лиц, вакцинированных только против гриппа. Повышение температуры отмечалось у 3,7% (4 из 108), при этом у 1,8% (2 из 108) участников – до субфебрильных значений и до фебрильных цифр – также у 1,8% (2 из 108). Местные реакции в виде болезненности в области инъекции зарегистрированы у 27,7% вакцинированных (30 из 108). Всего поствакцинальные реакции на введение вакцины против пневмококковой инфекции отмечены у 31,5% (34 из 108), в том числе у 3,7% (4 из 108) и местная и общая.

В целом охват вакцинацией составил 49% (266 из 547), соответственно непривитых – 51% (281 из 547).

Заболееваемость COVID-19 в группе невакцинированных и привитых от гриппа и пневмококковой инфекции

В осенне-зимний период 2020–2021 гг. из 547 медицинских работников коронавирусную инфекцию перенесли 11% (61 из 547) сотрудников. Доля участников с подтвержденным COVID-19 в группе невакцинированных составила 11% (31 из 281), 13% (13 из 98) – в группе вакцинированных от гриппа, 13% (8 из 60) – в группе вакцинированных от пневмококковой инфекции и 8% (9 из 108) – в группе вакцинированных от гриппа и пневмококковой инфекции. Анализ на всей выборке не выявил статистически значимых различий между группами вакцинированных и группой контроля: между контролем и привитыми от гриппа $p = 0,67$, контролем и привитыми от пневмококковой

инфекции $p = 0,47$, между контролем и группой с сочетанной вакцинацией $p = 0,14$.

Далее рассматривались только данные об участниках исследования с высоким риском заболеть COVID-19. За весь период наблюдения в группе невакцинированных доля участников исследования с подтвержденным COVID-19 составила 16% (21 из 131), в группе вакцинированных только от гриппа – 15% (12 из 81), в группе вакцинированных только от пневмококковой инфекции – 14% (5 из 37), в группе вакцинированных от гриппа и от пневмококковой инфекции – 8% (9 из 108).

В течение месяца между группой невакцинированных и группами участников, привитых только от одной инфекции, статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,70$ для группы вакцинированных от гриппа, $p = 0,66$ для группы вакцинированных от пневмококковой инфекции). Однако были выявлены значимые различия между группой невакцинированных и группой участников (группа IV, $p = 0,05$, рис. 1). Через 2 месяца после начала исследования доля заболевших COVID-19 в группе невакцинированных составила 5% (7 из 131) против 1% (1 из 108) в группе IV, через 4 месяца доля заболевших составляла 15% (19 из 131) и 5% (5 из 108) соответственно. На момент окончания наблюдения доля заболевших COVID-19 в группе невакцинированных была 16% (21 из 131), в группе IV – 8% (9 из 108).

С помощью модели однофакторной регрессии пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что у медицинских работников, непосредственно контактирующих с больными COVID-19, при отсутствии вакцинации от гриппа и от пневмококковой инфекции по сравнению с группой участников исследования, привитых и от гриппа,

Рисунок 1. Кривые Каплана–Мейера заболеваемости COVID-19 в группах исследования, период наблюдения 166 дней

Figure 1. Kaplan-Meier curves of COVID-19 incidence in the study groups, observation period 166 days

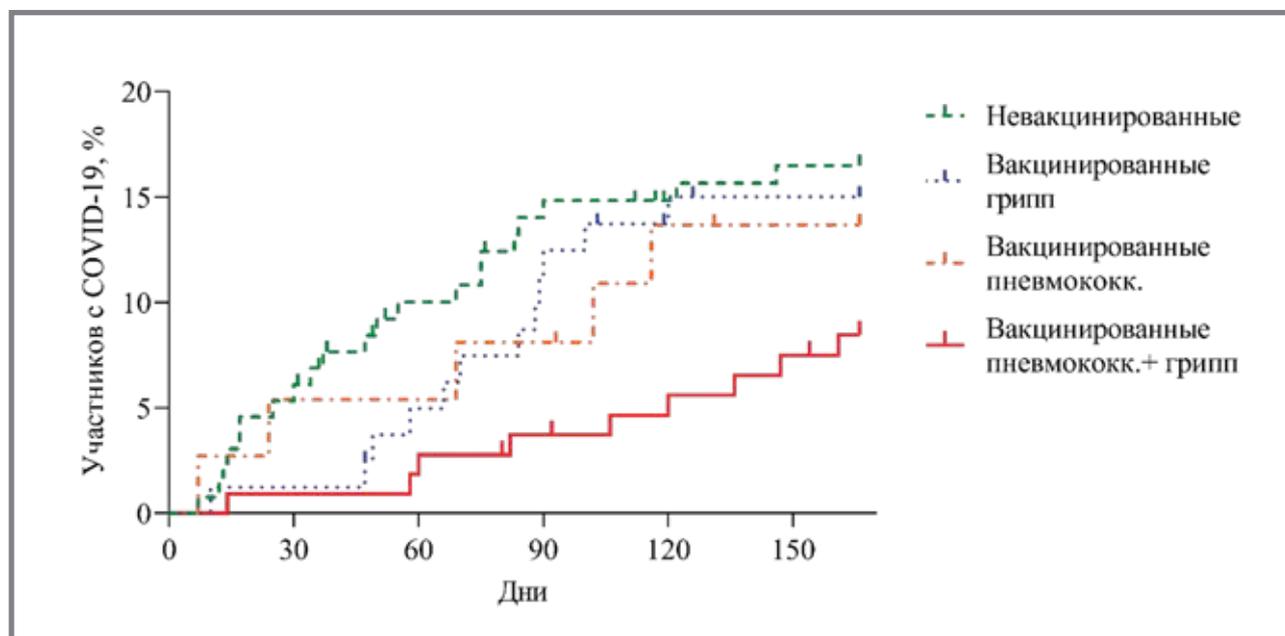


Таблица 2. Время от начала наблюдения до момента регистрации COVID-19
Table 2. Time from the start of observation to the moment of registration of COVID-19

| Группа исследования Study group | N | Med[Q1-Q3] | N | Med[Q1-Q3] |
|---|--|-----------------|--|-----------------|
| | Все участники исследования All participants in the study | | Участники с высоким риском High-risk participants | |
| Невакцинированные I Unvaccinated I | 31 | 50 [17–89] | 21 | 47 [17–75] |
| Привитые против гриппа II Influenza vaccinated II | 13 | 70 [51–89] | 12 | 77 [53,5 –89,5] |
| Привитые против пневмококковой инфекции III Pneumococcal infection vaccinated III | 8 | 46,5 [19–105,5] | 5 | 69 [24–102] |
| Привитые против гриппа + пневмококковой инфекции IV Influenza + pneumococcal infection Vaccinated IV | 9 | 106 [60–136] | 9 | 106 [60–136] |
| p ² | p = 0,10 | | p = 0,05 p ^{I-II} = 0,14, p ^{I-III} = 0,59, p ^{I-IV} = 0,01 p ^{II-III} = 0,62, p ^{II-IV} = 0,29, p ^{III-IV} = 0,19 | |

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах – Med [Q1–Q3]. Применялся тест Краскела–Уоллиса, попарные сравнения проводились тестом Данна, где сравнивались: p I-II – невакцинированные и привитые от гриппа, p I-III – невакцинированные и привитые от пневмококковой инфекции, p I-IV – невакцинированные и привитые грипп + пневмококковая инфекция, p II-III – привитые от гриппа и привитые от пневмококковой инфекции, p II-IV – привитые от гриппа и привитые грипп + пневмококковая инфекция, p III-IV – привитые от пневмококковой инфекции и привитые грипп + пневмококковая инфекция.

Note: Variables are presented as median and interquartile range, Med [Q1–Q3]. The Kruskal–Wallis test was used, pairwise comparisons were made by the Dunn test, where pI-II – unvaccinated and influenza vaccinated, pI-III – unvaccinated and pneumococcal infection vaccinated, pI-IV – unvaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated, pII-III – influenza vaccinated and pneumococcal infection vaccinated, pII-IV – influenza vaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated, pIII-IV – pneumococcal infection vaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated.

и от пневмококковой инфекции, риск заболеть COVID-19 был выше в ОР = 2,1 раза [95% ДИ 1,0÷4,7].

Было проанализировано время от начала наблюдения до момента положительного теста на COVID-19, таблица 2.

Время между началом наблюдения и положительным тестом на COVID-19 у участников исследования с высоким риском инфицирования было статистически значимо продолжительнее в группе участников, привитых и от гриппа, и от пневмококковой инфекции, по сравнению с группой невакцинированных: 106 [60–136] дней против 47 [17–75] дней.

Тяжесть течения вирусных пневмоний среди невакцинированных и привитых от гриппа и пневмококковой инфекции

Анализ тяжести течения заболевания показал, что между группами I и IV отсутствуют различия по этому критерию (p = 0,16 для всей выборки, p = 0,17 для пациентов с высоким риском инфицирования). У большинства пациентов регистрировалось легкое течение COVID-19: 67% (41 из 61) в целом по выборке, 89% (34 из 47) в группе с высоким риском инфицирования. Тяжелое течение было зарегистрировано у 25% (15 из 61) в целом по выборке и у 21% (10 из 47) в группе с высоким риском инфицирования, самый высокий процент

пациентов с тяжелым течением COVID-19 был зарегистрирован в группе невакцинированных – 32% (10 из 31) по всей выборке, 33% (7 из 21) – с высоким риском инфицирования, самый низкий – в группе вакцинированных двумя вакцинами – 11% (1 из 9).

Статистически значимых различий по динамике развития вирусной пневмонии в группе невакцинированных и группах вакцинированных выявлено не было, частота встречаемости данного заболевания у невакцинированных пациентов составляла 5% (13 из 281) на всей выборке и 6% (8 из 131) в группе высокого риска инфицирования, в группе вакцинированных от гриппа – 3% (3 из 98) по всей выборке и 4% (3 из 81) – с высоким риском, в группе вакцинированных от пневмококковой инфекции – 8% (5 из 60) и 5% (2 из 37) соответственно, в группе сочетанной вакцинации – 5% (5 из 108), все пациенты этой группы были с высоким риском инфицирования. Однако было выявлено различие групп исследования по степени тяжести вирусной пневмонии (табл. 3).

И во всей выборке, и только у пациентов с высоким риском инфицирования COVID-19 у невакцинированных пациентов в большинстве случаев вирусная пневмония имела среднетяжелое и тяжелое течение, в то время как в группе пациентов с сочетанной вакцинацией не было

Таблица 3. Степень тяжести течения вирусной пневмонии в разных группах (при неподтвержденном COVID-19)
Table 3. The severity of the course of viral pneumonia in different groups (with unconfirmed COVID-19)

| Группы Исследования Study group | Все пациенты с пневмонией All patients with pneumonia | | Пациенты с пневмонией с высоким риском COVID-19 Patients with pneumonia at high risk of COVID-19 | |
|---|--|---|--|---|
| | Легкое Mild | Среднетяжелое и тяжелое Moderate and severe course of the disease | Легкое Mild | Среднетяжелое и тяжелое Moderate and severe course of the disease |
| Невакцинированные I Unvaccinated I | 6 (43%) | 8 (57%) | 4 (36%) | 7 (64%) |
| Привитые против гриппа II Influenza vaccinated II | 3 (100%) | 0 (0%) | 2 (100%) | 0 (0%) |
| Привитые против пневмококковой инфекции III Pneumococcal infection vaccinated III | 2 (50%) | 2 (50%) | 2 (67%) | 1 (33%) |
| Привитые против гриппа + пневмококковой инфекции IV Influenza + pneumococcal infection vaccinated IV | 5 (100%) | 0 (0%) | 5 (100%) | 0 (0%) |
| p^1 | $p = 0,06$ $p^{I-II} = 0,21, p^{I-III} = 1,00, p^{I-IV} = 0,04$ $p^{II-III} = 0,42, p^{II-IV} = 1,00, p^{III-IV} = 0,17$ | | $p = 0,04$ $p^{1-2} = 0,19, p^{1-3} = 0,54, p^{1-4} = 0,03$ $p^{2-3} = 1,00, p^{2-4} = 1,00, p^{3-4} = 0,38$ | |
| Группа исследования Study group | | N Med[Q1–Q3] | N | Med [Q1–Q3] |
| | Все участники исследования All participants in the study | | Участники с высоким риском High-risk participants | |
| Невакцинированные I Unvaccinated I | | 31 50 [17–89] | 21 | 47 [17–75] |
| Привитые против гриппа II Influenza vaccinated II | | 13 70 [51–89] | 12 | 77[53,5-89,5] |
| Привитые против пневмококковой инфекции III Pneumococcal infection vaccinated III | | 8 46,5 [19–105,5] | 5 | 69 [24–102] |
| Привитые против гриппа + пневмококковой инфекции I Influenza + pneumococcal infection vaccinated IV | | 9 106 [60–136] | 9 | 106 [60–136] |
| p^2 | | $p = 0,10$ | $p = 0,05$ $p^{I-II} = 0,14, p^{I-III} = 0,59, p^{I-IV} = 0,01$ $p^{II-III} = 0,62, p^{II-IV} = 0,29, p^{III-IV} = 0,19$ | |

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах – Med [Q1–Q3]. Применялся тест Краскала–Уоллиса, попарные сравнения проводились тестом Данна, где сравнивались: р I-II – невакцинированные и привитые от гриппа, р I-III – невакцинированные и привитые от пневмококковой инфекции, р I-IV – невакцинированные и привитые грипп + пневмококковая инфекция, р II-III – привитые от гриппа и привитые от пневмококковой инфекции, р II-IV – привитые от гриппа и привитые грипп + пневмококковая инфекция, р II-IV – привитые от пневмококковой инфекции и привитые грипп + пневмококковая инфекция.

Note: Variables are presented as median and interquartile range, Med [Q1–Q3]. The Kruskal–Wallis test was used, pairwise comparisons were made by the Dunn test, where pI-II – unvaccinated and influenza vaccinated, pI-III – unvaccinated and pneumococcal infection vaccinated, pI-IV – unvaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated, pII-III – influenza vaccinated and pneumococcal infection vaccinated, pII-IV – influenza vaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated, pIII-IV – pneumococcal infection vaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated.

зарегистрировано ни одного случая тяжелого и среднетяжелого течения ($p=0,04$ для всей выборки, $p=0,03$ у участников с высоким риском инфицирования COVID-19).

Обсуждение

Анализ литературных источников показывает эффективность сезонной вакцинации против гриппа в снижении риска заражения SARS-CoV-2, у привитых (17–26%), уменьшении частоты

госпитализаций (12–52%) и снижение длительности госпитализации на 24% (OR = 0,76, [95% ДИ 0,65÷0,89], $p < 0,001$). Вакцинированные пациенты с положительным результатом теста на COVID-19 на 27–55% реже нуждались в искусственной вентиляции легких (отношение шансов = 0,45, [95% ДИ 0,27÷0,78] $p = 0,004$), особенно среди пациентов пожилого возраста и лиц групп риска [10–14].

У пациентов, получивших противогриппозную вакцину, в течение 30, 60, 90 и 120 дней после

Original Articles

положительного теста на SARS-CoV-2 наблюдалось снижение частоты сепсиса ($p < 0,01$, OR = 1,361–1,450, [95% ДИ 1,123–1,699]) и инсульта ($p < 0,02$, OR = 1,451–1,580, [95% ДИ 1,075–2,034]) во все периоды времени. У них через 60–120 дней после COVID-19 реже регистрировалось развитие тромбоза глубоких вен ($p < 0,02$, OR = 1,41–1,530, [95% ДИ 1,082–2,076]) и было меньше обращений за неотложной помощью через 90–120 дней после инфицирования SARS-CoV-2 ($p < 0,01$, OR = 1,204–1,580, 95% [ДИ 1,050–1,476]) [15]. У вакцинированных против гриппа наблюдалось уменьшение не только частоты осложнений COVID-19, но и случаев летальных исходов [16–18].

У лиц, имевших в анамнезе вакцинацию против пневмококковой инфекции, также был отмечен положительный эффект и в отношении COVID-19, но по сравнению с привитыми от гриппа у них не отмечено влияния на частоту госпитализации с COVID-19 [12].

По-видимому, большинство исследований не учитывало должным образом наличие в анамнезе вакцинации против пневмококковой инфекции, особенно среди лиц из групп риска и старше 65 лет, которым в развитых странах проводится вакцинация. Тем не менее вакцинация с применением конъюгированной вакцины (ПКВ13) ассоциируется с уменьшением количества случаев заражения COVID-19 на 35% (28–41%), госпитализации по поводу COVID-19 на 32% (17–43%), в том числе со смертельным исходом на 32% (15–51%) [19].

Результаты нашего исследования показали, что проведенная моновакцинация против гриппа или пневмококковой инфекции у ранее не привитых пациентов после первого пика заболеваемости COVID-19 не оказывала существенного влияния на восприимчивость к SARS-CoV-2. Однако наименьшее число заболевших COVID-19 было выявлено среди получивших сочетанную вакцинацию (грипп + пневмококковая инфекция), наибольшее – среди невакцинированных участников исследования: 8% против 11% в целом по выборке, 8% против 18% у участников исследования с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Вероятнее всего, у медицинского персонала, работающего с пациентами, зараженными коронавирусной инфекцией, из-за значительных рисков заражения (в 11,6 раза выше, чем у обычных людей) развивается повышенный уровень тревожности, что в последующем приводит к депрессивному состоянию [20]. Психологические стрессоры за счет увеличения симпатической активности повышают уровень глюкокортикоидов, ответственных за угнетение функции макрофагов, что приводит к подавлению выработки и секреции лизоцима, моноцитов и лимфоцитов и сопровождается снижением продукции IgA, а гипосаливация ограничивает секрецию sIgA на поверхности слизистой оболочки. Это приводит к значительному угнетению не только мукозального, но и системного иммунитета, снижая

при этом и механизм неспецифической активации иммунокомпетентных клеток, задействованных в формировании поствакцинальных специфических антител [21,22]. Не исключено, что сочетанная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции усиливает активацию молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа, клинически проявляющийся в неспецифической профилактике респираторных инфекций [23–25].

У участников исследования, непосредственно контактирующих с пациентами с COVID-19, риск заболеть COVID-19 при отсутствии вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции был в 2,1 [95% ДИ 1,0–4,7] раза выше, чем у вакцинированных обеими вакцинами. Кроме того, при отсутствии вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции COVID-19 развивался через 47 [17–75] дней от начала эпидемиологического сезона, а при вакцинации грипп + пневмококковая инфекция – через 106 [60–136] дней. Это актуализирует существующие рекомендации по приоритетной вакцинации против гриппа и пневмококка в период пандемии COVID-19 [26,3].

Анализ вирусных пневмоний (с неподтвержденным COVID-19) показал, что при сочетанной вакцинации (грипп + пневмококковая инфекция) была статистически значимо ниже доля случаев со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания по сравнению с невакцинированными участниками исследования. Не исключено, что механизм неспецифической сопротивляемости против новой коронавирусной инфекции среди людей, ранее вакцинированных против других респираторных инфекций, может быть опосредован биологической активацией факторов противовирусной защиты после введения пневмококковой вакцины [27] а также, возможно, связанным со значительной экспрессией уровней Toll-подобных рецепторов врожденного иммунитета (TLR7, TLR8 и TLR9), ответственных за распознавание РНК вирусов вакциной против гриппа [28–30]. Все вакцины против гриппа, особенно адъювантная с добавлением азоксимера бромида значимо индуцирует повышение численности дендритных клеток (ДК), необходимых не только для получения ответа на вакцину, но и для эффективного иммунного ответа на любые возбудители. Высокий уровень ДК – один из факторов снижения инфекционной заболеваемости в целом, что может объяснить некоторую перекрестную защиту [32–34, 18,11].

Заключение

Вакцинация против гриппа и пневмококка, в отличие от моновакцинации против указанных инфекций, между пиками заболеваемости COVID-19 у медицинских работников с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 связана со значительным снижением риска заболеваемости, увеличением длительности периода перед заражением SARS-CoV-2 и снижением тяжести течения вирусной пневмонии.

Литература

1. Сергеева И. В., Тихонова Е. П., Андропова Н. В. и др. Заболеваемость медицинских работников инфекционными болезнями, связано ли это с профессиональной деятельностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(6). Доступно на: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22914> (дата обращения: 21.08.2022).
2. 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. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11>
3. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. *Пособие для врачей*. М. П. Костинов, А. Г. Чучалин, ред. М.: Грунна МДВ. 2020: 32. ISBN 976-5-906748-16-4.
4. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (2-е изд. дополн) М. П. Костинов, А. Г. Чучалин, ред. М.: Грунна МДВ, 2018:304.
5. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID-19 Mortality in the USA: An Ecological Study. *Vaccines*. 2021; 9(5):427. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050427>
6. Noale M, Trevisan C, Maggi S, et al. The Association between Influenza and Pneumococcal Vaccinations and SARS-Cov-2 Infection: Data from the EPICoVID19 Web-Based Survey. *Vaccines*. 2020;8(3):471. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030471>
7. Костинов М. П., Свитич О. А., Маркелова Е. В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. *Временное пособие для врачей*. М.: МДВ, 2020:64. ISBN: 978-5-906748-18-8.
8. Когортное исследование по оценке эффективности вакцин против COVID-19 среди медицинских работников в Европейском регионе ВОЗ. *Руководство по проведению исследования*. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia [published correction appears in *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670]. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
10. Bozek A, Kozłowska R, Galuszka B, et al. Impact of influenza vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection in a middle-aged group of people. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(9):3126–3130. doi:10.1080/21645515.2021.1913961
11. Conlon A, Ashur C, Washer L, et al. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control*. 2021;49(6):694–700. doi:10.1016/j.ajic.2021.02.012
12. Kapoula GV, Vennou KE, Bagos PG. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3086. Published 2022 Dec 7. doi:10.3390/diagnostics12123086
13. Su W, Wang H, Sun C, et al. The Association Between Previous Influenza Vaccination and COVID-19 Infection Risk and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *Am J Prev Med*. 2022 Nov;63(5):874. *Am J Prev Med*. 2022;63(1):121–130. doi:10.1016/j.amepre.2022.02.008
14. Pawlowski C, Puranik A, Bandi H, et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. *Sci Rep*. 2021;11(1):4741. Published 2021 Feb 26. doi:10.1038/s41598-021-83641-y
15. Taghioff SM, Slavin BR, Holton T, Singh D. Examining the potential benefits of the influenza vaccine against SARS-CoV-2: A retrospective cohort analysis of 74,754 patients. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255541. Published 2021 Aug 3. doi:10.1371/journal.pone.0255541
16. Wehenkel C. Positive association between COVID-19 deaths and influenza vaccination rates in elderly people worldwide. *PeerJ* 2020. 8:e10112 <https://doi.org/10.7717/peerj.10112>
17. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2021;26:192–193. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20142505>
18. Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol*. 2021;93(1):64–65. doi:10.1002/jmv.26120
19. Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, et al. Prevention of Coronavirus Disease 2019 Among Older Adults Receiving Pneumococcal Conjugate Vaccine Suggests Interactions Between *Streptococcus pneumoniae* and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in the Respiratory Tract. *J Infect Dis*. 2022;225(10):1710–1720. doi:10.1093/infdis/jiab128
20. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5(9):e475–e483. doi:10.1016/S2468-2667(20)30164-X
21. Markart P, Korfhagen TR, Weaver TE, et al. Mouse lysozyme M is important in pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):454–458. doi:10.1164/rccm.200305-669OC
22. Shimada J, Moon SK, Lee HY, et al. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media. *BMC Infect Dis*. 2008;8:134. Published 2008 Oct 8. doi:10.1186/1471-2334-8-134
23. Костинов М. П., Хромова Е. А., Костинова А. М. Может ли вакцинация против гриппа быть неспецифической профилактикой SARS-CoV-2 и других респираторных инфекций? *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):36–40. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40>
24. Костинов А. М., Костинов М. П., Машиллов К. В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. *Медицинский Совет*. 2020;(17):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-66-73>
25. Костинов А. М., Костинов М. П. Восприимчивость к SARS-CoV 2 привитых против *S. pneumoniae* – механизмы неспецифического действия пневмококковой вакцины. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):183–189.
26. WHO. *Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region*. 20 March 2020. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334123/WHO-EURO-2020-1059-40805-55114-eng.pdf>
27. Протасов А. Д., Костинов М. П., Жестков А. В. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):62–69.
28. Goff PH, Hayashi T, Martínez-Gil L, et al. Synthetic Toll-like receptor 4 (TLR4) and TLR7 ligands as influenza virus vaccine adjuvants induce rapid, sustained, and broadly protective responses. *J Virol*. 2015;89(6):3221–3235. doi:10.1128/JVI.03337-14
29. Kostinov, M.P., Akhmatova, N.K., Khromova, E.A., et al. The Impact of Adjuvanted and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines on the Innate and Adaptive Immunity Effectors. In *Influenza – Therapeutics and Challenges*. Ed.: Saxena, S. K. (2018). doi:10.5772/intechopen.71939
30. Хромова Е. А., Семочкин И. А., Ахматова Э. А. и др. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;93(6):61–65. doi:10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
31. Хромова Е. А., Ахматова Э. А., Сходова С. А. и др. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;(5):23–28.
32. Kostinova AM, Yukhacheva DV, Akhmatova EA, et al. The Effect of Influenza Vaccines on Maturation of Dendritic Cells Generated from Bone Marrow. *Austin J Vaccines & Immunother*. 2021;5(1):1012. DOI: 10.26420/austinjvaccinesimmunother.2021.1012
33. Debisaran PA, Gössling KL, Bulut O, et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19. *PLoS Pathog*. 2021;17(10):e1009928. Published 2021 Oct 25. doi:10.1371/journal.ppat.1009928

References

1. Sergeeva I.V., Tihonova E.P., Andronova N.V., et al. Zabolevaemost' meditsinskih rabotnikov infektsionnymi boleznyami, svyazano li eto s professional'noy deyatel'nost'yu. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015.(6). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22914> (data obrashcheniya: 21.08.2022) (In Russ).
2. Platonova T.A., Golubkova A.A., Tutelyan A.V., Smirnova S.S. 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.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11>.
3. Prioritetnaya vaktsinatsiya respiratornykh infektsiy v period pandemii SARS-CoV-2 i posle ee zaversheniya. *Posobie dlya vrachej*. Ed.: M.P. Kostinov, A.G. Chuchalina. M.: Gruppya MDV, 2020: 32. ISBN 976-5-906748-16-4. (In Russ).
4. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine (2-e izd. dopoln)*. Ed.: M.P. Kostinova, A.G. Chuchalina. M.: Gruppya MDV, 2018:304. (In Russ).
5. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID-19 Mortality in the USA: An Ecological Study. *Vaccines*. 2021; 9(5):427. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050427>
6. Noale M, Trevisan C, Maggi S, et al. The Association between Influenza and Pneumococcal Vaccinations and SARS-Cov-2 Infection: Data from the EPICoVID19 Web-Based Survey. *Vaccines*. 2020;8(3):471. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030471>
7. Kostinov M.P. Svitich O.A., Markelova E.V. Potentsial'naya immu noprofilaktika COVID-19 u grupp vysokogo riska infitsirovaniya. *Vremennoe posobie dlya vrachej*. M.: MDV, 2020:64. ISBN: 978-5-906748-18-8.
8. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2021). Cohort study to measure COVID-19 vaccine effectiveness among health workers in the WHO European Region: guidance document. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340217>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO9.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia [published correction appears in *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670]. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8

Original Articles

10. Bozek A, Kozłowska R, Galuszka B, et al. A. Impact of influenza vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection in a middle-aged group of people. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(9):3126–3130. doi:10.1080/21645515.2021.1913961
11. Conlon A, Ashur C, Washer L, et al. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control.* 2021;49(6):694–700. doi:10.1016/j.ajic.2021.02.012
12. Kapoula GV, Vennou KE, Bagos PG. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):3086. Published 2022 Dec 7. doi:10.3390/diagnostics12123086
13. Su W, Wang H, Sun C, et al. The Association Between Previous Influenza Vaccination and COVID-19 Infection Risk and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *Am J Prev Med.* 2022 Nov;63(5):874. *Am J Prev Med.* 2022;63(1):121–130. doi:10.1016/j.amepre.2022.02.008
14. Pawłowski C, Puranik A, Bandi H, et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. *Sci Rep.* 2021;11(1):4741. Published 2021 Feb 26. doi:10.1038/s41598-021-83641-y
15. Taghioff SM, Slavin BR, Holton T, Singh D. Examining the potential benefits of the influenza vaccine against SARS-CoV-2: A retrospective cohort analysis of 74,754 patients. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255541. Published 2021 Aug 3. doi:10.1371/journal.pone.0255541
16. Wehenkel C. Positive association between COVID-19 deaths and influenza vaccination rates in elderly people worldwide. *PeerJ.* 2020. 8:e10112 <https://doi.org/10.7717/peerj.10112>
17. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evidence-Based Medicine.* 2021;26:192–193. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20142505>
18. Marin-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol.* 2021;93(1):64–65. doi:10.1002/jmv.26120
19. Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, et al. Prevention of Coronavirus Disease 2019 Among Older Adults Receiving Pneumococcal Conjugate Vaccine Suggests Interactions Between *Streptococcus pneumoniae* and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in the Respiratory Tract. *J Infect Dis.* 2022;225(10):1710–1720. doi:10.1093/infdis/jiab128
20. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2020;5(9):e475–e483. doi:10.1016/S2468-2667(20)30164-X
21. Markart P, Korfhagen TR, Weaver TE, et al. Mouse lysozyme M is important in pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):454–458. doi:10.1164/rccm.200305-669OC
22. Shimada J, Moon SK, Lee HY, et al. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media. *BMC Infect Dis.* 2008;8:134. Published 2008 Oct 8. doi:10.1186/1471-2334-8-134
23. Kostinov M.P., Khromova E.A., Kostinova A.M. Could influenza vaccination be a non-specific prevention of SARS-CoV-2 and other respiratory infections? *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2020;9(3):36–40 (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40>
24. Kostinov A.M., Kostinov M.P., Mashilov K.V. Pnevmonokkovye vakciny i COVID-19 – antagonizm. *Medicinskij Sovet.* 2020;(17):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-66-73>
25. Kostinov A.M., Kostinov M.P. Susceptibility of people vaccinated against *S. pneumoniae* to SARS-CoV-2 – mechanisms of non-specific action of pneumococcal vaccine. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99 (6): 183–189 (In Russ).
26. WHO. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region. 20 March 2020 Available at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334123/WHO-EURO-2020-1059-40805-55114-eng.pdf>
27. Protasov A. D., Kostinov M. P., Zhestkov A. V., i dr. Vybór optimal'noj taktiki vakcinacii protiv pnevmokokkovoj infekcii s immunologicheskimi i klinicheskimi pozicijami u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoy bolezn'yu legkih. *Terapevticheskij arhiv.* 2016; 88(5), 62–69.
28. Goff PH, Hayashi T, Martínez-Gil L, et al. Synthetic Toll-like receptor 4 (TLR4) and TLR7 ligands as influenza virus vaccine adjuvants induce rapid, sustained, and broadly protective responses. *J Virol.* 2015;89(6):3221–3235. doi:10.1128/JVI.03337-14
29. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., et al. The Impact of Adjuvanted and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines on the Innate and Adaptive Immunity Effectors. In *Influenza – Therapeutics and Challenges.* Ed.: Saxena, S. K. (2018). doi:10.5772/intechopen.71939
30. Hromova EA, Semochkin IA, Akhmatova EA, et al. Sravnitel'naya aktivnost' vakcin protiv grippa: vliyaniye na subpopulyacionnyy strukturu limfocitov. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2016, 93(6), 61–65 (In Russ).doi:10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
31. Hromova EA, Akhmatova EA, Skhodova SA, et al. Vliyaniye protivogrippozykh vakcin na subpopulyacii dendritnykh kletok krovi. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2016;(5);23–28 (In Russ).
32. Kostinova AM, Yukhacheva DV, Akhmatova EA, et al. The Effect of Influenza Vaccines on Maturation of Dendritic Cells Generated from Bone Marrow. *Austin J Vaccines & Immunother.* 2021; 5(1):1012. DOI: 10.26420/austinjvaccinesimmunother.2021.1012
33. Debisarun PA, Gössling KL, Bulut O, et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(10):e1009928. Published 2021 Oct 25. doi:10.1371/journal.ppat.1009928

Об авторах

- **Михаил Петрович Костинов** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, ФGAOУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский университет). +7 (495) 917-41-49, monolit.96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1382-9403.
- **Наталья Юрьевна Настаева** – врач-эпидемиолог, ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства», 353901, Краснодарский край, г. Новороссийск, ул.Сако и Ванцетти, д. 26, +7 (918) 334-65-52, ndm774@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6193-6281.
- **Аристица Михайловна Костинова** – ассистент Кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Москва. +7 (916) 622-68-39, aristica_kostino@mail.ru. ORCID 0000-0002-0584-2376.
- **Кирилл Вадимович Mashilov** – 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.
- **Елена Геннадиевна Симонова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>

Поступила: 06.02.2023. Принята к печати: 12.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Mikhail P. Kostinov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. +7 (495) 917-41-49, monolit.96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1382-9403.
- **Natalia Yu. Nastaeva** – epidemiologist Novorossiysk Clinical Center of Federal Medical Biological Agency (Russia), 26, Sacco and Vanzetti st., Krasnodar Territory, Novorossiysk, 353901, Russia. +7 (918) 334-65-52, ndm774@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6193-6281.
- **Aristitsa M. Kostinova** – 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), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (916) 622-68-39, aristica_kostino@mail.ru. ORCID 0000-0002-0584-2376.
- **Kirill V. Mashilov** – Cand. Sci. (Med.) Associate Professor, Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution « I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Small Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1076-1930.
- **Elena G. Simonova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and modern vaccination technologies, IPO First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>

Received: 06.02.2023. Accepted: 12.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-67-74>

Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе

М. А. Королева*, М. И. Грицай, Н. С. Чурилова, И. С. Королева

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

Резюме

Введение. Снижение числа случаев инвазивных заболеваний, вызванных менингококком (*Neisseria meningitidis*, *N. meningitidis*), пневмококком (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pneumoniae*), гемофильной палочкой (*Haemophilus influenzae*, *H. influenzae*) в мире было связано с мерами, направленными против распространения коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19). **Цель исследования.** Представление эпидемиологических особенностей гнойного бактериального менингита (ГБМ) в Российской Федерации (РФ) на современном этапе. **Материалы и методы.** На базе Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) налажена углублённая персоналифицированная система учёта случаев ГБМ. С 2010 г. в систему мониторингования включены все территории РФ. За 2022 г. в РЦБМ поступила информация о 1596 случаях ГБМ. В работе использован описательно-оценочный эпидемиологический метод: ретроспективный анализ. **Результаты.** Начавшийся в 2017 г. рост заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ) фиксировался в 2018 г. и 2019 г., однако в 2020–2021 гг. рост был прерван: показатель резко снизился, составив 0,26–0,21 на 100 тыс. населения, что, по всей вероятности, связано с разобщением населения в результате мероприятий, направленных на борьбу с новой коронавирусной инфекцией. Меры борьбы с COVID-19 были отменены в 2021 г., и уже в 2022 г. показатель заболеваемости ГБМ увеличился в 1,4 раза, при этом ГФМИ – в 2 раза, составив 0,44 на 100 тыс. населения. Резкое снижение заболеваемости ГБМ, вызванных пневмококком и гемофильной палочкой, в 2020–2021 гг. сменилось в 2022 г. ростом показателя заболеваемости пневмококковым менингитом, однако заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, осталась на прежнем уровне. **Заключение.** Продолжение мониторинга заболеваемости ГБМ и свойств возбудителя является чрезвычайно важной задачей в целях выявления групп и территорий риска для своевременной оптимизации профилактических мер, включая вакцинопрофилактику, признанную наиболее эффективной в борьбе с менингококковой, пневмококковой и гемофильной типа b инфекциями, в основном обуславливающими бактериальный менингит.

Ключевые слова: бактериальный менингит, менингококковая инфекция, менингококк, пневмококк, гемофильная палочка, эпидемиология

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Королева М. А., Грицай М. И., Чурилова Н. С. и др. Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(4):67-74. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74>

Epidemiological Features of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation at the Present Stage

MA Koroleva**, MI Gritsay, NS Churilova, IS Koroleva

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The decrease in the number of cases of invasive diseases caused by *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and in the world has been associated with measures against the spread of the 2019 coronavirus disease (COVID-19). **Aim.** Presentation of the epidemiological features of purulent bacterial meningitis (PBM) in the Russian Federation at the present stage. **Materials and methods.** On the basis of the Russian Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis (RCMC), an in-depth personalized system for recording PBM cases has been established. Since 2010, all territories of the Russian Federation have been included in the monitoring system. In 2022, the RCMC received information on 1596 cases of PBM. The descriptive-evaluative epidemiological method was used in the work: a retrospective analysis. **Results.** The increase in the incidence of a generalized

* Для переписки: Королёва Мария Александровна, д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7 (495) 672-11-28, korolevamarina389@gmail.com. ©Королёва М. А. и др.

** For correspondence: Koroleva Maria A., Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-11-28, korolevamarina389@gmail.com. ©Koroleva MA, et al.

form of meningococcal infection (GFMI), which began in 2017, was recorded in 2018 and 2019, but in 2020–2021 growth was interrupted: the indicator dropped sharply, amounting to 0.26–0.21 per 100 thousand of the population, which is most likely due to the disunity of the population as a result of measures aimed at combating the new coronavirus infection. Measures to combat COVID-19 were canceled in 2021, and already in 2022 the incidence rate of GBM increased by 1.4 times, while the GFMI by 2 times, amounting to 0.44 per 100 thousand of the population. A sharp decrease in the incidence of PBM caused by *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in 2020–2021 was replaced in 2022 by an increase in the incidence of pneumococcal meningitis, however, the incidence of meningitis caused by *H. influenzae* remained at the same level. **Conclusion.** Continued monitoring of the incidence of PBM and the properties of the pathogen are extremely important tasks in order to identify risk groups and areas for the timely optimization of vaccination measures, given that the three infections that cause bacterial meningitis are vaccine-controlled, and vaccination is recognized as the most effective measure to combat meningococcal, pneumococcal and hemophilic infections.

Keywords: bacterial meningitis, meningococcal infection, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, epidemiology

No conflict of interest to declare.

For citation: Koroleva MA, Gritsay MI, Churilova NS, et al. Epidemiological features of purulent bacterial meningitis in the Russian Federation at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):67–74 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74>

Введение

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) принесла значительные изменения в общество: от организации глобальных и национальных усилий по борьбе с респираторным распространением вируса (маски, социальное дистанцирование, карантин и меры изоляции) до реструктуризации систем здравоохранения. SARS-CoV-2, новый коронавирус, впервые был признан причиной респираторной инфекции COVID-19 в начале 2020 г. [1]. Зарубежные исследователи сравнили показатели заболеваемости инвазивной менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекциями во время пандемии COVID-19 с показателями в предыдущие годы. Тридцать семь лабораторий из 26 стран представили данные об инвазивных заболеваниях, вызванных *N. meningitidis* (5877 случаев из 21 страны), *S. pneumoniae* (62434 случая из 26 стран), *H. influenzae* (7796 случаев из 24 стран), с 1 января 2018 г. по 31 мая 2020 г. [2]. С марта по май 2020 г. наблюдалось существенное и устойчивое снижение числа инвазивных случаев *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* по сравнению с предыдущими двумя годами. Были предприняты попытки установления причин выявленного факта. Одним из объяснений сокращения заболеваемости было то, что рутинный эпидемиологический надзор за этими заболеваниями был нарушен смещением внимания стран на COVID-19. Чтобы проверить правдоподобие этой идеи, проанализировали 4272 случая инвазивной инфекции, вызванной *Streptococcus agalactiae*, установленных девятью лабораториями в один и тот же период времени, на одной и той же территории выявления. Не было обнаружено никаких изменений в количестве случаев, вызванных *S. agalactiae* в 2020 г. по сравнению с 2018 и 2019 гг. Это подтверждает точку зрения, что сокращение в 2020 г. числа случаев заболеваний, вызванных *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, связано с мерами, направленными против распространения COVID-19,

а не является следствием сбоев в проведении эпидемиологического надзора.

Количество подтвержденных случаев генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ) во Франции значительно сократилось с 16 марта по 15 мая 2020 г. (23 случая) по сравнению с тем же периодом 2018 г. (73 случая) и 2019 г. (68 случаев) [3]. В Бразилии число подтвержденных случаев ГФМИ в 2020 г. составило 357 по сравнению с 2021 в предыдущем году (сокращение на 65%) и 1131 в 2018 г. [4]. В Чили произошло снижение числа случаев ГФМИ на 90% в 2020 г. по сравнению с 2019 г. [5]. Аналогичная картина наблюдалась в Мексике: в 2020 г. было зарегистрировано всего 12 случаев ГФМИ по сравнению с 48 случаями в 2019 г. [6]. Хотя за последнее десятилетие в Южной Африке число случаев ГФМИ снижалось, в 2019–2020 гг. произошло существенное их снижение (111 и 46 случаев соответственно) [7,8]. Это снижение коснулось всех зарегистрированных серогрупп менингококка (В, С, W и Y). В Китае также наблюдается резкое снижение числа случаев ГФМИ. Уровень заболеваемости в 2020 г. снизился на 58% по сравнению со средним уровнем заболеваемости в 2017–2019 гг. (2020 г. – 53, 2019 г. – 132). В целом данные свидетельствуют о том, что наблюдаемое снижение передачи менингококка, скорее всего, было результатом мер контроля COVID-19 [1].

Несмотря на это общее снижение, в 2020 г. выявлены вспышки менингококковой инфекции. В поясе менингита к югу от Сахары национальные министерства здравоохранения сообщали о случаях заболевания в течение 2020 г. Так, в течение эпидемического сезона 2020 г. (декабрь–июнь) были выявлены вспышки менингококковой инфекции, обусловленной менингококком серогруппы С (Бенин) и менингококком серогруппы X (Гана) [9].

В Италии в 2019 г. и 2020 г. были зарегистрированы соответственно 190 и 69 случаев ГФМИ,

уровень заболеваемости – 0,31 и 0,12 на 100 тыс. населения [10]. Тенденция к снижению распространения коснулась всех серогрупп менингококка и сохранялась до конца 2020 г. Авторы отмечают, что полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что меры социального дистанцирования оказали огромное влияние на заболеваемость другими инфекционными заболеваниями, включая инвазивные бактериальные инфекции, которые передаются при тесном контакте. Нельзя исключать, что и другие факторы могли способствовать снижению заболеваемости ГФМИ. Например, введение в 2017 г. иммунизации против менингококковой инфекции, обусловленной менингококком серогруппы В, среди детей в возрасте до 1 года в Италии [11]. Однако снижение отмечено для всех серогрупп менингококка, что свидетельствует о том, что снижение не было связано с вмешательствами, которые могли повлиять только на одну из них.

Повлияли ли меры социального дистанцирования, принятые против распространения COVID-19, на заболеваемость гнойным бактериальным менингитом (ГБМ) в Российской Федерации (РФ)? Для ответа на этот вопрос поставлена **цель настоящего исследования** – представить эпидемиологические особенности ГБМ в РФ на современном этапе.

Материалы и методы

Российским Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) с 2002 г. создана углубленная персонифицированная система учета случаев ГБМ, включающих ГФМИ и гнойный бактериальный менингит неменингококковой и неясной этиологии (ГБМНМИНЭ). Система мониторинга регламентирована информационным письмом Роспотребнадзора №01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами» (новая редакция: информационное письмо Роспотребнадзора №02/12355-2022-27 от 10.06.2022 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации») и основана на данных отчетных форм 1 (ГФМИ) и 2 (ГБМНМИНЭ), ежегодно пересылаемых в РЦБМ из территориальных управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации (РФ) и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте РФ». Данные уточняются и дополняются результатами осуществляемой в РЦБМ работы по тестированию и ретестированию биоматериала от больных ГФМИ и ГБМНМИНЭ из регионов РФ. С 2010 г. в систему мониторинга включены все территории РФ. В 2022 г. в РЦБМ поступила информация о 1596 случаях ГБМ, в том числе 646 – ГФМИ, 950 – ГБМНМИНЭ.

В работе использован описательно-оценочный эпидемиологический метод: ретроспективный анализ.

Результаты

Заболеваемость ГБМ

Заболеваемость ГБМ в РФ за тринадцатилетний период наблюдения (2010 – 2022 гг.) имеет тенденцию к снижению. Показатель заболеваемости ГФМИ с 2017 г. и в два последующих за ним года увеличивался, составив 0,48, 0,56 и 0,6 на 100 тыс. населения соответственно. В 2020–2021 гг. отмечен резкий спад заболеваемости ГБМ, в частности показатель заболеваемости ГФМИ снизился более чем в 2 раза (0,26 и 0,21 на 100 тыс. населения в соответствующие годы), что, по всей вероятности, связано с разобщением населения в результате мероприятий, направленных на борьбу с новой коронавирусной инфекцией. В 2022 г. показатель заболеваемости ГБМ увеличился в 1,4 раза, при этом ГФМИ – в 2 раза, составив 0,44 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Возбудители ГБМ

В результате длительного периода наблюдения установлено, что основными возбудителями ГБМ являются три микроорганизма – менингококк, пневмококк и гемофильная палочка, занимающие в этиологии бактериальных менингитов 85%. Не стал исключением 2022 г.: из 1596 случаев менингита лабораторно диагноз «ГБМ» подтвержден в 1040 случаях, большинство из которых вызвал менингококк (568 случаев – 55%). Далее по частоте выделения следовал пневмококк (237 случаев – 23%), далее – гемофильная палочка (64 – 6%). На долю прочих микроорганизмов пришлось 16% (171 случай).

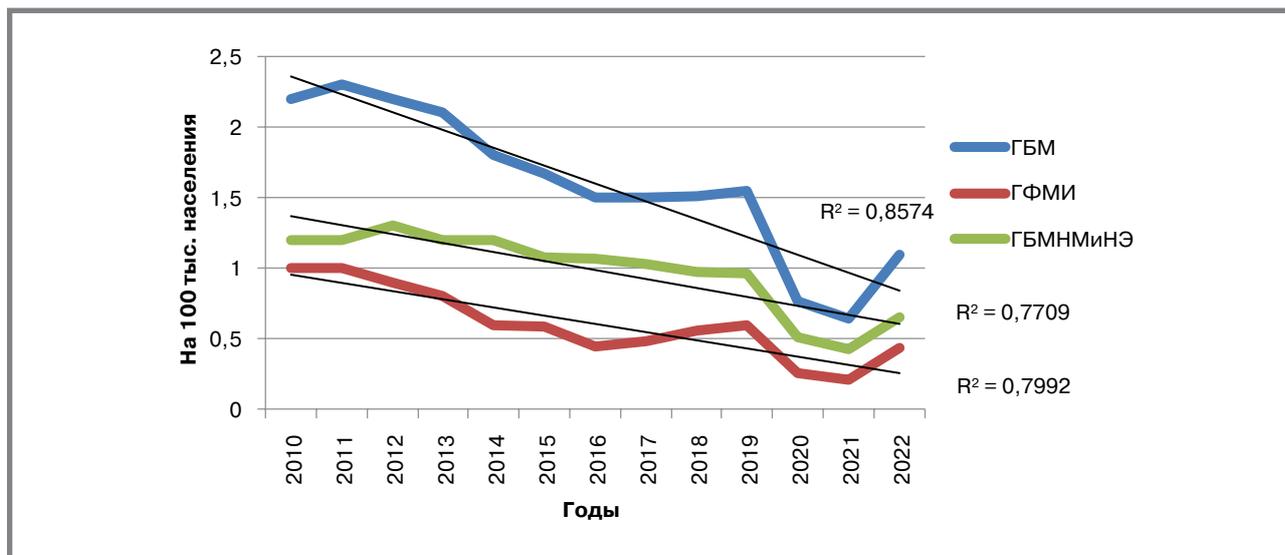
Этиология ГБМ в разных федеральных округах (ФО) РФ имела некоторые отличия. Так, в шести ФО РФ (Приволжский, Центральный, Северо-Западный, Сибирский, Уральский и Южный) преобладал менингококк (42%, 69%, 35%, 43%, 52% соответственно), а в Дальневосточном и Северо-Кавказском ФО – «прочие» возбудители (39% и 48% соответственно).

Результативность лабораторной диагностики ГБМ

Лабораторное подтверждение диагноза является наиважнейшим эпидемиологическим параметром мониторинга заболеваемости ГБМ. В соответствии с Приказом №375 от 23.12.1998 г. «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов», а также МУК 4.2.1887-04 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» бактериологическому исследованию должны подвергаться спинномозговая жидкость и кровь каждого пациента с диагнозом ГФМИ и ГБМ для лабораторного подтверждения

Рисунок 1. Динамика заболеваемости ГБМ, ГФМИ и ГБМНМинЭ в РФ в 2010–2022 гг. (0/0000)

Figure 1. Dynamics of the incidence of PBM, GFMI and GBMNMandNE in the Russian Federation in 2010–2022 (0/0000)



Note: ГБМ – purulent bacterial meningitis ГФМИ – generalized form of meningococcal infection
ГБМНМинЭ – purulent bacterial meningitis of non-meningococcal and unclear etiology

диагноза, адекватного лечения и изучения биологических свойств штаммов, выделенных от больных. Поскольку менингококк, пневмококк, гемофильная палочка и др. возбудители могут быть компонентом нормальной носоглоточной флоры, то их изоляция из носоглотки не является подтверждением клинического диагноза инвазивного заболевания.

Сведения о результативности лабораторных исследований в 2022 г. показали, что процент лабораторного подтверждения диагноза «ГБМ» составил 65% (из 1596 случаев менингита лабораторно расшифровано 1040), в том числе ГФМИ – 88% (из 646 случаев подтвержден 571), ГБМ неменингококковой этиологии – 49% (из 950 случаев подтвержден 469). С 2010 г. по 2022 г. отмечена тенденция к повышению результативности лабораторного подтверждения диагноза «ГБМ». Детальный анализ данных о лабораторном подтверждении диагноза «ГБМ» показал, что уровень лабораторной диагностики значительно колеблется по ФО РФ от 48% (Уральский ФО) до 75% (Центральный ФО).

Генерализованная форма менингококковой инфекции

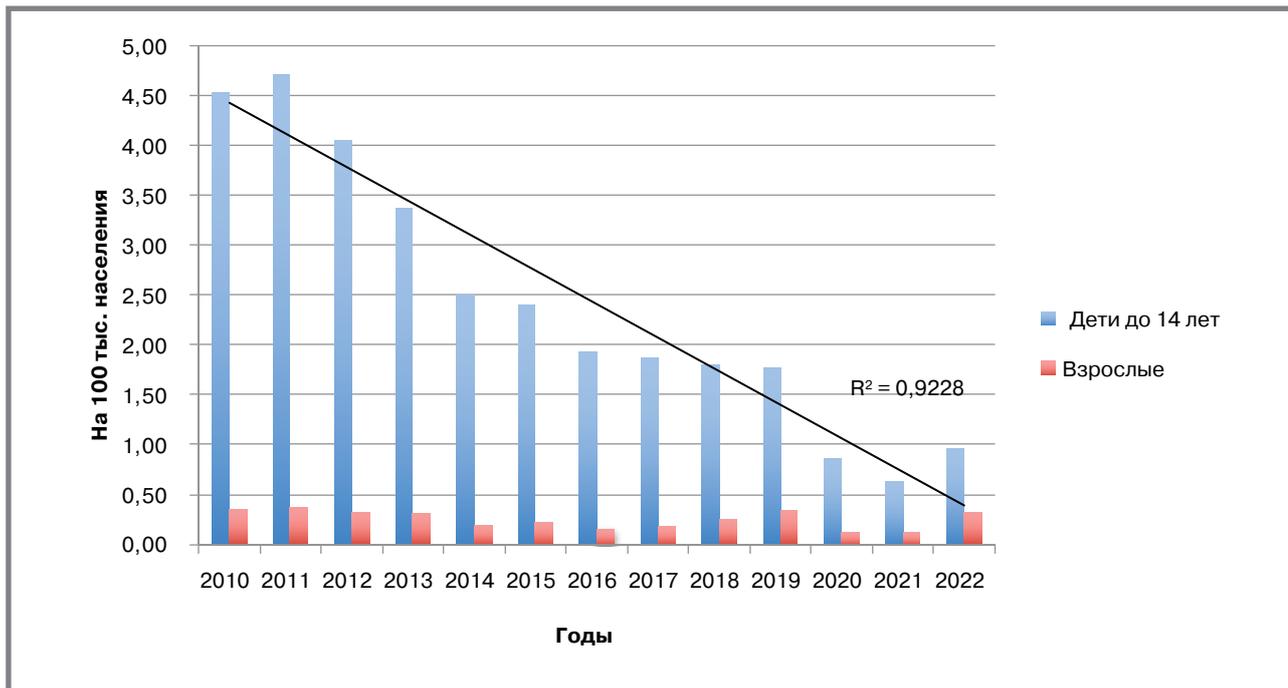
Заболеваемость по ФО и возрастным группам. Наибольший вклад в заболеваемость ГФМИ в 2022 г. внес Центральный ФО (1,08 на 100 тыс. населения). Менингококковая инфекция поражает лиц всех возрастных групп, однако детское население в несколько раз чаще. Показатель заболеваемости детей составил 0,96 на 100 тыс. контингента, что в 3 раза больше, чем среди взрослых – 0,33 на 100 тыс. контингента. Заболеваемость детей до 14 лет за последние 13 лет имеет тенденцию к снижению (рис. 2).

Группой наибольшего риска являются дети

в возрасте 0–4 года (в 2022 г. – 2,07 на 100 тыс. контингента). Однако заболеваемость в этой возрастной группе за тринадцатилетний период (2010–2022 гг.) снизилась в 5 раз. Среди подростков и взрослых наибольшие показатели заболеваемости отмечены в возрастной группе 15–19 лет (1,01 на 100 тыс. контингента) и 20–24 года (1,23 на 100 тыс. контингента). Было показано, что в 2016–2019 гг. наблюдаемый рост заболеваемости ГФМИ произошел преимущественно за счёт подростков и молодых взрослых, что в сочетании со снижением показателя заболеваемости детей является неблагоприятным прогностическим признаком осложнения эпидемической ситуации. В 2020–2021 гг. резкое снижение заболеваемости ГФМИ отмечено во всех возрастных группах, а затем в 2022 г. ее рост особенно в возрастных группах 20–24 года и 25–44 лет – в 3 и 4 раза соответственно.

Серогрупповая характеристика штаммов *Neisseria meningitidis*. Одним из важнейших индикаторных параметров мониторинга менингококковой инфекции является изучение серогрупповой характеристики штаммов менингококка. В 2022 г. в РФ из 646 случаев ГФМИ 571 подтвержден лабораторно (88%). В серогрупповой характеристике инвазивных штаммов выявлено преобладание *Neisseria meningitidis* серогруппы А (242 случая – 42%). Далее по частоте выделения следовали штаммы серогруппы В (78 случаев – 14%), – W (60 случаев – 11%), С (34 случая – 6%). Менингококк серогруппы Y выделен в 3 случаях ГФМИ, Y/W – в 8 случаях. Отмечены некоторые различия в серогрупповом пейзаже циркулирующих инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* в ФО РФ. Так, в Центральном и Северо-Кавказском ФО преобладали штаммы

Рисунок 2. Заболеваемость ГФМИ детей и взрослых в РФ, 2010–2022 гг. (0/0000)
Figure 2. The incidence of GFMI in children and adults in the Russian Federation, 2010–2022



менингококка серогруппы А, в Дальневосточном, Приволжском, Северо-Западном, Сибирском, Уральском, Южном ФО – серогруппы В. Штаммы серогруппы W чаще выделяли в Центральном ФО по сравнению с другими ФО. В Дальневосточном, Северо-Западном и Северо-Кавказском ФО случаи ГФМИ, обусловленной штаммами менингококка серогруппы W, не регистрировались.

Выявлены особенности серогруппового пейзажа *Neisseria meningitidis* по возрастным группам. У заболевших детей из группы риска (0–4 года), а также взрослых (65 лет и старше) среди штаммов менингококка с установленной серогруппой, преобладала серогруппа В, среди лиц в возрастных группах от 15 лет и старше – серогруппа А (рис. 3). ГФМИ, обусловленная штаммами серогруппы W, зарегистрирована во всех возрастных группах заболевших, но чаще встречалась среди взрослых.

Летальность. В 2022 г. в РФ летальность при ГФМИ повысилась по сравнению с 2019–2021 гг. и составила 16% (102 летальных исхода) (рис. 4).

Самые высокие показатели летальности при ГФМИ отмечены в Южном (36% – 13 случаев) и Уральском ФО (35% – 9 случаев).

В возрастном аспекте самый высокий показатель летальности отмечен среди лиц 65 лет и старше (41% – 9 летальных исходов), 45–64 лет, а также в возрастной группе детей 5–9 лет (22% и 23% соответственно – по 13 летальных исходов).

Летальность различалась в зависимости от серогруппы менингококка. Наибольшая летальность отмечена при ГФМИ, вызванной штаммами менингококка серогруппы W – 30% (18 случаев), при С

составила 26%, при В – 24%, при А – 9%.

Пневмококковый менингит

Заболеваемость. Показатель заболеваемости пневмококковым менингитом (ПМ) в 2022 г. на основании лабораторно подтвержденного диагноза возрос по сравнению с 2020–2021 гг. и составил 0,16 на 100 тыс. населения (237 случаев). В 2010–2019 гг. отмечалась тенденция к повышению заболеваемости ПМ, затем в 2020–2021 гг. показатель заболеваемости снизился. После отмены мероприятий, направленных на борьбу с COVID-19, в 2022 г. произошел рост заболеваемости до 0,16 на 100 тыс. населения (рис. 5).

Заболеваемость по ФО и возрастным группам. Самые высокие показатели заболеваемости ПМ в 2022 г. отмечены в Центральном ФО (0,25 на 100 тыс. населения). Наиболее часто болели дети до 5 лет, показатель заболеваемости которых в 2022 г. составил 0,36 на 100 тыс. контингента (27 случаев), превысив средний по РФ показатель в 2 раза.

Летальность. Летальность при ПМ, как правило, выше, чем при ГФМИ. Это факт не стал исключением и в 2022 г., когда был зафиксирован наибольший ее уровень за 13-летний период наблюдения – 30% (72 случая закончились летальным исходом). Наибольший вклад в летальность при ПМ в 2022 г. внесли Южный (42%), Сибирский (41%) и Приволжский ФО (39%). Самые высокие уровни летальности в 2022 г. отмечены в возрастных группах: 25–44 года – 32%, 45–64 года – 41% и 65 лет и старше – 46%. Летальность в возрастной группе 0–4 года составила 19%.

Менингит, вызванный гемофильной палочкой

Заболеваемость. На основании лабораторно

Рисунок 3. Штаммы менингококка, выделенные в разных возрастных группах в РФ в 2022 г.
Figure 3. Meningococcal strains isolated in different age groups in Russian Federation 2022

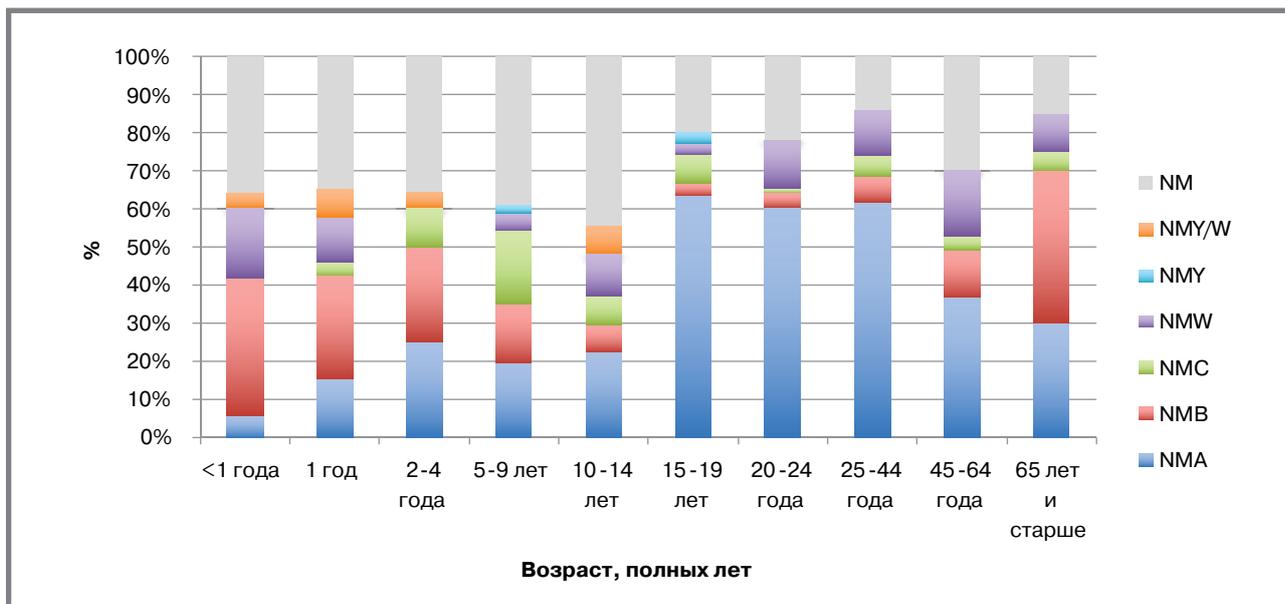


Рисунок 4. Динамика летальности при ГФМИ в РФ в 2010–2022 гг.
Figure 4. Dynamics of mortality in GFMI in the Russian Federation in 2010–2022

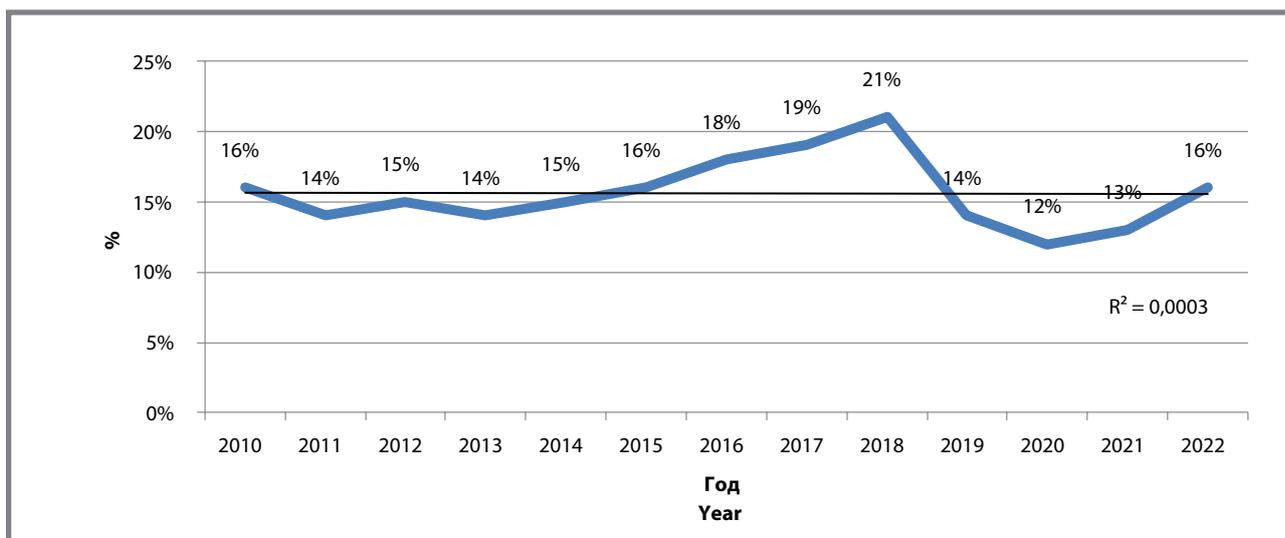


Рисунок 5. Заболеваемость ПМ в РФ, 2010–2022 гг. (линией обозначена линия тренда) (0/0000)
Figure 5. Incidence of pneumococcal meningitis in the Russian Federation, 2010–2022 (the line indicates the trend line) (0/0000)

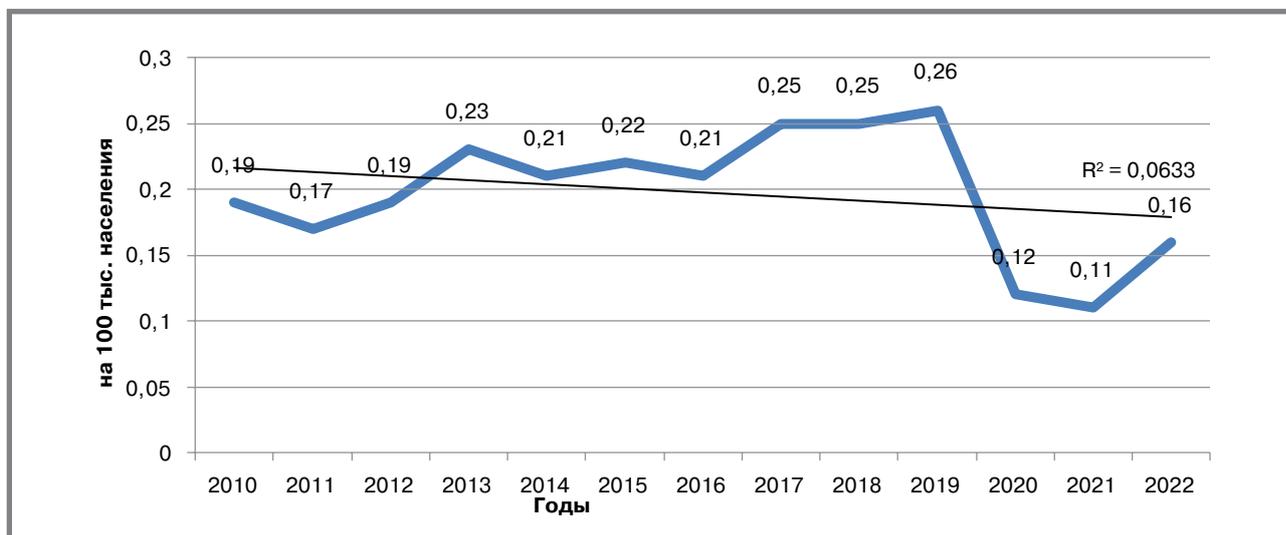
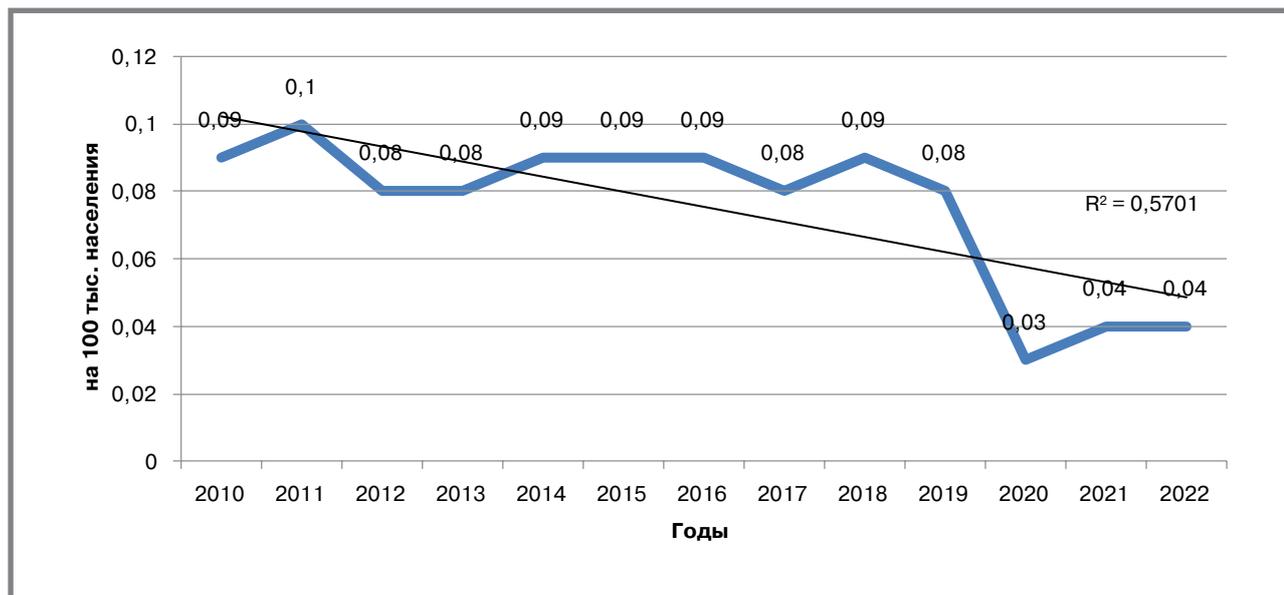


Рисунок 6. Заболеваемость ГМ в РФ в 2010–2022 гг. (0/0000)
Figure 6. Incidence of PM in the Russian Federation in 2010–2022 (0/0000)



подтвержденных случаев показатель заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной палочкой (ГМ), в 2022 г. составил 0,04 на 100 тыс. населения (64 случая). Тенденция к снижению заболеваемости в 2010–2022 гг. не прослеживается.

Аналогично ГФМИ и ПМ отмечен спад заболеваемости ГМ в 2020 г., однако ее роста после отмены мероприятий, направленных на борьбу с COVID-19, не установлено (рис. 6).

Заболеваемость по ФО и возрастным

Таблица 1. Эпидемиологические особенности ГБМ, вызванных основными возбудителями, в 2022 г.
Table 1. Epidemiological features of GBM caused by the main pathogens in 2022

| Показатели Indicators | ГФМИ PFMI | ПМ PM | ГМ PM |
|---|---|---|--|
| Количество случаев Number of cases | 646 | 237 | 64 |
| Заболеваемость на 100 тыс. населения Morbidity per 100 thousand population | 0,44 | 0,16 | 0,04 |
| Самая высокая заболеваемость на 100 тыс. населения, ФО The highest morbidity per 100 thousand population, FD | ЦФО – 1,08 CFD – 1,08 | ЦФО – 0,25 CFD – 0,25 | СЗФО – 0,07 NWFD – 0,07 УФО – 0,07 UFD – 0,07 |
| Заболеваемость детей до 5 лет на 100 тыс. населения Morbidity in children under 5 years of age | 2,07 | 0,36 | 0,62 |
| Количество летальных случаев Number of deaths | 102 | 72 | 8 |
| Летальность, % Mortality, % | 16 | 30 | 8 |
| Самая высокая летальность, %, ФО The highest mortality, %, FD | ЮФО – 36 SFD УФО – 35 UFd | ЮФО – 42 SFD СФО – 41 SibFD ПФО – 39 | 3 случая в ЦФО CFD |
| Самая высокая летальность %, возрастные группы The highest mortality, %, age groups | 65 лет и старше – 41 45–64 года – 22 5–9 лет – 23 | 65 лет и старше – 46 45–64 года – 41 | 3 случая у детей до 5 лет |

Примечание: ЦФО – Центральный федеральный округ, ПФО – Приморский ФО, СФО – Сибирский ФО, ЮФО – Южный ФО, УФО – Уральский ФО, СЗФО – Северо-Западный ФО.

Note: CFD – Central Federal District (FD), UFD – Ural FD,

NWFD – Northwestern Federal District, SFD – Southern FD, SibFD – Siberian FD, SeFD – Seaside FD

Original Articles

группам. Наиболее высокие показатели заболеваемости ГМ в 2022 г. отмечены в Северо-Западном и Уральском ФО (по 0,07 на 100 тыс. населения). Подавляющее большинство случаев ГМ приходится на детей возрастной группы 0–4 года. В 2022 г. показатель заболеваемости в этой возрастной группе составил 0,62 на 100 тыс. контингента (47 случаев). Случаи заболеваний среди взрослых единичны – 8 случаев среди лиц старше 15 лет.

Летальность. Пять случаев ГМ в 2022 г. закончились летальным исходом, таким образом, показатель летальности составил 8%, что ниже по сравнению с предыдущими четырьмя годами исследования (15%, 12%, 10%, 9% в 2021, 2020, 2019, 2018 гг. соответственно). Три летальных случая зарегистрированы в Центральном ФО, по одному – в Уральском ФО и Северо-Западном ФО. Летальные исходы зарегистрированы у трех детей до 5 лет, у взрослых 18 и 42 лет.

Заключение

Основные возбудители ГБМ – менингококк, пневмококк, гемофильная палочка – стали причиной 86% случаев заболевания ГБМ. Лидирующую позицию в этиологии ГБМ продолжает занимать менингококк – 55% от числа всех лабораторно-подтвержденных случаев ГБМ. На основании циклической смены эпидемического и межэпидемического периодов заболеваемости менингококковой

инфекцией и окончания 30-летнего периода эпидемиологического благополучия, к 2020 г. прогнозировалось начало очередного подъема заболеваемости. Действительно, рост, начавшийся в 2017 г., фиксировался в 2018 г. и 2019 г., однако в 2020–2021 гг. был прерван: и составил 0,26–0,21 на 100 тыс. населения, что, по всей вероятности, связано с разобщением населения в результате мероприятий, направленных на борьбу с новой коронавирусной инфекцией. Меры борьбы с COVID-19 были отменены в 2021 г., и уже в 2022 г. заболеваемость ГБМ увеличилась в 1,4 раза, при этом ГФМИ – в 2 раза, составив 0,44 на 100 тыс. населения. Резкое снижение заболеваемости ГБМ, вызванных пневмококком и гемофильной палочкой, в 2020–2021 гг. сменилось в 2022 г. ростом заболеваемости пневмококковым менингитом, однако заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, осталась на прежнем уровне. Ключевые эпидемиологические особенности ГБМ, вызванных основными возбудителями, отражены в таблице 1.

Продолжение мониторинга заболеваемости ГБМ является чрезвычайно важной задачей для выявления групп и территорий риска в целях своевременной оптимизации профилактических мер, включая вакцинацию, признанную наиболее эффективной в борьбе с менингококковой, пневмококковой инфекциями и гемофильной инфекцией типа b, в основном обуславливающими бактериальный менингит.

Литература/References

1. Alderson, MR, Arkwright PD, Bai X, et al. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: a global meningococcal initiative review. *Journal of Infection* 84.3 (2022): 289–296.
2. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *The Lancet Digital Health* 3.6 (2021): e360–e370.
3. Taha, Muhamed-Kheir, Ala-Eddine Deghmane. Impact of COVID-19 pandemic and the lockdown on invasive meningococcal disease. *BMC Research Notes* 13.1 (2020): 399.
4. Ministry of Health of Brazil, 2020; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/meninbr.def> (Last accessed, May 2021).
5. Cuban Ministry of Health, Institute of Public Health, 2020; <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/02/Informe-Neisseria-meningitidis-SE-1-53-2020-v1-1.pdf> (Last accessed, May 2021).
6. Mexican Ministry of Health, 2020; <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/117255> (Last accessed, May 2021).
7. National Institute for Communicable Diseases. Annual Surveillance Review; https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2021/02/GERMS-Annual-Review-2019_.pdf (Last accessed, May 2021).
8. PubMLST database; <https://pubmlst.org/static/iris/> (Last accessed, May 2021).
9. Adjorlolo S, Egbenya D-L. A twin disaster: addressing the COVID-19 pandemic and a cerebrospinal meningitis outbreak simultaneously in a low-resource country. *Glob Health Action* 2020;13:1795963.
10. Stefanelli, P, Fazio C, Vacca P, et al. Did social distancing measures deployed for SARS-CoV-2/COVID-19 control have an impact on invasive meningococcal disease?. *Pathogens and Global Health* 116.4 (2022): 263–265.
11. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_7_file.pdf

Об авторах

- **Мария Александровна Королева** – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиревская, 3а. +7 (916) 363-82-48, korolevamar389@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2714-1191.
- **Мария Игоревна Грицай** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиревская, 3а. +7 (910) 145-10-98, maria-griz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6288-9074.
- Надежда Сергеевна Чурилова – аспирант лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиревская, 3а. n27101996@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5344-5829.
- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиревская, 3а. irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.

Получена: 10.08.2023. Принята к печати: 28.08.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria A. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (916) 363-82-48, korolevamar389@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2714-1191.
- **Maria I. Gritsay** – Cand. Sci. (Med.), researcher at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (910) 145-10-98, maria-griz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6288-9074.
- **Nadezda S. Churilova** – graduate student at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.

Received: 10.08.2023. Accepted: 28.08.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85>

Практические аспекты реализации скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения

О. Б. Кулешова*, Э. А. Домонова, Т. Н. Романюк,
А. Н. Герасимов, Е. М. Воронин, В. Г. Акимкин

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

Резюме

Актуальность. Глобальная стратегия, направленная на борьбу с раком шейки матки (РШМ), включает активное внедрение программ первичной, вторичной и третичной профилактики. В Российской Федерации скрининг на выявление злокачественных новообразований шейки матки проводится при обращении женщин к профильным специалистам, а также организовано при проведении профилактических осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Изучение структуры популяции циркулирующих типов вируса папилломы человека (ВПЧ), оценка эффективности рекомендованных диагностических схем позволит совершенствовать направления борьбы с заболеванием и внедрить оптимальные профилактические решения. **Цель.** Ретроспективный анализ эффективности скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки, проводимого при диспансеризации в одном из учреждений Москвы. **Материалы и методы.** За пятилетний период наблюдения (2017–2021 гг.) обследовано 1068 женщин в возрасте от 20 до 81 года ($M = 37,82$, $Me = 35$, $IQR 27–47$ лет) одного учреждения Москвы. За основу скрининга взята модель ко-тестирования: жидкостная цитология с окрашиванием микропрепарата шейки матки по Папаниколу и классификацией результата исследования по системе Бетесда и ВПЧ-тест в формате ПЦР-РВ с количественным определением ДНК ВПЧ 14 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). **Результаты.** Распространенность ВПЧ 14 онкогенных типов составила 14,87% (95% ДИ: 12,86–17,13%), наиболее часто встречались 16 (16,98%), 31 (14,47%), 52 (13,21%). Определены типы ВПЧ с наибольшим относительным риском персистенции: 33, 58, 45, 52 ($p < 0,05$). Частота выявления ВПЧ зависела от возраста обследуемых женщин и была наибольшей в возрастной группе 20–29 лет (25,58%). Базовый уровень распространенности составил 11,82% (ДИ 95%: 9,98–13,94%). Всего выявлено 6 случаев HSIL, ассоциированных с ВПЧ 16 и 31 типов, 4/6 – у женщин моложе 30 лет. С увеличением концентрации ДНК ВПЧ возрастает вероятность обнаружения интраэпителиальных поражений шейки матки: 23,65% и 66,67% при вирусной нагрузке 4,0–6,0 Ig копий/ 10^5 клеток человека и $> 6,0$ Ig копий/ 10^5 клеток человека соответственно. **Заключение.** Подтверждена целесообразность применения ВПЧ-теста при скрининге на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения с учетом преимуществ типирования и количественного определения ДНК ВПЧ, а также необходимость рассмотрения вопроса снижения рекомендуемого возраста начала проведения ВПЧ-тестирования.

Ключевые слова: ВПЧ, скрининг, диспансеризация, РШМ, распространенность, ВПЧ-тестирование
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кулешова О. Б., Домонова Э. А., Романюк Т. Н. и др. Практические аспекты реализации скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(4):75-85. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85>

Благодарность

Авторы приносят искреннюю благодарность сотрудникам клинико-диагностической лаборатории ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора за проведение цитологических исследований; статистику научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора М. И. Дубровиной за помощь в работе с базой данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона».

* Для переписки: Кулешова Ольга Борисовна, научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, kuleshova.o@cmd.su. ©Кулешова О. Б. и др.

Practical Aspects of the Implementation of Screening for the Detection of Malignant Neoplasms of the Cervix during the Medical Examination

OB Kuleshova**, EA Domonova, TN Romanuk, AN Gerasimov, EM Voronin, VG Akimkin
Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The global strategy for cervical cancer elimination includes the active implementation of primary, secondary and tertiary prevention programs. In the Russian Federation, screening for the detection of malignant neoplasms of the cervix is carried out while women contact specialists, as well as an organized procedure during preventive medical examinations of the certain groups of adults. The study of the population structure of circulating human papillomavirus (HPV) types, and evaluation of the effectiveness of the recommended diagnostic models will improve the direction of the fight against cervical cancer and introduce optimal preventive solutions. **Aim.** Retrospective analysis of screening effectiveness for the detection of malignant neoplasms of the cervix, carried out during the medical examination in one institution of Moscow. **Materials & methods.** The study examined 1068 women aged 20 to 81 years ($M = 37.82$, $Me = 35$, $IQR 27-47$ years) from one institution in Moscow over a 5-year follow-up period (2017–2021). The screening was based on the co-testing model: liquid-based cytology with Papanicolaou staining and classification according to the Bethesda system and quantitative Real Time HPV-test with determination of the 14 HPV DNA types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68). **Results.** The prevalence of the 14 HPV oncogenic types was 14.87% (95% CI: 12.86–17.13%), the most common were 16 (16.98%), 31 (14.47%), 52 (13.21%). The study determined HPV types with the highest relative risk of persistence: 33, 58, 45, and 52 ($p < 0.005$). The frequency of HPV detection depended on the age of the examined women and was the highest in the age group of 20–29 years (25.58%). The baseline prevalence was 11.82% (95% CI: 9.98–13.94%). 6 HSIL cases associated with HPV types 16 and 31 were identified. 4/6 were in women under 30 years. The probability of intraepithelial lesions of the cervix increased with an increase of HPV DNA concentration: 23.65% and 66.67% with a viral load of 4.0–6.0 Ig copies per 10^5 human cells and > 6.0 Ig copies per 10^5 human cells, respectively. **Conclusions.** The study confirmed the great value of HPV-test in screening for the detection of malignant neoplasms of the cervix during the medical examination of the certain groups of adult population, taking into account the advantages of typing and quantitative determination of HPV DNA, as well as the need to consider lowering of the recommended age for the start of HPV-testing.

Keywords: HPV, screening, medical examination, Cervical Cancer, prevalence, HPV-test
No conflict of interest to declare.

For citation: Kuleshova OB, Domonova EA, Romanuk TN, et al. Practical aspects of the implementation of screening for the detection of malignant neoplasms of the cervix during the medical examination of certain groups of the adult population *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):75-85 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85>

Acknowledgment

Authors sincerely thank the staff of the clinical diagnostic laboratory of the Central Research Institute of Epidemiology for conducting cytological studies; M. I. Dubrovina, an statistician of the scientific group of mathematical methods and epidemiological forecasting of the Central Research Institute of Epidemiology for her help in working with the database «Prevalence of human papillomavirus of various carcinogenic risk among the population of the Moscow region».

Введение

В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения призвала мировое сообщество интенсифицировать усилия по увеличению эффективности борьбы с раком шейки матки (РШМ), назвав это заболевание проблемой общественного здравоохранения [1]. ВОЗ обозначила глобальную стратегию, следование которой позволит снизить заболеваемость РШМ до минимальных значений (менее 4 случаев на 100 тыс. женщин) и считать заболевание полностью контролируемым. Основными задачами глобальной стратегии являются: первичная профилактика (охват вакцинацией не менее 90% девушек к 15-летнему возрасту), вторичная профилактика (охват скринингом не менее 70% женщин с использованием высокочувствительного теста как минимум дважды в течение жизни) и третичная профилактика

(эффективное лечение не менее 90% женщин с выявленным предраком и РШМ) [1].

На данный момент первичная профилактика (вакцинопрофилактика) не достигает нужного охвата, в особенности в странах с низким и средне-низким уровнем дохода населения [2].

Вторичная профилактика РШМ сводится к проведению скрининга. По мере увеличения количества данных и появления новых технологий модели проведения скрининга пересматривались мировым медицинским и научным сообществом несколько раз. Так, изначально практиковалась схема, основанная на первичном цитологическом исследовании фиксированного биоматериала, полученного методом соскоба со слизистой оболочки цервикального канала, окрашенного по Папаниколау, с последующей стратификацией результатов при помощи кольпоскопического обследования. Далее

* For correspondence: Kuleshova Olga B., scientific researcher in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, kuleshova.o@cmd.su. ©Kuleshova OB, et al.

фиксированный микропрепарат был заменен жидкостным микропрепаратом. Позднее ВПЧ-тест был рекомендован к применению на первой ступени скрининга совместно с цитологическим исследованием (ко-тестирование) у женщин начиная с 30-летнего возраста [3]. Дальнейшим этапом стало использование ВПЧ-тестирования на первом этапе скрининга с последующей сортировкой положительных результатов теста цитологическим методом [1,4,5].

Одной из стран с наиболее совершенной системой практической реализации современных достижений науки в области контроля РШМ признана Австралия. Благодаря раннему и масштабному внедрению массовой гендерно-нейтральной вакцинопрофилактики и организованного масштабного скрининга, основанного на первичном ВПЧ-тестировании, Австралия является флагманом эффективной борьбы с РШМ и имеет впечатляющие результаты, прогнозируя достижения заданного ВОЗ уровня заболеваемости в стране к 2035 г. [6].

Борьба с онкологическими заболеваниями, включая РШМ, в Российской Федерации рассматривается как неотъемлемая часть государственной политики в области здравоохранения, в том числе реализуемой в рамках одноименного федерального проекта [7]. Введение широкомасштабной вакцинации против ВПЧ в стране станет возможным после проведения клинических испытаний, регистрации и внедрения отечественной вакцины. До недавнего времени скрининг на РШМ проводился как оппортунистический для всех женщин в возрасте от 18 до 64 лет включительно и диспансерный (организованный) для определенных групп взрослого населения по схеме, основанной на первичном цитологическом исследовании микропрепарата шейки матки. В 2020 г. Минздравом России утверждены клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», согласно которым регламентировано: для женщин 21–29 лет – цитологическое исследование микропрепарата шейки матки не реже 1 раза в 3 года, 30–65 лет – проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тестирования 1 раз в 5 лет [8]. В настоящее время в Российской Федерации разработаны, зарегистрированы в установленном порядке и внедрены собственные методики для выполнения ВПЧ-тестирования (ВПЧ-тест на основе метода ПЦР-РВ). По результатам скрининга назначается дополнительное обследование и лечение согласно утвержденным протоколам [8]. Дальнейшее изучение структуры популяции циркулирующих ВПЧ и оценка эффективности рекомендованных схем диагностики для женского населения нашей страны позволит совершенствовать направления борьбы с заболеванием и внедрить оптимальные профилактические решения.

Цель исследования – ретроспективный анализ эффективности скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки, проводимого при диспансеризации в одном из учреждений Москвы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных скринингового обследования 1068 женщин на РШМ, полученных в рамках ежегодной диспансеризации сотрудников одного учреждения Москвы за пятилетний период (2017–2021 гг.). За основу скрининговой программы взята модель ко-тестирования, включающая выполнение цитологического исследования с использованием методики жидкостной цитологии с окрашиванием микропрепаратов шейки матки по Папаниколау (ПАП-тест) и классификацией результата исследования в соответствии с терминологической системой Бетесда (The Bethesda System – TBS, 2014 г.) и ПЦР-тестирования с выявлением и количественным определением ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). ПЦР-тестирование проводилось в 2 этапа. На первом этапе применялся скрининговый тест, на втором – типирование выявленных положительных образцов.

Ко-тестирование проводилось всем участницам исследования независимо от возраста и данных анамнеза.

Критерием включения в исследование служило подписание добровольного информированного согласия на проведение обследования и использование полученных данных для статистической и аналитической обработки. Критерием исключения служила беременность.

Сопоставление результатов исследований и динамическое наблюдение проводилось в деперсонифицированном виде. Всем участницам исследования во время проведения осмотра врачом-гинекологом выполнено взятие соскоба со слизистой оболочки цервикального канала (эктоцервикс и эндоцервикс) с помощью щетки эндоцервикальной «Rovers Cervex-Brush Combi» («Rovers Medical Devices B.V.», Нидерланды) в вials с транспортной средой для жидкостной цитологии «BDSurePath» («BD Diagnostics», США). Взятие, транспортировку, хранение и предварительную обработку биологического материала осуществляли согласно методическим рекомендациям ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора [9].

Предварительная подготовка и окрашивание микропрепаратов шейки матки для цитологического исследования (жидкостного) проводились в аппарате «PrepStain» («BD Diagnostics», США), с использованием наборов расходных материалов и реагентов «BD Diagnostics», США.

ПЦР-исследование проведено с использованием наборов реагентов: «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

генотип-титр-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ). Экстракцию ДНК из образцов эпителиальных клеток выполняли с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс® ДНК-сорб-Д» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ). Проведение реакции и анализ результатов амплификации осуществляли на приборах с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени»: «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ), «Rotor-Gene Q» («Qiagen», Германия) в соответствии с инструкцией производителей. При анализе учитывались только результаты, соответствующие критериям валидности по параметру качества взятия биологического материала в образце. Контроль качества взятия биологического материала оценивали согласно критериям: >500 клеток – адекватный образец; <500 клеток – неадекватный.

Для оценки распространенности ВПЧ и изучения структуры популяции вируса проводился учет данных только первого обследования участниц (n = 1068, возраст от 20 лет до 81 года). Для определения базового уровня распространенности ВПЧ проводили оценку данных первого обследования женщин с цитологическим заключением NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy – отсутствие

интраэпителиальных поражений) (n = 1024). Для оценки количественных закономерностей распределения ДНК ВПЧ проводился учет результатов ко-тестов (n = 2819), включающих данные повторных обследований одних и тех же женщин в разные годы, и распределение их на четыре группы в соответствии с цитологическим заключением: NILM; атипичные клетки неясного значения: ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения), AGC (atypical glandular cells – атипичные железистые клетки), ASC-H (atypical squamous cells can not exclude HSIL – атипичные клетки плоского эпителия, нельзя исключить тяжелое поражение); LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени); HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени). Оценка концентрации ДНК ВПЧ производилась в пересчете на 10⁵ клеток человека, выраженной в логарифмах с основанием 10. При инфицировании несколькими типами ВПЧ учитывали их суммарную концентрацию. Для оценки персистенции ВПЧ (неблагоприятного прогностического фактора риска развития ВПЧ-ассоциированной злокачественной патологии) проводилось сравнение

Рисунок 1. Распространенность ВПЧ 14 онкогенных типов в зависимости от возраста обследованных женщин
Figure 1. The prevalence of HPV 14 oncogenic types depending on the age of the examined women

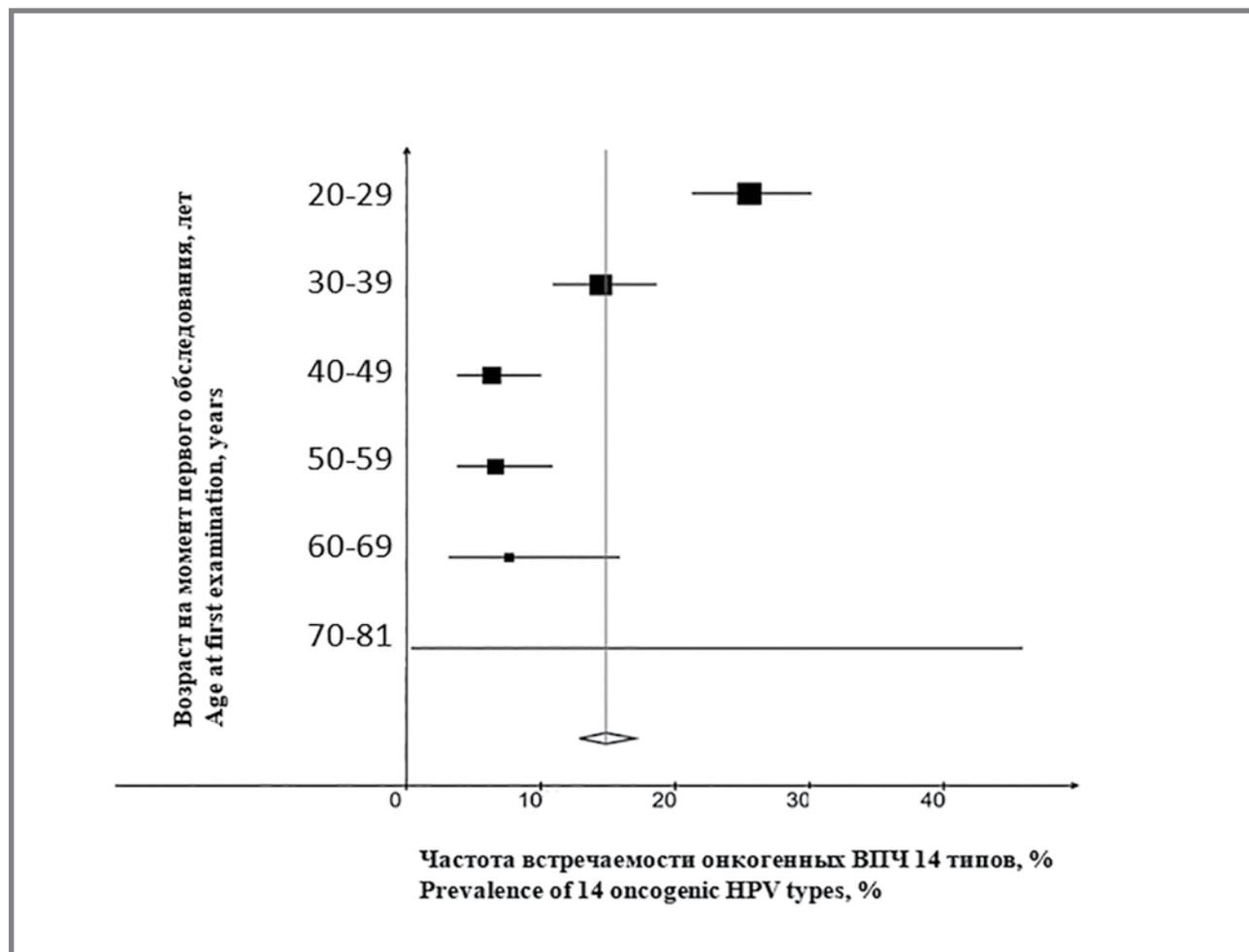
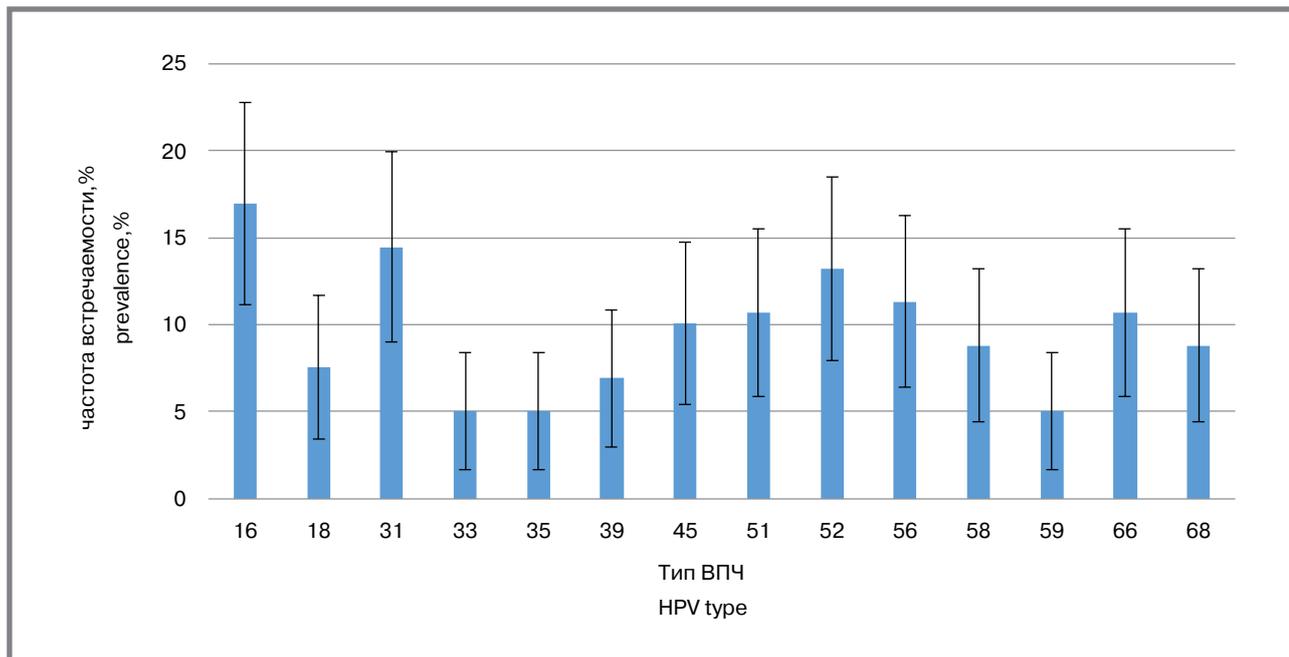


Рисунок 2. Структура популяции ВПЧ 14 онкогенных типов по результатам обследования женщин (n = 159/1068)
Figure 2. The structure of the HPV population of 14 oncogenic types according to the results of a survey of women (n = 159/1068)



данных обследования женщин за два последовательных года наблюдения (n = 708). Для оценки использовалась информация базы данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона», принадлежащей ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (свидетельство о государственной регистрации №2022621655) [10].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью электронной таблицы Microsoft Excel 2021 и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Использовались следующие параметры: среднее значение (M), медиана (Me), минимальное значение (min), максимальное значение (max), интерквартильный размах (IQR = Q3–Q1), относительный риск (OR), а также следующие показатели: статистическая погрешность среднего (m), 95% доверительный интервал для среднего арифметического и частот (95% ДИ). Доверительный интервал для частот рассчитывали на основании биномиального распределения, для среднего – на основе распределения Стьюдента. Достоверность различия частот при попарном сравнении, а также отличия относительного риска от единицы определяли при помощи точного варианта теста χ^2 (в точном решении Фишера). Частотные диаграммы приведены с 95%-ными доверительными границами.

Различия между группами считали статистически значимыми (статистически достоверными) при $p < 0,05$.

Результаты

1. Распространенность ВПЧ 14 онкогенных типов (в целом и базовый уровень), структура

популяции вируса, относительный риск персистенции

Среди 1068 женщин, обследованных за 5-летний период, 33,7% протестированы однократно, 19,42% – двукратно, 15,67% – трехкратно, 11,82% – четырехкратно и 19,32% – пятикратно. Средний возраст на момент первого обследования составил 38 лет (M = 37,82, Me = 35, IQR 27–47 лет). При первичном тестировании ВПЧ 14 онкогенных типов выявлен у 159 женщин (14,87%; 95% ДИ: 12,86–17,13%). Частота обнаружения онкогенных ВПЧ варьировала в зависимости от возраста и достигала максимальных значений равных 25,58% (95% ДИ: 21,26–30,44%) у лиц в возрасте 20–29 лет, далее снижалась обратно пропорционально возрасту до 40 лет и после сохранялась на уровне 7% (рис.1).

В 124/159 (77,99%; 95% ДИ: 70,93–83,73%) случаях обнаружено инфицирование одним типом ВПЧ, в 35/159 (22,01%; 95% ДИ: 16,27–29,07%) случаях – от двух до пяти типов ВПЧ, выявленных одновременно. Наиболее часто выявляли ДНК ВПЧ: 16 (16,98%; 95% ДИ: 11,94–23,58%), 31 (14,47%; 95% ДИ: 9,84–20,78%) и 52 (13,21%; 95% ДИ: 8,81–19,35%) типов. Реже всего встречались ДНК ВПЧ: 33, 35 и 59 (по 5,03% каждый, 95% ДИ: 2,57–9,61%) типов (рис. 2).

Базовый уровень распространенности ВПЧ 14 онкогенных типов, определенный среди 1024/1068 женщин с цитологическим заключением NILM, при первичном обследовании составил 121/1024 (11,82%; ДИ 95%: 9,98–13,94%). Максимальный уровень инфицированности наблюдался у женщин моложе 25 лет: 39/193 (20,21%; ДИ 95%: 15,15–26,43%). Частота встречаемости

Таблица 1. Характеристика ВПЧ 14 онкогенных типов по их предрасположенности к персистенции
Table 1. Characteristics of HPV 14 oncogenic types according to their predisposition to persistence

| Тип ВПЧ HPV type | Случаи персистенции ВПЧ в течение 12 месяцев, % Cases with HPV persistence within 12 months, % | ОР* RR* | p |
|---------------------|---|------------|---------|
| 16 | 47,06 | 54,2 | < 0,001 |
| 18 | 33,33 | 78 | 0,001 |
| 31 | 76,47 | 88,07 | < 0,001 |
| 33 | 100 | 353,5 | 0,004 |
| 35 | 42,86 | 100,14 | 0,001 |
| 39 | 28,57 | 33,38 | 0,002 |
| 45 | 41,67 | 145 | < 0,001 |
| 51 | 16,67 | 29 | 0,004 |
| 52 | 46,67 | 107,8 | < 0,001 |
| 56 | 27,27 | 38,02 | < 0,001 |
| 58 | 50 | 174,5 | < 0,001 |
| 59 | 25 | 58,67 | 0,022 |
| 66 | 30,77 | 71,28 | < 0,001 |
| 68 | 33,33 | 29,13 | < 0,001 |

Примечание: *относительный риск обнаружения ДНК ВПЧ того же типа повторно через 12 месяцев.
 Note: *relative risk of detection of the same type of HPV after 12 months

отдельных онкогенных типов ВПЧ среди женщин с цитологическим заключением NILM варьировала от 0,39% (ДИ 95%: 0,15–1,00%) для ВПЧ 33 типа и до 1,66% (ДИ 95%: 1,04–2,64%) для ВПЧ 52 типа. Наиболее часто выявляли ВПЧ 52, 16 и 31 (по 1,56%, ДИ 95%: 0,96–2,52%) типов.

Относительный риск повторного выявления ВПЧ 14 онкогенных типов через 12 месяцев у женщин после предыдущего положительного теста был в 12,59 раз выше ($p < 0,001$) по сравнению с теми, у кого вирус отсутствовал при первом исследовании. Данная тенденция наблюдалась и для отдельных типов ВПЧ, изучаемых в данном исследовании (табл. 1).

2. Количественные закономерности определения ВПЧ 14 онкогенных типов

Суммарная концентрация ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов, выявленных в исследуемых образцах ($n = 342/2819$), варьировала в широких пределах, имея наибольшее количество случаев в области концентрации (Me) 4,17 lg копий/ 10^5 клеток человека ($M = 4,14$; ДИ 95%: 3,97–4,31%).

Анализ вариантов сочетаний цитологических заключений и значений концентраций ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов (ко-тестов) в образцах показал, что с увеличением концентрации вируса увеличивается вероятность наличия LSIL/HSIL. При попарном сравнении распределений концентраций ДНК ВПЧ и цитологических заключений установлено, что концентрации ВПЧ в образцах

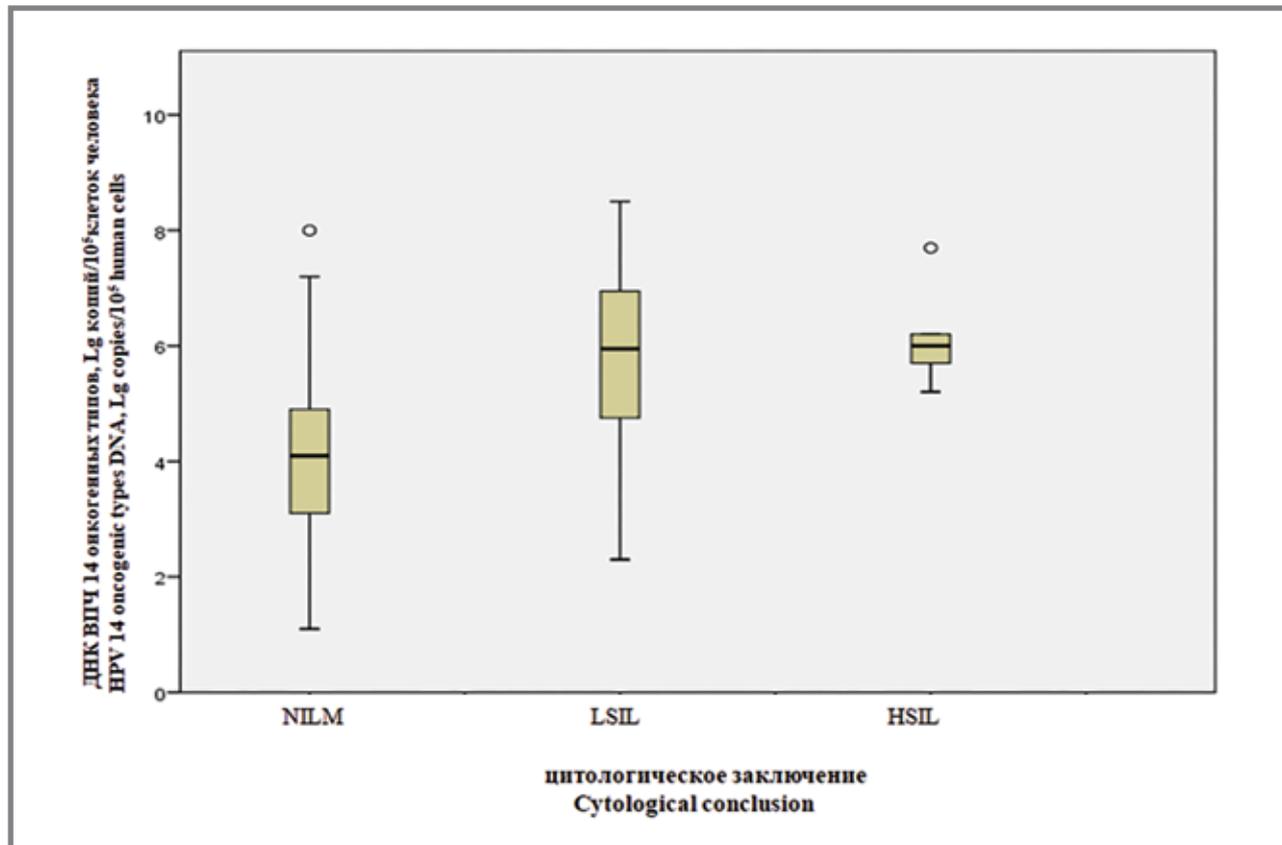
с NILM отличаются от концентраций в образцах с LSIL и с HSIL ($p < 0,001$), тогда как при сравнении образцов HSIL и LSIL различия недостоверны ($p = 0,413$), возможно, вследствие малого количества случаев HSIL. Концентрация ДНК ВПЧ до 4,0 lg копий/ 10^5 клеток человека с большой вероятностью связана с отсутствием патологии эпителия (доля LSIL, HSIL менее 5%). С увеличением концентрации ДНК вируса возрастает вероятность обнаружения измененных эпителиальных клеток: 23,65% и 66,67% при вирусной нагрузке 4,0–6,0 lg копий/ 10^5 клеток человека и $> 6,0$ lg копий/ 10^5 клеток человека соответственно (рис. 3).

2.1. Цитологическое заключение NILM

Наиболее частым цитологическим заключением было отсутствие интраэпителиальных поражений (NILM) – 2680/2819 (95,07%; 95% ДИ: 94,21–95,81%). При этом 255 (9,51%; 95% ДИ: 8,46–10,68%) ко-тестов с таким цитологическим заключением имели положительный результат исследования на ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов. Средний возраст женщин с заключением NILM в ко-тестах составил 40,9 лет (Me = 40,0; IQR: 31,0–51,0 год). Концентрация ДНК ВПЧ в соскобах со слизистой оболочки цервикального канала (эктоцервикс и эндоцервикс) варьировала от 1,1 до 8,0 lg копий/ 10^5 клеток человека. В 58 (22,75%; 95% ДИ: 18,03–28,28%) исследуемых образцах вирусная нагрузка составила $< 3,0$ lg копий ДНК ВПЧ/ 10^5 клеток человека, а в 121 (47,45%;

Рисунок 3. Распределение концентрации ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов в образцах в зависимости от результата цитологического заключения

Figure 3. Distribution of HPV DNA concentration of 14 oncogenic types in samples depending on the result of the cytological conclusion



95% ДИ: 41,40–53,57%) образце – < 4,0 lg копий ДНК ВПЧ/10⁵ клеток (рис. 3).

2.2. Цитограмма с признаками атипии клеток, вызванной ВПЧ, в зависимости от возраста женщин

Частота встречаемости изменений клеток цервикального эпителия разной степени тяжести варьировала в зависимости от возраста обследуемых женщин. Наибольшее количество случаев LSIL 27,78% (95% ДИ: 18,76–39,05%) определено в возрастной группе 20–24 года, далее наблюдалось снижение частоты встречаемости. Патология HSIL определена только среди женщин до 35-летнего возраста: 20–24 года (2/6), 25–29 лет (2/6), 30–34 года (2/6); в более старших возрастных группах случаев поражения эпителия тяжелой степени не обнаружено.

2.2.1. Цитологическое заключение ASCUS, AGC, ASC-H

Заключение ASCUS, AGC, ASC-H установлено у 11 (0,41%; ДИ: 0,23–0,73%) женщин (средний возраст – 34,1 года (Me=31,0; IQR: 28,0–37,5 лет). Из них у двоих в ко-тестах ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов отсутствовала, у девяти обнаружена ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов в диапазоне концентраций от 3,86 до 6,44 lg копий/10⁵ клеток человека (Me = 5,22). У 6/9 женщин выявлено по одному типу ВПЧ, у 3/9 – сочетанная инфекция

2 типами ВПЧ. У 8/9 женщин с положительными результатами обнаружения ВПЧ известен результат динамического наблюдения через 12 месяцев. У 1/8 женщин установлен цитологический HSIL, у 3/8 – LSIL, у 4/8 – NILM.

2.2.2. Цитологическое заключение LSIL

Среди 76/2819 образцов с цитологическим заключением LSIL ДНК ВПЧ ВКР не выявлены в 4 образцах (5,26%; 95% ДИ: 2,06–12,76%), во всех случаях через год цитологическое обследование показало отсутствие измененных клеток и одновременное отсутствие ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов. Таким образом, достоверных заключений LSIL было 72 (2,55%; 95% ДИ: 2,03–3,20%). Средний возраст пациенток составил 29,4 лет (Me = 28,0; IQR: 24,0–31,3 лет). В одном случае обнаружена ДНК ВПЧ в концентрации < 3,0 lg копий/10⁵ клеток человека. В 7 случаях (9,72%; 95% ДИ: 4,79–18,73%) концентрация ДНК ВПЧ определяемых типов находилась в диапазоне от 3,0 до 4,0 lg копий/10⁵ клеток человека, в 64 случаях (88,89%; 95% ДИ: 79,58–94,26%) – >4,0 lg копий/10⁵ клеток человека.

2.2.3. Цитологическое заключение HSIL

За все время наблюдения с помощью цитологического метода определено 7/2819 случаев HSIL. В 1/7 случаев ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов не обнаружена, и далее диагноз не подтвердился.

Таким образом, в ходе исследования установлено 6/2819 случаев HSIL (0,21%; 95% ДИ: 0,10–0,46%). Средний возраст женщин с подтвержденным HSIL составил 26,8 лет (Me = 26,0; IQR: 23,5–30,8 лет). Во всех подтвержденных случаях HSIL ДНК ВПЧ 14 онкогенных типов находилась в диапазоне концентраций от 5,3 до 7,9 lg копий/10⁵ клеток человека (Me = 5,9 lg копий/10⁵ клеток человека).

HSIL определена у четырех из шести пациенток, обследованных впервые. У двух из шести женщин цитологическое заключение HSIL получено на второй год обследования. Ранее у одной женщины выявлена AGC и ДНК ВПЧ 31 типа в концентрации 5,4 lg копий/10⁵ клеток человека. У второй женщины за год до выявления HSIL при цитологическом исследовании микропрепарата шейки матки определены изменения реактивного характера, признаки ВПЧ-ассоциированной трансформации отсутствовали, по результатам проведения ВПЧ-теста определена ДНК ВПЧ 31 и 45 типов в концентрациях 5,2 и 4,7 lg копий/10⁵ клеток человека соответственно. В целом при анализе образцов с цитологическим заключением HSIL выявлены только 2/14 исследуемых типов ВПЧ – 16 и 31, а в одном из образцов определено их сочетание.

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования распространенность ВПЧ 14 онкогенных типов среди обследованных женщин составила 14,87%. Наиболее часто выявляли ВПЧ 16, 31 и 52 типов (16,98%; 14,47%; 13,21%), что согласуется с результатами исследований, проведенных ранее в различных регионах страны [11]. При этом базовый уровень распространенности ВПЧ, один из параметров, относительно которого оценивается эффективность вакцинации и скрининговых стратегий [12], в нашем исследовании составил 11,81%; первые три ранговых места занимали ВПЧ 52, 16, 31 типов (1,66%, 1,56%, 1,56%). Аналогичные данные получены и в других российских исследованиях [13,14]. В зарубежных исследованиях выявлены различия в частотах встречаемости типов ВПЧ по разным регионам, однако среди женщин без патологии цервикального эпителия по всему миру выделено пять лидирующих по распространенности типов: 16, 18, 52, 31, 58 (3,2%, 1,4%, 0,9%, 0,8%, 0,7%) [11]. Следует также отметить, что при HSIL в нашем исследовании встречался ВПЧ только 16 и 31 типов. В крупном международном изыскании также отмечено преобладание ВПЧ 16 и 31 типов среди женщин с диагнозом HSIL: в целом в мире – 45,4% и 8,7% и в Европе – 51,8% и 10% соответственно [15]. Базовая распространенность ВПЧ среди разных возрастных групп соответствует общемировой тенденции – наиболее инфицирована возрастная группа ≤ 25 лет: 20,21% в нашем исследовании и 19,2% в среднем по миру [11]. Для прогнозирования эффективности вакцинопрофилактики представляется интересным

факт, что ВПЧ 31 типа широко распространен среди женщин Московского региона в целом и выявлен нами при HSIL. В данной ситуации, после расширенного исследования случаев онкологических патологий шейки матки с более точным определением актуальных частот встречаемости онкогенных типов, целесообразным представляется увеличение спектра антигенов в составах вакцинных препаратов. Аналогичный путь, избранный зарубежными медицинскими сообществами, привел к разработке, испытаниям и внедрению 9-валентной вакцины против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 типов [16].

Важной составляющей на пути к элиминации РШМ является массовый скрининг женщин на выявление злокачественных новообразований шейки матки, проводимый с интервалом 3 или 5 лет в зависимости от возраста обследуемой. В представляемом исследовании у 1/6 женщин с цитологическим заключением HSIL за год до выявления тяжелой патологии при проведении цитологического исследования измененных эпителиальных клеток не выявлено (возможно вследствие маскирования истинного состояния эпителия реактивными изменениями, вызванными присутствием высоких концентраций условно патогенной флоры у женщины в момент взятия биологического материала для исследования). Если бы скрининг проводился только с использованием цитологического обследования, то последующие 3 года были бы упущены для выявления и лечения патологии. Данные о наличии ВПЧ онкогенных типов позволяют контролировать ситуацию. В результатах метаанализа, проведенного G. Ronco с соавт. (2014), было показано, что количество случаев инвазивного рака, развивающегося через 3,5 года после отрицательного результата цитологического исследования было в 4 раза выше, а через 5,5 лет – в 6 раз выше, чем после отрицательного результата ПЦР исследования [17]. Таким образом, отрицательный результат цитологического исследования является менее достоверным и обладает большей погрешностью, чем отрицательный результат ВПЧ-теста.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2020–2021–2022 гг. [8], женщины с атипичными результатами цитологии (ASCUS, ASC-H, AGC) на фоне присутствия ВПЧ онкогенных типов подлежат направлению на кольпоскопическое обследование. В нашем исследовании в половине случаев цитологическое заключение о наличии атипично измененных клеток (ASCUS, ASC-H, AGC) являлось маркером развития патологии в краткосрочном периоде времени. В то же время информация об отсутствии ВПЧ у части женщин помогала отделить случаи неопасных состояний.

Среди лимитирующих цитологические исследования факторов часто отмечают субъективность трактовки результатов, ложноположительные и ложноотрицательные заключения вследствие сопутствующих заболеваний урогенитального

тракта, качества взятия и подготовки материала к исследованию, недостаточного опыта и квалификации специалиста, проводящего исследование, что в совокупности приводит к снижению чувствительности и специфичности скрининга [18,19]. В нашей работе при цитологическом исследовании ложноположительные результаты были получены в 1/7 случаев HSIL и 4/76 LSIL; ложноотрицательные – в 1/11 случаев AGC, который, вероятно, был недооценен по степени имеющихся изменений и 1/83 случая неопластической трансформации, по-видимому, замаскированной реактивными изменениями. В то же время ВПЧ-тест надежно, со 100% чувствительностью, определил наличие этиологического агента во всех случаях тяжелой дисплазии, продемонстрировал действенность при динамическом наблюдении, был эффективен при стратификации сомнительных результатов. В связи со схожими данными, описанными в зарубежных литературных источниках, одной из рекомендуемых стратегий дальнейшего увеличения эффективности скрининговых мероприятий является использование ВПЧ-тестирования в качестве первичного, а цитологического исследования – на втором этапе для стратификации пациентов, инфицированных онкогенными ВПЧ [1].

В Российской Федерации организованный скрининг проводится в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения и, по данным А. Д. Каприна с соавт. (2018), в 2015–2016 гг. вклад диспансеризации в активную выявляемость РШМ оказался невысоким, что требует анализа качества исследований, оснащенности лабораторий, уровня подготовки специалистов и пересмотра модели скрининга в сторону первичного ВПЧ-теста [20]. Модель первичного ВПЧ-теста оценена с точки зрения клинической и экономической эффективности и уже принята за основу цервикального скрининга в некоторых странах в том числе Австралии, Новой Зеландии, США, Нидерландах, Англии, Шотландии, Уэльсе [21–23].

Одним из аргументов против ВПЧ-теста в первичном скрининге является его высокая чувствительность, позволяющая выявлять все случаи инфицирования, включая большое количество случаев NILM и LSIL. В этой связи перспективным является определение не только наличия ВПЧ онкогенных типов, но и учет главных кофакторов прогрессии от инфекции к интраэпителиальной неоплазии и раку, таких как концентрация ДНК вируса и тип ВПЧ [24–26]. За рубежом представлены и валидированы лишь полуколичественные тесты, в Российской Федерации применяются высокотехнологические количественные методики, позволяющие оценивать точную концентрацию ДНК вируса с учетом качества взятия биологического материала. Принимая во внимание наличие тенденции к увеличению концентрации ДНК ВПЧ онкогенных типов с возрастанием степени интраэпителиального ВПЧ-ассоциированного поражения, использование

границы клинической значимости $3,0 \text{ Ig копий}/10^5$ клеток человека в нашем исследовании позволило с высокой чувствительностью выявить этиологический агент во всех (100%) случаях HSIL и 98,61% LSIL, а также отсортировать 22,75% случаев ВПЧ-положительных NILM. Дальнейшим повышением порога клинической значимости до $4,0 \text{ Ig копий}/10^5$ клеток человека удастся отсеять еще 24,70% бессимптомных случаев инфицирования ВПЧ, что в сумме составит 47,45% от всех ВПЧ-положительных ко-тестов с NILM. При таком пороговом значении 11,11% случаев LSIL будет отсортировано из дальнейшего наблюдения. К наличию типов ВПЧ 16, 31, а также ВПЧ 33, 45, 52, 58 в заключении ВПЧ-теста следует относиться настороженно вследствие выявленного большого риска их персистенции. Известный своим агрессивным потенциалом ВПЧ 18 типа, выявление которого, наравне с ВПЧ 16 типа, требует направления женщины на проведение кольпоскопии [8], в нашей работе встречался редко: в 1,12% среди впервые обследованных женщин. ВПЧ 18 типа был выявлен как среди образцов с отсутствием изменений при цитологическом исследовании, так и среди образцов с LSIL. Однако, вследствие малого количества случаев, установить его повышенную агрессивность в рамках представляемого исследования не удалось. Таким образом, установление адекватного порога клинической значимости количества ДНК ВПЧ при проведении ВПЧ-тестирования современными высокотехнологичными методиками и канцерогенного потенциала отдельных типов ВПЧ является важнейшей задачей, требующей углубленного исследования случаев онкологической патологии шейки матки среди женщин Российской Федерации.

Однако стоит отметить, что применение удовлетворяющего современным требованиям ВПЧ-теста – не единственный залог успешного скрининга. Новейшие выпуски руководств касаются также изменения возраста начала проведения ВПЧ-тестирования. За последние годы в Российской Федерации, наблюдается тенденция к «омоложению» случаев РШМ (максимальный удельный вес заболевания приходится на возраст 30–34 года) [27] и соответственно предшествующие ему стадии предрака приходятся на более молодой возраст. Более того, по данным 2020 г., у российских женщин возрастной группы 25–29 лет РШМ занимает второе место (16,67%) в структуре женской смертности от онкологических заболеваний, уступая лишь раку лимфатической и кроветворной ткани [27], что является свидетельством неэффективной диагностики на ранних стадиях заболевания. В нашем исследовании 4/6 случаев HSIL выявлены у женщин моложе 30 лет. В связи со схожими тенденциями повышения частоты заболевания предраком и РШМ среди молодых женщин до 30 лет в ряде стран, в том числе Австралии, Новой Зеландии, США, рекомендуется снижение возраста начала скрининга с использованием

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

первичного ВПЧ-теста с 30 до 25 лет. В этой связи, представляется важным рассмотрение экономической эффективности при снижении возраста начала скрининга с использованием ВПЧ-теста для женщин Российской Федерации.

Заключение

Полученные нами результаты проведенного ретроспективного исследования отражают распространенность ВПЧ онкогенных типов среди женщин, проживающих в Московском регионе (14,87%; 95% ДИ: 12,86–17,13%). Среди изучаемых ВПЧ 14 онкогенных типов наиболее часто выявлялись: 16 (16,98%), 31 (14,47%), 52 (13,21%), наибольший относительный риск персистенции наблюдался для 33, 58, 45, 52 ($p < 0,05$). Использование ВПЧ-теста продемонстрировало эффективность определения женщин из группы риска наличия патологии шейки матки, явилось эффективным инструментом стратифицирования сомнительных результатов цитологического исследования, позволило не допустить диагностических ошибок и лечебных промедлений. Полученные

данные свидетельствуют о целесообразности применения ВПЧ-теста при скрининге на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных возрастных групп женского населения с учетом преимуществ типирования и количественного определения ДНК ВПЧ, а также о необходимости рассмотрения вопроса снижения рекомендуемого возраста начала проведения ВПЧ-тестирования.

Особенности исследования

Сильные стороны: проведение ко-тестирования всем женщинам, включенным в исследование, независимо от возраста, типирование и количественное определение выявленных ДНК ВПЧ.

Ограничения исследования: возможность у врача-клинического цитолога ознакомления с результатами ВПЧ-тестирования перед внесением заключения цитологического исследования.

Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания № 141-00094-21-00, номер государственного учета НИОКТР АААА-А21-121011990055-2.

Литература

- World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization. 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Ссылка активна на 23 мая 2023
- Spayne J., Hesketh T. Estimate of global human papillomavirus vaccination coverage: analysis of country-level indicators. *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, № 9. e052016
- Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R., Goldstein A.T. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex. Med. Rev.* 2020. Vol. 8, № 1. P. 28–37
- Arbyn M., Anttila A., Jordan J., et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition—summary document. *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, № 3. P. 448–458
- Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R., et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin.* 2020. Vol. 70, № 5. P. 321–346
- Hall M.T., Simms K.T., Lew J.B., et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019. Vol. 4, № 1. e19–e27
- Национальный проект «Здоровье», Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». 2019. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohraneniya/onko>. Ссылка активна на 23 мая 2023.
- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/gesotend/597_1. Ссылка активна на 23 мая 2023.
- Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики. Методическое пособие. ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии». 2012. Доступно на: https://interlabservice.ru/consulting/adv/files/transporting_store.pdf. Ссылка активна на 23 мая 2023.
- Домонова Э. А., Попова А. А., Кулешова О. Б. и др., Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона. Свидетельство о регистрации базы данных №2022621655. 07.07.2022.
- Роговская С. И., Михеева И. В., Шупулина О. Ю. и др. Распространенность папилломавирусной инфекции в России (обзор литературы). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012. № 1 (62). С. 25–33.
- Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 202, № 12. P. 1789–1799
- Зыкова Т. А., Неродо Г. А., Богомолова О. А. и др. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями. *Медицинский вестник Юга России*. 2018. Т. 9, № 1. С. 42–50.
- Чимитдоржиева Т. Н., Шамаев А. М., Ахматханов Х. У. и др. Распространенность вируса папилломы человека высокого онкогенного риска среди женского населения Республики Бурятия. *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17, № 15. С. 10–14.
- Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008. Vol. 26 Suppl. 10. K1–K16
- Huh W.K., Joura E.A., Giuliano A.R., et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017. Vol. 390, № 10108. P. 2143–2159
- Ronco G., Dillner J., Elfstrom K.M., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014. Vol. 383, № 10108. P. 2143–2159.
- Cuzick J., Clavel C., Petry K.U., et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 119, № 5. P. 1095–1101.
- Nanda K., McCrory D.C., Myers E.R., et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132, № 10. P. 810–819.
- Каприн А. Д., Александрова Л. М., Старинский В. В. и др. Диспансеризация определенных групп взрослого населения России как инструмент раннего выявления злокачественных новообразований (итоги 2015–2016 гг.). *Профилактическая медицина*. 2018. Т. 21, № 4. С. 13–19.
- Kim J.J., Wright T.C., Goldie S.J. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97, № 12. P. 888–895.
- Kim J.J., Campos N.G., Sy S., et al. Inefficiencies and High-Value Improvements in U.S. Cervical Cancer Screening Practice: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol. 163, № 8. P. 589–597.
- Burger E.A., Ortendahl J.D., Sy S., et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br. J. Cancer*. 2012. Vol. 106, № 9. P. 1571–1578.
- de Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 47. P. 2–13.
- Adcock R., Cuzick J., Hunt W.C., et al.; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019. Vol. 28, № 11. P. 1816–1824.
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., ред. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. Доступно на: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Ссылка активна на 23 мая 2023.
- Adcock R., Cuzick J., Hunt W.C., Wheeler C.M.; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019;28(11):1816–1824. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0239
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., ред. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. (In Russ).

References

1. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Accessed: 23 May 2023.
2. Spayne J, Hesketh T. Estimate of global human papillomavirus vaccination coverage: analysis of country-level indicators. *BMJ Open*. 2021;11(9):e052016. Published 2021 Sep 2. doi:10.1136/bmjopen-2021-052016
3. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AT, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*. 2020;8(1):28–37. doi:10.1016/j.sxmr.2019.09.005
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition—summary document. *Ann Oncol*. 2010;21(3):448–458. doi:10.1093/annonc/mdp471
5. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321–346. doi:10.3322/caac.21628
6. Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019;4(1):e19–e27. doi:10.1016/S2468-2667(18)30183-X
7. Natsionalnij proekt «Zdravoohraneniye», Federalnij proekt «Borba s onkologicheskimi zabolevanijami». Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoy Federatsii Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohraneniye/onko>. Accessed: 23 May 2023. (In Russ).
8. Tserikalnaja intraepitelialnaja neoplasia, erosiya i ektropion shejki matki. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoy Federatsii 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1. Accessed: 23 May 2023. (In Russ).
9. Vzatiye, transportirovka, hraneniye klinicheskogo materiala dlja PCR-djagnostiki. Metodicheskoje posobie. Tsentralnij nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii 2012. Available at: https://interlabservice.ru/consulting/adv/files/transpoting_store.pdf. Accessed: 23 May 2023. (In Russ).
10. Domonova E.A., Popova A.A., Kuleshova O.B., et al. Rasprostranennost virusa papillomi cheloveka razlichnogo kantserogennogo riska sredi naselenija Moskovskogo regiona. Svidetel'stvo o registratsii bazi danih №2022621655. 07.07.2022. (In Russ).
11. Rogovskaya S.I., Mikhheeva I.V., Shipulina O.Yu. Prevalence of human papillomavirus in Russia (Review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;1(62):25–33 (In Russ).
12. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–1799. doi:10.1086/657321
13. Zykova T.A., Nerodo G.A., Bogomolova O.A., et al. Prevalence, viral load and types diversity of high-risk HPV in patients with inflammatory and tumor diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(1):42–50. doi:10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50 (In Russ).
14. Chimidtordzhijeva T.N., Shmatkova A.M., Akhmatkhanov Kh.U., et al. Prevalence HPV High Carcinogenic risk among the women population of the Republic of Buryatia. *Efektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(15):10–14. doi:10.33978/2307-3586-2021-17-15-10-14 (In Russ).
15. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K1–K16. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.064
16. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143–2159. doi:10.1016/S0140-6736(17)31821-4
17. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [published correction appears in *Lancet*. 2015 Oct 10;386(10002):1446]. *Lancet*. 2014;383(9916):524–532. doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7
18. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095–1101. doi:10.1002/ijc.21955
19. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810–819. doi:10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009
20. Kaprin AD, Aleksandrova LM, Starinskij VV, et al. Medical prophylactic examination of certain adult population groups from Russia as a tool for the early detection of malignant neoplasms (the 2015–2016 results). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(4):13–19 (In Russ). doi:10.17116/profmed201821413
21. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):888–895. doi:10.1093/jnci/dji162
22. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer*. 2012;106(9):1571–1578. doi:10.1038/bjc.2012.94
23. Kim JJ, Campos NG, Sy S, et al. Inefficiencies and High-Value Improvements in U.S. Cervical Cancer Screening Practice: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(8):589–597. doi:10.7326/M15-0420
24. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2–13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
25. Dong B, Sun P, Ruan G, et al. Type-specific high-risk human papillomavirus viral load as a viable triage indicator for high grade squamous intraepithelial lesion: a nested case-control study // *Cancer Manag. Res.* 2018. Vol 10. P4839-4851
26. Dong B, Sun P, Ruan G, et al. Type-specific high-risk human papillomavirus viral load as a viable triage indicator for high-grade squamous intraepithelial lesion: a nested case-control study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4839–4851. Published 2018 Oct 23. doi:10.2147/CMAR.S179724
27. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM, New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(11):1816–1824. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0239
28. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO, editors. *Zlokhachestvennije novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost i smertnost)*. Moscow: MNI/O im P.A. Gertseny – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. (In Russ).

Об авторах

- **Ольга Борисовна Кулешова** – научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, kuleshova.o@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7338-9825.
- **Эльвира Алексеевна Домонова** – к. б. н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, elvira.domonova@pcr.ms. ORCID: 0000-0001-8262-3938.
- **Татьяна Николаевна Романюк** – биолог, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, tatiana.romaniuk@pcr.ms. ORCID: 0009-0006-1952-907X.
- **Андрей Николаевич Герасимов** – д. ф.-м. н., профессор, ведущий научный сотрудник научной группы математического моделирования и эпидемиологического прогнозирования ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46, gerasimov.a@cmd.su. ORCID: 0000-0003-4549-7172.
- **Евгений Михайлович Воронин** – к. м. н., руководитель научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (915) 492-01-84, emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, Новогиреевская ул., 3а. +7 (495) 672-10-69, akimkin@pcr.ms. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 26.05.2023. Принята к печати: 23.08.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga B. Kuleshova** – scientific researcher in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, kuleshova.o@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7338-9825.
- **Elvira A. Domonova** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the scientific group for the development of new methods for diagnosis of opportunistic and human papillomavirus infections in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, elvira.domonova@pcr.ms. ORCID: 0000-0001-8262-3938.
- **Tatiana N. Romanuk** – biologist in Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, tatiana.romaniuk@pcr.ms. ORCID: 0009-0006-1952-907X.
- **Andrey N. Gerasimov** – Dr. Sci. (Phys.-m.), Professor, leading scientific researcher in Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46, gerasimov.a@cmd.su. ORCID: 0000-0003-4549-7172.
- **Evgeny M. Voronin** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (915) 492-01-84, emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-10-69, akimkin@pcr.ms. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Received: 26.05.2023. Accepted: 23.08.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Разработка набора реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией

О. Н. Жигалева¹, С. Г. Марданлы^{1,2}, Т. Ю. Гашенко^{1,2}, И. И. Ермолаев^{*1,2}

¹ ЗАО «ЭКОлаб», г. Электрогорск

² ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», г. Орехово-Зуево

Резюме

Актуальность. Гепатит В (ГВ) является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций, поражающих людей во всем мире. ГВ может привести к хроническому гепатиту, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. В настоящее время 3% населения мира инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ) и подвержены риску развития опасных для жизни заболеваний печени. На сегодняшний день в лабораторной диагностике обнаружения ВГВ используют иммунологические и молекулярно-биологические методы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на сегодняшний день является высокочувствительным методом для обнаружения и количественной оценки содержания вируса гепатита В в организме человека. Количественное определение ДНК ВГВ необходимо для мониторинга эффективности противовирусного лечения инфекции. **Цель.** Разработать набор ПЦР в режиме реального времени для количественного определения ДНК ВГВ. **Материалы и методы.** В разработке использовано 200 образцов плазмы и сыворотки крови с положительным и отрицательным результатом на ВГВ. Сравнение разрабатываемого набора проводилось с использованием других коммерческих зарегистрированных на территории России наборов по диагностике вируса гепатита В. Дополнительно произведен анализ нуклеотидных последовательностей всех существующих генотипов вируса для подбора праймеров по системе GeneBank. **Результаты и обсуждение.** Анализ результатов диагностической чувствительности разрабатываемого набора составляет 100%, специфичность – 100%. Разработанные праймеры были специфично подобраны в области гена POL. Набор способен выявлять все виды генотипов вируса. **Выводы.** Разработанный набор реагентов позволяет проводить выявление вируса гепатита В и определять его количество в течение 70 мин. Помимо большого количества генотипов и субгенотипов, вирус характеризуется мутационными изменениями в геноме, что затрудняет его диагностику и, как следствие, проведение адекватной лекарственной терапии. В разработке были учтены консервативные области генома вируса для подбора праймеров и зондов, полученные последовательности применимы ко всем генотипам ВГВ. Набор реагентов разработан для мониторинга ВГВ-инфицированных пациентов и вирусной нагрузки во время проводимого лечения.

Ключевые слова: вирус гепатита В (ВГВ), полимеразная цепная реакция, положительный контрольный образец, внутренний контрольный образец, праймеры, аналитическая специфичность, диагностическая чувствительность/специфичность
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Жигалева О. Н., Марданлы С. Г., Гашенко Т. Ю. и др. Разработка набора реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):86-94. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-86-94>

Development of a Reagent Kit for the Quantitative Determination of Hepatitis B Virus (HBV) DNA in Clinical Material by PCR with Hybridization-Fluorescence Detection

ON Zhigaleva¹, SG Mardanly^{1,2}, TYu Gashenko^{1,2}, II Ermolaev^{*1,2}

¹ CJSC «EKOlabor», Russia

² GGTU, Russia

Abstract

Relevance. Hepatitis B virus (HBV) is one of the most common viral infections affecting people worldwide and can lead to chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Currently 3% of the world's population are infected with hepatitis B virus and are at risk of developing life-threatening liver disease. Immunological and molecular biological methods of detection of HBV are currently used in laboratory diagnostics. The polymerase chain reaction (PCR) is currently the most sensitive method for the detection and quantification of HBV. HBV DNA quantification is widely used to monitor the antiviral treatment of HBV infection. **Aim.** To develop

* Для переписки: Ермолаев Илья Игоревич, лаборант научно-производственного отделения ПЦР, ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Россия, Московская область, г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1. +7 (901) 595-13-82, ilermolaev962@gmail.com. ©Жигалева О. Н. и др.

**For correspondence: Ermolaev Ilya I., laboratory assistant of research and production department PCR, CJSC «EKOlabor», 1 St. Budyonnogo, Hse., Elektrogor'sk, Moscow Region, 142530, Russia. +7 (901) 595-13-82, ilermolaev962@gmail.com. ©Zhigaleva ON, et al.

a real-time PCR kit for the quantification of HBV DNA. **Materials and methods.** A total of 200 plasma and serum samples positive and negative for HBV were used in the development. The performance of the developed kit was compared with the use of other commercially registered HBV diagnostic kits in Russia. Additionally, the nucleotide sequences of all existing virus genotypes analysed for the selection of primers using GeneBank system. **Results and discussion.** Comparison analysis of the results of quantitative determination by real-time PCR in 200 clinical serum and blood plasma samples showed that the diagnostic sensitivity of the developed kit was 100% and specificity 100%. The primers developed specific to the POL gene region. The kit is capable of detecting all types of virus genotypes. **Conclusions.** The developed reagent kit allows detection of hepatitis B virus and determination of its quantity within 70 minutes. In addition to a large number of genotypes and subgenotypes, the virus is characterized by mutational changes in the genome, which complicates its diagnosis and, as a consequence, the ongoing therapy with drugs. Conservative regions for primer and probe selection taken into account in the development, and the sequencing results obtained are applicable to all HBV genotypes. The reagent kit is designed to monitor HBV infected patients and will allow the analysis of different HBV viral loads.

Keywords: hepatitis B virus (HBV), polymerase chain reaction, positive control sample, internal control sample, primers, analytical specificity, diagnostic sensitivity/specificity.

No conflict of interest to declare.

For citation: Zhigaleva ON, Mardanly SG, Gashenko TYu, et al. Development of a reagent kit for the quantitative determination of Hepatitis B Virus DNA in clinical material by PCR with hybridization-fluorescence detection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):86-94 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-86-94>

Введение

Гепатит В – вирусное заболевание, вызываемое возбудителем с выраженными гепатотропными свойствами – вирус гепатита В (ВГВ, HBV) из семейства гепаднавирусов. ВГВ является основной причиной развития острого гепатита и хронической вирусной инфекции и считается одним из самых распространенных в мире. По оценке Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. от последствий хронического гепатита В умерло 887 000 человек [1].

Вирус гепатита В представляет собой небольшой ДНК-содержащий вирус семейства *Hepadnaviridae* [2,3]. Внешняя липидная оболочка вируса содержит три поверхностных антигена: большой (L), средний (M) и малый (S), которые покрывают вирусный капсид, так называемую частицу Дейна. Нуклеокапсид образован 240 вирусными капсидными белками диаметром 27 нм, имеет икосаэдрическую структуру и содержит геном ВГВ длиной 3,2 килобазы (кб) в виде релаксированной кольцевой ДНК (кДНК) и частично двуцепочечной молекулы циркулярной ДНК (ркДНК) [4–6]. Некоторые клеточные белки, включая протеинкиназы, также упакованы в структуру нуклеокапсида [7,8]. Одной из уникальных характеристик генома ВГВ является асимметричная структура двух цепей. Отрицательная цепь длиннее положительной на 1/3. Длинная минус-цепь связана с ДНК-полимеразой, которая достраивает плюс-цепь до полноценной структуры. Вирусный геном содержит перекрывающиеся и открытые рамки считывания (ORF) для генов S, С, Р и Х, кодирующих четыре различных белка. PreS1/PreS2 и S ген (кодирует 3 оболочечных белка, а именно L-, M- и S), ген Precore/core (кодирует нуклеокапсидный белок; HBcAg и неструктурно секретируемого белка; HBeAg), ген полимеразы (обратная транскриптаза, РНКазы Н и терминальные белковые домены), ген Х (кодирует малый регуляторный Х-белок) [9,10]. В дополнение к инфекционной вирусной частице

(то есть ДНК-содержащему вириону или полному вириону) инфицированные гепатоциты также продуцируют пустые вирионы, состоящие из поверхностных антигенов и капсида. Родственные вирусы были обнаружены у сурков, сусликов, древесных белок, пекинских уток и цапель. Филогенетический анализ на основе сравнения последовательностей ВГВ цепей геномов позволил выделить десять генетических групп, обозначенных латинскими буквами от А до J [11]. Каждый генотип имеет свое географическое распространение [12].

Для подтверждения инфицирования ВГВ и уточнения периода заболевания определяют антигены вируса, антитела к ним и ДНК вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и качественно или количественно определяет ДНК вируса. Благодаря качественному методу подтверждается присутствие вируса ВГВ в организме и его активное размножение. Количественное определение вирусной нагрузки позволяет оценить интенсивность развития болезни, эффективность проводимой терапии, выявить развитие устойчивости к противовирусным препаратам.

Цель исследования – разработка набора реагентов для количественного определения ДНК вируса ВГВ методом ПЦР в реальном времени.

Материалы и методы

При разработке набора было использовано 200 образцов сыворотки и плазмы крови, полученных от пациентов, инфицированных ВГВ. Образцы были предоставлены ООО «Независимая лаборатория «Инвитро»» (Москва). Образцы плазмы и сыворотки крови от пациентов хранились при температуре –20 °С. Все образцы, полученные для лабораторного исследования, считаются потенциально инфицированными и при работе с ними учитывались требования СанПин 3.3686-21,

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

СанПиН 2.1.3684-21 и методические указания МУ 1.3.2569-09.

Для разработки набора были использованы следующие реагенты:

- Буфер ПЦР – 100 mM Трис-HCl, pH 8,5, 100 mM KCl, 0,4 mM каждого нуклеозидтрифосфата, 10 mM MgCl₂, 0,1 ед. акт./мкл HS-Taq ДНК полимеразы, 0,025% Tween 20, стабилизаторы Taq ДНК-полимеразы, 50 ед. ревертазы.
- Смесь генспецифичных олигонуклеотидных праймеров, 25 пмоль/мкл, в деионизированной воде (ЗАО «ЭКОлаб», Россия).
- Внутренний контрольный образец (ВКО) – олигонуклеотид модифицированный в деионизированной воде (ЗАО «ЭКОлаб», Россия).

ДНК ВГВ была выделена из образцов сыворотки и плазмы крови с использованием коммерческого набора «КовидЭК Экстракт» по инструкции производителя (РУ № РЗН 2022/18013 от 17.08.2022, ЗАО «ЭКОлаб», Россия) [13].

Праймеры для ПЦР были разработаны на основе выравнивания полных геномов ВГВ из GeneBank. В разработке праймеров и зондов Taqman были проанализированы генотип-специфические нуклеотидные последовательности, консервативные в каждом из десяти генотипов ВГВ с помощью программы VectorNTI Suite 9.0.0 (AlignX). Анализ проводился с использованием биотехнологических программ с последующим выравниванием вручную. Выбранные последовательности праймеров были дополнительно проанализированы с помощью программы Oligo Calc (калькулятор свойств олигонуклеотидов, позволяющий получить пары праймеров с одинаковой температурой плавления). Специфичность выбранных олигонуклеотидов была изучена с помощью компьютерной программы BLAST online [14].

Аmplification, детекцию и обработку результатов проводили с помощью амплификатора Bio-Rad CFX 96, ФСЗ 2008/03399, производитель «Био-Рад Лабораториз, Инк.» (США).

Оценка аналитической надежности с определением специфичности и чувствительности проведена согласно ГОСТ Р 53079.1-2008 и ГОСТ Р 53022.2-2008.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ Пирсона с вероятностной оценкой статистической зависимости 0,95.

Результаты и обсуждение

Разработан набор реагентов «ГепаЭК В-q» для количественного определения ДНК вируса гепатита В в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией. Условия проведения ПЦР подобраны экспериментально.

Определение уровня концентрации ДНК ВГВ необходимо проводить еще до начала приема

терапевтических препаратов. Чувствительность обнаружения ДНК ВГВ существенно зависит от количества взятого для анализа образца. При разработке набора образцы плазмы крови и сыворотки крови в объеме, соответствующем 250 мкл, помещались в чистые эппендорфы, в дальнейшем проводился этап выделения.

Метод исследования состоит из нескольких этапов: выделение ДНК ВГВ и ПЦР-амплификации с одновременной детекцией результата в режиме «реального времени».

Принцип метода основан на экстракции ДНК из плазмы крови совместно с внутренним контрольным образцом (ВКО), проведении амплификации ДНК с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, заключающейся в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройкой Taq-полимеразой полинуклеотидных цепей с этих праймеров. В реакционную смесь для амплификации введены ДНК-зонды, каждый из которых содержит флуоресцентную метку и гаситель флуоресценции. При образовании специфичного продукта амплификации ДНК-зонд разрушается, действие гасителя на флуоресцентную метку прекращается, что ведет к возрастанию уровня флуоресценции. Количество разрушенных зондов (следовательно и уровень флуоресценции) увеличивается пропорционально количеству образовавшихся специфических ампликонов и измеряется на каждом цикле амплификации [15].

Праймеры и последовательность зондов была выбрана для гена (POL) ВГВ после анализа нуклеотидных последовательностей в базе данных GenBank на различные гены ВГВ. Праймеры были разработаны после определения условий реакции, таких как процент гуанина и цитозина (GC%), температура плавления (T_m), длина праймера и их взаимосвязи между собой. Последовательность праймеров на ген ВГВ и ген β-глобулина человека приведена в таблице 1.

Реакционная смесь (Master-Mix) была приготовлена путем смешивания в эппендорфе объемом 1,5–2 мл следующих реактивов по формуле:

$$10 \cdot (N+1) \text{ мкл реакционной смеси} + \\ 10 \cdot (N+1) \text{ мкл олигонуклеотидов,}$$

где N – общее количество реакций амплификации с учетом контрольных образцов.

Допускается округление значений в большую сторону.

Эффективность пробоподготовки оценивалась путем внесения в каждую пробу 10 мкл ВКО, который проходил все этапы выделения вместе с образцом.

Далее приготовленный «Master-Mix» путем 5-кратного переворачивания осаждался кратковременным центрифугированием и вносился по 20 мкл

Таблица 1. Последовательности праймеров
Table 1. Primer sequences

| Мишень Target | Ген Gene | Последовательность (5'–3') Sequence (5'–3') | Ориентация праймера Primer orientation | Длина Length | ГЦ-состав (гуанин- цитозинный состав), % GC-content (guanine-cytosine content), % |
|---------------------|--------------------------|---|--|-----------------|---|
| ВГВ | POL | CTCGCAGAGATT- GACGTGATGT | Прямой Forward | 22 | 50 |
| | | GATCCTATGAAT- CCTGATGTTG | Обратный Reverse | 22 | 40,9 |
| | | TCGTCTAAC- AGTCAGT | Флуоресцирующий зонд Fluorescent probe | 16 | 43,75 |
| <i>Homo sapiens</i> | β-глобулин β-globulin | ACTGAGTGCG- TCATCAG | Прямой Forward | 17 | 52,94 |
| | | CTGATTGTCAC- GTACACTGTAGC | Обратный Reverse | 23 | 47,82 |
| | | TGCACCACCAT- GTCAGATC | Флуоресцирующий зонд Fluorescent probe | 19 | 52,63 |

в пробирки (допускается использование луночного планшета) для проведения ПЦР. Использовался наконечник с фильтром (PCR clean), с помощью которого в подготовленные пробирки добавлялось по 15 мкл ДНК исследуемых образцов.

Программа проведения амплификации адаптирована и является единой для амплификаторов планшетного и роторного типов, приведена в таблице 2.

Результаты детекции стандартов ПКО, ПКО2 и ВКО, используемых для количественного анализа, показаны на рис. 1, 2, где на рис. 1. по оси ординат обозначен уровень флуоресценции (RFU), по оси абсцисс – количество циклов. На рис. 2 показаны кривые стандартов и ВКО, где по оси ординат обозначена средняя концентрация в дублях (Cq), по оси абсцисс значение логарифма концентрации (Log Starting Quantity).

Результаты количественного обнаружения ВГВ и ВКО показаны на рис. 3, где по оси ординат обозначен уровень флуоресценции (RFU), по оси абсцисс – количество циклов.

Стандартная кривая на рис. 1 состоит из 2 стандартов с разной вирусной нагрузкой. Значения

ПКО, ПКО2 и ВКО используются для количественного расчета содержания ДНК ВГВ. Концентрация стандарта ПКО составляет 10⁶ МЕ/мл, для ПКО2 – 10³ МЕ/мл.

По каналу, соответствующему флуорофору FAM/Green, детектируется продукт амплификации ВКО, который позволяет контролировать выполнение процедуры исследования для каждого образца. По каналу, соответствующему флуорофору HEX/VIC/Yellow, детектируется продукт амплификации ДНК ВГВ. Положительные контрольные образцы ПКО и ПКО2 детектируются по двум каналам: FAM/Green (ВКО) и HEX/VIC/Yellow (ВГВ).

Для интерпретации результатов на графиках выбиралась логарифмическая шкала и визуально контролировалось пересечение пороговой линии в линейной части роста кривой амплификации. Пороговая линия перемещалась вручную до необходимого уровня при ее пересечении с кривой амплификации не в линейном участке.

ПЦР-исследование валидно, контрольные точки анализа соответствуют значениям, приведенным в таблице 3.

Таблица 2. Программа амплификации
Table 2. Amplification program

| Этап Step | Температура Temperature | Время Time | Число повторов Cycles |
|--------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1 | 95 °C | 3 минуты 3 minutes | 1 |
| 2 | 95 °C | 15 секунд 15 seconds | 40 |
| 3 | 59 °C | 60 секунд 60 seconds | |

Рисунок 1. Результаты детекции ПКО, ПКО2 + ВКО. Ромбовидные кривые – выявление ПКО, кривые с крестом – выявление ПКО2, прямые кривые – выявление ВКО

Figure 1. Results of detection PCS, PCS2 + ICS. Diamond curves – PCS detection, curves with a cross - PCS2 detection, straight curves – ICS detection

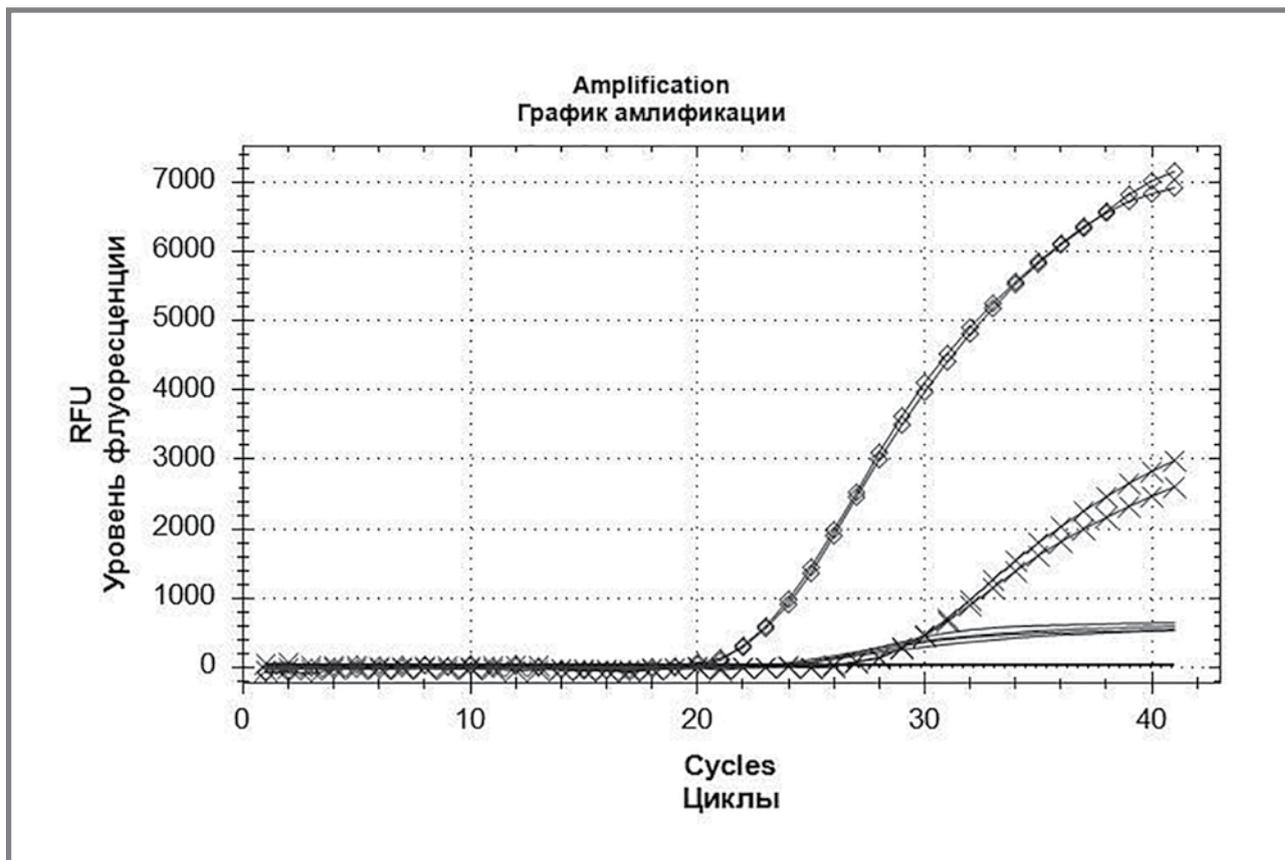


Рисунок 2. Кривая стандартов ПКО, ПКО2 и ВКО. 1 – ПКО, 2 – ПКО2, 3 – ВКО

Figure 2. The curve of the standards of PCS, PCS2 and ICS. 1 – PCS, 2 – PCS2, 3 – ICS

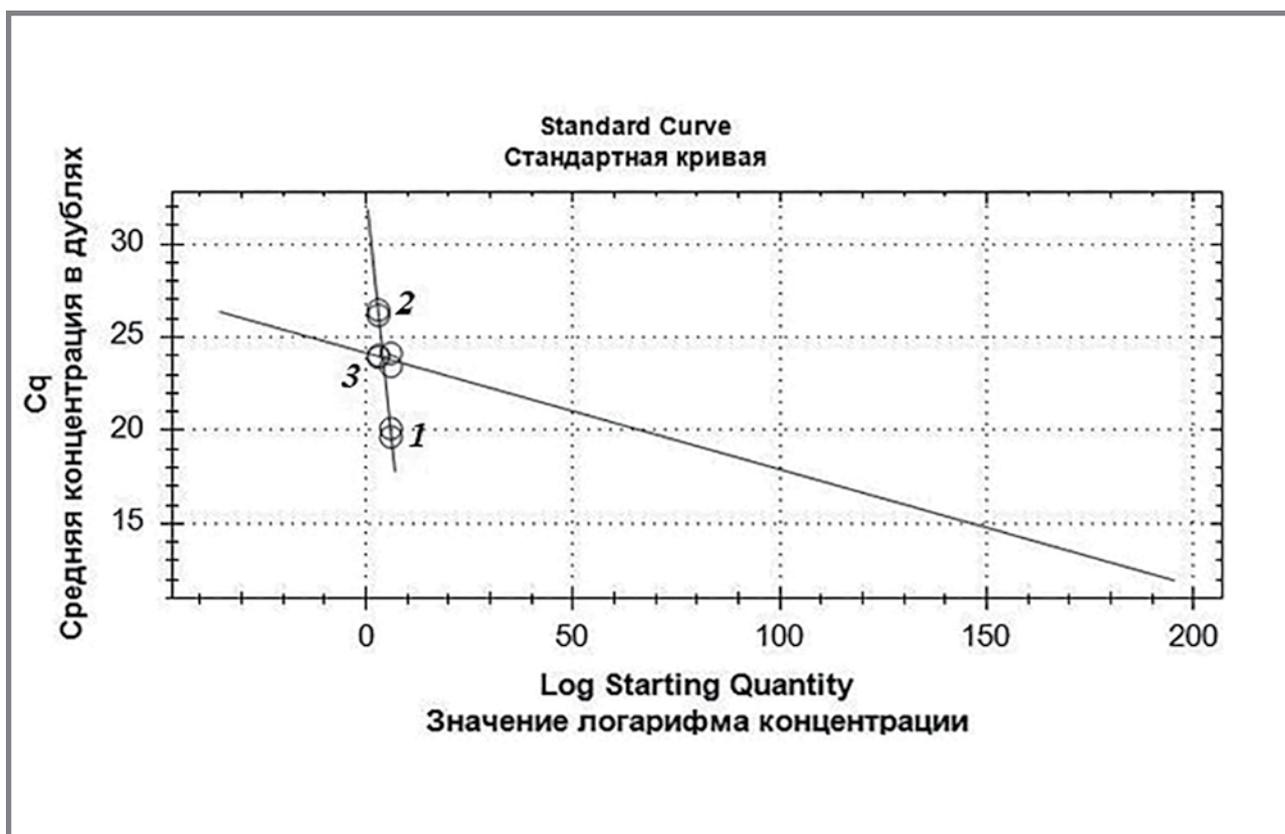


Рисунок 3. Результаты детекции ВГВ + ВКО. Кривые с кружком - выявляемый ВГВ, прямые линии – выявление ВКО

Figure 3. Results of detection HBV + ICS. Curves with a circle – HBV detection, straight lines are ICS detection

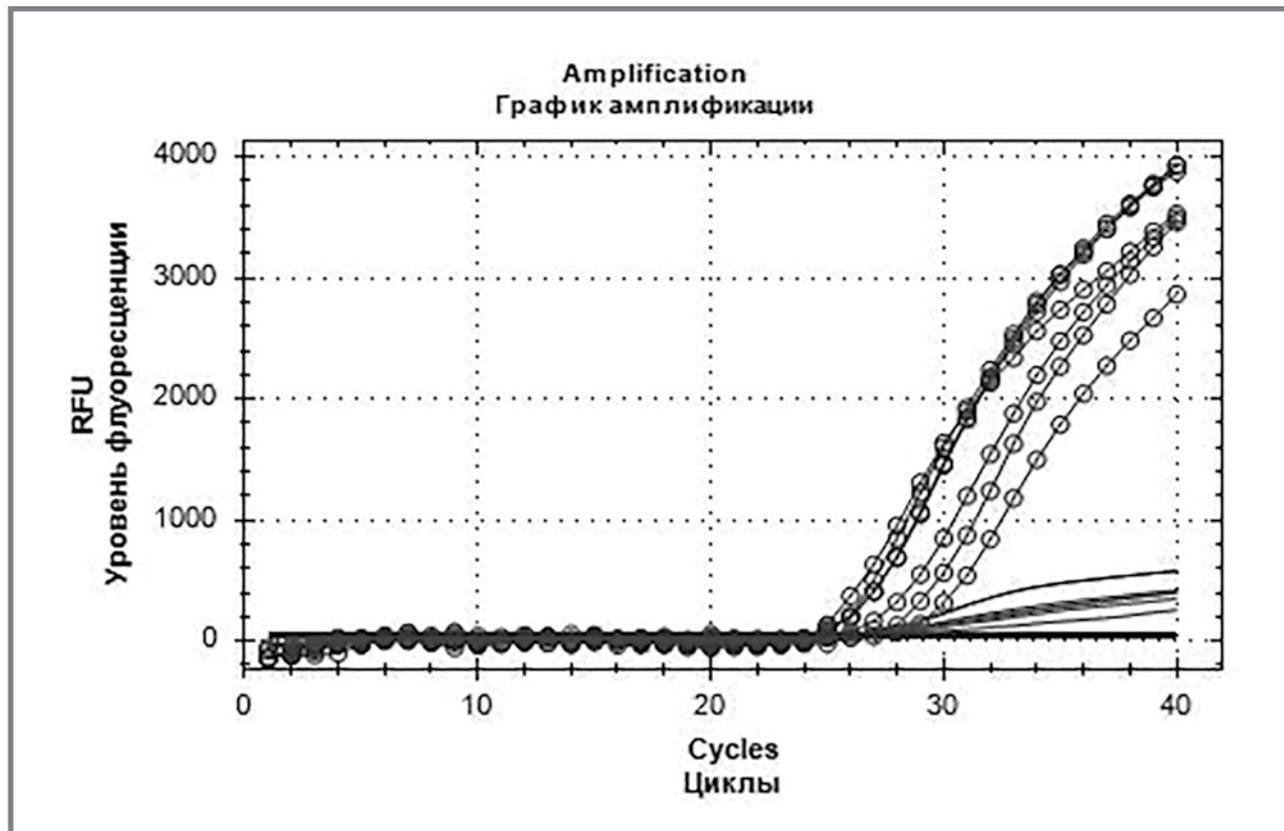


Таблица 3. Оценка результатов анализа контрольных точек
Table 3. Evaluating the results of a benchmark analysis

| Контрольная точка Control point | Контролируемый этап анализа Controlled analysis phase | Значение «Ct» по каналу FAM/Green Ct value by channel FAM/Green | Значение «Ct» по каналу HEX/Yellow Ct value by channel HEX/Yellow |
|--|--|--|--|
| ОКО (отрицательный контрольный образец) NCS (negative control sample) | ПЦР PCR | Не детектируется Not detected | Не детектируется Not detected |
| ПКО (положительный контрольный образец), ПКО2 (положительный контрольный образец 2) PCS (positive control sample), PCS2 (positive control sample 2) | ПЦР PCR | ≤ 35 | ≤ 35 |
| ОКЭ (отрицательный контроль экстракции) NCE (negative extraction control) | ПЦР PCR | Не детектируется Not detected | Не детектируется Not detected |

Количественный учет концентрации ДНК ВГВ проводился в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения (ПО), разработанного на основе Microsoft Excel.

Определение характеристик набора

Предел обнаружения ДНК вируса гепатита В человека с использованием «КОЧ ГепаВ-q» составил 5 МЕ/мл в реакции ПЦР.

Аналитическая специфичность набора реагентов была проверена на образцах, в которых не было ДНК ВГВ, но содержались НК вирусов гепатита С, А, цитомегаловируса, вирусов Эпштейна-Барр, ветряной оспы, вируса герпеса человека 6 типа и ДНК человека, неспецифических реакций выявлено не было. Результат по данному показателю достигал 100%.

Диагностическая чувствительность выявления, проверенная на 100 положительных образцах,

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

составляет 100%. Диагностическая специфичность выявления, проверенная на 100 отрицательных образцах, составила 100% [16].

Определение коэффициента вариации в 10 повторках проводилось путем тестирования искусственного специфического фрагмента ДНК ВГВ, внесенного в отрицательные образцы клинического материала, не содержащего ДНК вирус гепатита В.

Значение коэффициента вариации (К.В.), в процентах, рассчитывалось по формуле:

$$K.B. = \frac{100}{\bar{C}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (C_i - \bar{C})^2}{n-1}}$$

где: \bar{C} – средняя арифметическая величина концентрации ДНК гепатита В в МЕ/мл;
 C_i – концентрация ДНК гепатита В для каждого отдельного определения в МЕ/мл;
 n – число определений.

Значение коэффициента вариации не превышало 6%.

Разброс результатов (P_1, P_2, P_3) при параллельных определениях одного образца в процентах, рассчитывается по формуле:

$$P_1 = \frac{\bar{C}_1 - \bar{C}_2}{\bar{C}_1} \times 100 \text{ – для наборов № 1 – № 2;}$$

$$P_2 = \frac{\bar{C}_2 - \bar{C}_3}{\bar{C}_2} \times 100 \text{ – для наборов № 2 – № 3;}$$

$$P_3 = \frac{\bar{C}_3 - \bar{C}_1}{\bar{C}_3} \times 100 \text{ – для наборов № 1 – № 3.}$$

где \bar{C}_1, \bar{C}_2 и \bar{C}_3 , – средние арифметические величины концентрации ДНК гепатита В (МЕ/мл), полученные при использовании наборов № 1–3 соответственно.

Для удобства использования в лабораториях с различным оснащением разрабатываемый набор был адаптирован для работы на зарегистрированных в Российской Федерации амплификаторах планшетного и роторного типов: «CFX96» («Bio-Rad Laboratories Inc.»); Applied Biosystems QuantStudio 5 («Life Technologies Holdings Pte. Ltd.»); Rotor-Gene Q («Qiagen»).

Заключение

Разработанный набор реагентов для количественного определения ДНК ВГВ на основе метода ПЦР является надежным, высокочувствительным, доступным. Метод может быть использован для сверхчувствительного определения ВГВ в сыворотке и плазме крови, а также как мощный инструмент для достижения оптимального мониторинга проводимой антивирусной терапии и своевременного начала лечения.

Новый разработанный набор после прохождения процедуры государственной регистрации медицинского изделия может быть рекомендован для количественного определения ДНК ВГВ.

Литература

1. *Genatim В.* Всемирная Организация здравоохранения. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Ссылка активна на 24 мая 2023.
2. Вилисова А. Н. Разработка набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса гепатита методом полимеразной цепной реакцией. Медицина и фармация, прошлое, настоящее, будущее: IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной Году педагога и наставника; 21 Апреля 2023; Орехово-Зуево, Россия. РИО ПГТУ; 2023. С. 43–47
3. Ganem D., Prince A. M. Hepatitis B Virus Infection – Natural History and Clinical Consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004; Vol. 350, №11. P. 1118–1129.
4. Hu J., Seeger C. Hepadnavirus Genome Replication and Persistence. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015; Vol. 5, №7. P. 1–16.
5. Venkatakrishnan B., Zlotnick A. The Structural Biology of Hepatitis B Virus: Form and Function. *Annual review of virology*. 2016; Vol. 3, №1. P. 429–451.
6. Hui L., Junjun C., Usha V., et al. Amino acid residues at core protein dimer-dimer interface modulate multiple steps of hepatitis B virus replication and HBeAg biogenesis. *PLoS Pathog.* 2021; Vol. 17, №11. P. 1–34.
7. Eren E., Watts N. R., Dearborn A. D., et al. Structures of Hepatitis B Virus Core- and e-Antigen Immune Complexes Suggest Multi-point Inhibition. *Structure*. 2018; Vol. 26, №10. P. 1314–1326.
8. Selzer L., Zlotnick A. Assembly and Release of Hepatitis B Virus. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015; Vol.5, №12. P. 1–17.
9. Teng C-F., Wu H-C., Su I-J., et al. Hepatitis B Virus Pre-S Mutants as Biomarkers and Targets for the Development and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2020; Vol. 12, №9. P. 1–13.
10. Mendenhall M.A., Hong X., Hu J. Hepatitis B Virus Capsid: The Core in Productive Entry and Covalently Closed Circular DNA Formation. *Viruses*. 2023; Vol.15, №3. P. 1–11.
11. Острый Генатим В (ГВ) у взрослых. Рубрикатор клинических рекомендаций. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/672_1. Ссылка активна на 24 мая 2023.
12. Зайцев И.А., Новак И.Н., Зайцева О.Е. и др. Значение генотипов вируса гепатита В в клинической практике. *Актуальная инфектология*. 2019. Т. 7, №2. С. 63–70.
13. ЗАО «ЭКОлаб». Отделение ПЦР-диагностики - КовидЭК Экстракт. Доступно на: <https://ekolab.ru/catalog/laboratory-diagnostik/otdelenie-ptsr/kovidek-ekstrakt/>. Ссылка активна на 24 мая 2023.
14. Basic Local Alignment Search Tool. National Center for Biotechnology Information. Доступно на: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>. Ссылка активна на 24 мая 2023.
15. Жигалева О.Н., Марданлы С.Г., Гашенко Т.Ю., и др. Разработка набора реагентов для качественного выявления РНК вируса гепатита С в клиническом материале методом ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; Т. 68, №7. С. 437–442.
16. Жигалева О.Н., Марданлы С.Г., Гашенко Т.Ю., и др. Разработка набора реагентов для качественного выявления ДНК Вируса гепатита В (HBV) в клиническом материале методом ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; в печати.

References

- Hepatitis B. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Accessed: 24 May 2023 (In Russ).
- Vilisova A.N. Development of a kit of reagents for detection and quantitative determination of hepatitis virus DNA by polymerase chain reaction. *Medicine and pharmacy, past, present, future: IV All-Russian scientific-practical conference with international participation, devoted to the Year of teacher and mentor*; 21 Apr 2023; Orekhovo-Zuyevo, Russia. EPD GGTU; 2023. P. 43-47. (In Russ).
- Ganem D., Prince A. M. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118–1129. doi: 10.1056/nejmra031087
- Hui J., Seeger C. Hepadnavirus Genome Replication and Persistence. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015(7):1–16. doi: 10.1101/cshperspect.a021386
- Venkatakrishnan B., Zlotnick A. The Structural Biology of Hepatitis B Virus: Form and Function. *Annual review of virology*. 2016;3(1):429–451. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-042238
- Hui L., Junjun C., Usha V., et al. Amino acid residues at core protein dimer-dimer interface modulate multiple steps of hepatitis B virus replication and HBeAg biogenesis. *PLoS Pathog*. 2021;17(11):1–34. doi: 10.1371/journal.ppat.1010057
- Eren E., Watts N. R., Dearborn A. D., et al. Structures of Hepatitis B Virus Core- and e-Antigen Immune Complexes Suggest Multi-point Inhibition. *Structure*. 2018;26(10):1314–1326. doi: 10.1016/j.str.2018.06.012
- Selzer L., Zlotnick A. Assembly and Release of Hepatitis B Virus. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(12):1–17. doi: 10.1101/cshperspect.a021394
- Teng C-F, Wu H-C, Su I-J, Jeng L-B. Hepatitis B Virus Pre-S Mutants as Biomarkers and Targets for the Development and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2020;12(9):1–13. doi: 10.3390/v12090945
- Mendenhall M.A., Hong X., Hu J. Hepatitis B Virus Capsid: The Core in Productive Entry and Covalently Closed Circular DNA Formation. *Viruses*. 2023;15(3):1–11. doi: 10.3390/v15030642
- Acute hepatitis B (HB) in adults [Internet]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/672_1. Accessed: 24 May 2023 (In Russ).
- Zaitsev IA., Novak IM., Zaitseva OYe., et al. Significance of hepatitis B virus genotypes in clinical practice. *Current Infectiology*. 2019;7(2):63–70. (In Russ). doi: 10.22141/2312-413x.7.2.2019.161150
- CJSC «EKOLab». PCR diagnostic department – CovidEK Extract. Available at: <https://ekolab.ru/catalog/laboratornaya-dagnostik/otdelenie-ptsr/kovidek-ekstrakt/>. Accessed: 24 May 2023 (In Russ).
- Basic Local Alignment Search Tool. National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>. Accessed: 24 May 2023.
- Zhigaleva O.N., Mardanly S.G., Gashenko T.Yu., et al. Development of a reagent kit for qualitative detection of Hepatitis C virus (HCV) RNA in clinical material by real-time PCR with hybridization-fluorescence detection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68(7): 437-442 (in Russ.) doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-7-437-442.
- Zhigaleva O.N., Mardanly S.G., Gashenko T.Yu., et al. Development of a reagent kit for qualitative detection of Hepatitis B virus (HBV) DNA in clinical material by real-time PCR with hybridization-fluorescence detection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; in press.

Об авторах

- Ольга Николаевна Жигалева** – руководитель научно-производственного отделения ПЦР, ЗАО «ЭКОлаб». +7 (916) 238-07-98, jigon@mail.ru. ORCID 0000-0002-5003-1089.
- Сейфаддин Гашимович Марданлы** – директор по науке, ЗАО «ЭКОлаб». +7 (909) 992-14-94, ekolab-president@mail.ru. ORCID 0000-0003-3650-2363.
- Татьяна Юрьевна Гашенко** – генеральный директор, ЗАО «ЭКОлаб». +7 (967) 104-44-73, tugashenko@yandex.ru. ORCID 0000-0001-6768-2251.
- Илья Игоревич Ермолаев** – лаборант, ЗАО «ЭКОлаб». +7 (901) 595-13-82, iltermolaev962@gmail.com. ORCID 0000-0003-0982-3970.

Поступила: 31.05.2023. Принята к печати: 14.07.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Ol'ga N. Zhigaleva** – head of research and production department PCR, CJSC «EKOLab». +7 (916) 238-07-98, jigon@mail.ru. ORCID 0000-0002-5003-1089.
- Seyfaddin G. Mardanly** – head of science, CJSC «EKOLab». +7 (909) 992-14-94, ekolab-president@mail.ru. ORCID 0000-0003-3650-2363.
- Tat'yana Yu. Gashenko** – general director, CJSC «EKOLab». +7 (967) 104-44-73, tugashenko@yandex.ru. ORCID 0000-0001-6768-2251.
- Il'ya I. Ermolaev** – laboratory assistant, CJSC «EKOLab». +7 (901) 595-13-82, iltermolaev962@gmail.com. ORCID 0000-0003-0982-3970.

Received: 31.05.2023. Accepted: 14.07.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

«ГепатЭК В-q»



Набор реагентов для выявления
и количественного определения ДНК
вируса гепатита В (HBV)
в клиническом материале методом ПЦР
с гибридизационно-флуоресцентной
детекцией

- единая программа амплификации для всех наборов
- время реакции амплификации - от 59 минут
- срок годности наборов - 1 год



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-95-105>

Организация массовой вакцинопрофилактики в условиях современного мегаполиса

А. В. Старшинин¹, Т. Н. Елагина², Ю. Б. Новикова²,
Г. А. Грибановская², Н. Н. Камынина^{*3}, О. И. Нечаев³

¹Департамент здравоохранения города Москвы

²ГБУЗ города Москвы «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы»

³ГБУ города Москвы «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

Резюме

Актуальность. Во многих странах благодаря принимаемым на государственном уровне решениям удалось значительно повысить охват населения профилактическими прививками, снизить смертность от болезней, предупреждаемых с помощью вакцин. Однако пандемия COVID-19 вновь сделала актуальными вопросы организации массовой вакцинопрофилактики. Исходя из текущей эпидемиологической ситуации, характеристик населения, особенностей инфраструктуры, объема имеющихся ресурсов в каждой стране, отдельном городе разрабатывались и внедрялись различные организационные решения, направленные на вакцинацию населения. Московский опыт вакцинации населения против гриппа в мобильных прививочных пунктах у станций Московского метрополитена в 2016 г. стал отправной точкой в создании новых организационных форм и технологий массовой вакцинации жителей мегаполиса, которые в период пандемии COVID-19 были успешно адаптированы под новые условия. **Цель.** Обобщение опыта проведения массовой вакцинации в сжатые сроки в условиях крупного мегаполиса (на примере Москвы). **Материалы и методы.** Исследование проведено по результатам поиска данных в базах цифровой платформы Google и PubMed. Отбирали материалы, публиковавшиеся в 2017–2023 гг. Анализ многолетней динамики заболеваемости гриппом в Российской Федерации, Центральном федеральном округе (ЦФО) и Москве был проведен по данным формы № 2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2013–2019 гг. **Результаты и обсуждение.** Анализ опыта разных стран показал, что разработка и внедрение новых форм организации массовой иммунизации не может быть «типовым проектом». В каждом регионе мира организация вакцинации проходит с учетом экономических, юридических, социальных, медицинских, организационных и даже культурологических условий. Так, например, в Москве организация вакцинации населения против гриппа в мобильных прививочных пунктах у станций Московского метрополитена способствовала снижению заболеваемости гриппом на 42,3% (с 24,6 в 2016 г. до 14,2 на 100 тыс. населения в 2017 г.). В 2019 г. заболеваемость гриппом в Москве была на 28,8% ниже, чем в ЦФО, и на 62,2% ниже, чем в целом по России. Признанный удачным опыт размещения мобильных пунктов вакцинации около станций метро был значительно расширен для борьбы с пандемией COVID-19, когда были созданы выездные бригады, пункты в торговых центрах и др. **Заключение.** Проведенное исследование и данные литературы свидетельствуют о целесообразности создания дополнительных мест вакцинации для обеспечения необходимого охвата населения прививками за короткий период времени.

Ключевые слова: массовая вакцинация, центры массовой вакцинации, доступность, программы вакцинации, грипп, COVID-19
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Старшинин А. В., Елагина Т. Н., Новикова Ю. Б. и др. Организация массовой вакцинопрофилактики в условиях современного мегаполиса. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):95-105. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-95-105>

Organization of Mass Vaccine Prevention in the Conditions of a Modern Megapolis

AV Starshinin¹, TN Elagina², YuB Novikova², GA Gribanovskaya², NN Kamynina^{*3}, OI Nechaev³

¹ Moscow Healthcare Department, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution «Centre of Medical prevention Department of Healthcare of Moscow», Russia

³ State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Russia

* Для переписки: Камынина Наталья Николаевна, д. м. н., заместитель директора по научной работе, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9. +7 (495) 530-12-89, niozmm@zdrav.mos.ru. © Старшинин А. В. и др.

** For correspondence: Kamynina Natalya N., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», 9, Sharikopodshipnikovskaya street, Moscow, 115088, Russia. +7 (495) 530-12-89, niozmm@zdrav.mos.ru. © Starshinin AV, et al.

Abstract

Relevance. Thanks to decisions taken at the national level, many countries have managed to significantly increase coverage with preventive vaccination and reduce mortality from vaccine-preventable diseases. However, the COVID-19 pandemic has recaptured the relevance of organizing mass vaccination. Based on the current epidemiological situation, characteristics of the population, peculiar features of infrastructure, available resources in individual country, and individual city, various organizational vaccination solutions have been developed and implemented. The Moscow-based experience of vaccinating against influenza at mobile vaccination sites near the Moscow metro stations in 2016 became the starting point in the development of new organizational forms and technologies for mass vaccination in a megapolis, that have been successfully adapted to the new conditions of the COVID-19 pandemic. **Aims.** is to summarize foreign and Russian (exemplified by Moscow) experience in organizing mass vaccination.

Material and methods. The study is based on the publication search results in Google and PubMed. The authors selected materials published in 2017–2023. The implemented analysis of the long-term dynamics in the influenza incidence in the Russian Federation, the Central Federal District (CFD) and Moscow was based on data of the Federal State Statistical Observation Form No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases» for 2013–2019. **Results and discussion.** The analysis of foreign experience shows that the development and implementation of new forms of mass vaccination cannot become a "standard project". In each region of the world, it is organized with due regard to the local economic, legal, social, medical, organizational and even cultural conditions. Vaccination of the population against influenza at mobile vaccination sites near the Moscow metro stations contributed to a 42.3% decrease in the incidence of influenza (from 24.6 in 2016 to 14.2 per 100,000 population in 2017). In 2019, the incidence of influenza in Moscow was 28.8% lower than the CFD one and 62.2% lower than the Russian rate. The recognized successful experience of deploying mobile vaccination sites near the metro stations has been significantly expanded to control the COVID-19 pandemic with mobile teams, vaccination sites in shopping centers, etc. **Conclusion.** The conducted research and literature data substantiate the deployment of additional vaccination sites to ensure the necessary coverage with vaccination within a short period of time.

Keywords: mass vaccination, mass vaccination centers, accessibility, vaccination programs, influenza, COVID-19
No conflict of interest to declare.

For citation: Starshinin AV, Elagina T N, Novikova YuB, et al. Organization of Mass Vaccine Prevention in the Conditions of a Modern Megapolis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):95-105 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-95-105>

Введение

Вакцинация населения считается наиболее перспективным подходом в предотвращении распространения многих известных инфекционных заболеваний [1–7]. Однако для полного искоренения инфекционных болезней во всем мире необходима иммунизация значительной части населения. В противном случае такие инфекции, как корь, краснуха, полиомиелит, COVID-19, будут неоднократно появляться (в виде вспышек, эпидемий), оказывая разрушительное воздействие на отдельных людей и, в худшем случае, на значительную часть населения мира.

Массовая вакцинация позволяет ускорить борьбу с болезнями за счет быстрого увеличения охвата населения вакцинацией, достижения необходимого уровня коллективного иммунитета. К настоящему моменту накоплен определенный опыт (в отдельных странах, городах) организации массовой вакцинации населения с учетом эпидемиологической обстановки, социально-экономической ситуации, иных факторов, влияющих на принятие государственных решений в области эпиднадзора [8–10]. Во многом этот опыт оказался востребованным при организации мест (пунктов) массовой вакцинации в период пандемии COVID-19 [11,12].

В Москве создана и стабильно работает сеть прививочных кабинетов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Москвы, оказывающих первичную

медико-санитарную помощь. Это позволяет в плановом порядке осуществлять вакцинацию населения в рамках Национального календаря профилактических прививок. Однако особенности Москвы как крупного, динамично развивающегося мегаполиса, со значительными потоками внутренней и внешней миграции, потенциально содержат в себе угрозы распространения многих инфекционных заболеваний. Одним из удачных решений, связанных с проведением массовой вакцинации в сжатые сроки и внедренных в практику московского здравоохранения в 2016 г., стала работа мобильных прививочных пунктов на базе санитарного автотранспорта в местах массового сосредоточения людей [13]. На примере вакцинации против гриппа удалось увеличить доступность услуги вакцинации для населения, охватить труднодоступную группу занятых, работающих москвичей.

Накопленный за прошедшие годы опыт проведения массовой вакцинации в сжатые сроки в условиях крупного мегаполиса обусловил необходимость его обобщения, что и определило цель данного исследования.

Цель – обобщение опыта проведения массовой вакцинации в сжатые сроки в условиях крупного мегаполиса (на примере Москвы).

Материалы и методы

Исследование проведено по результатам поиска данных в базах цифровой платформы Google

и PubMed. В поисковых строках применялись запросы по ключевым словам: «массовая вакцинация», «центры массовой вакцинации», «доступность», «программы вакцинации», «грипп», «COVID-19». Отбирали материалы, публиковавшиеся в 2017–2023 гг. Кроме того, был проведен анализ российских и зарубежных нормативно-правовых и методических документов на официальных интернет-порталах (ВОЗ, Минздрав России и др.) с элементами структурирования информации.

Анализ многолетней динамики заболеваемости гриппом в Российской Федерации, Центральном Федеральном округе (ЦФО) и Москве был проведен по данным формы № 2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2013–2019 гг. Для оценки направления и выраженности многолетней тенденции использовался показатель среднегодового темпа прироста (снижения) заболеваемости, вычисляемый как отношение коэффициента регрессии b к среднемуголетнему показателю заболеваемости, выраженное в процентах. Коэффициент регрессии находился при помощи встроенной функции ЛИНЕЙН (LINEST) программы MS EXCEL 2010.

Результаты

Организация массовой иммунизации жителей Москвы как одного из крупнейших мегаполисов мира требует постоянного поиска и апробации инновационных подходов, учитывающих особенности социальной политики, объемы ресурсов, инфраструктуру города, особенности городской логистики, включающей перемещения людей в утренние и вечерние часы, выходные дни и др. В столице с 2016 г. предпринимаются беспрецедентные меры по снижению заболеваемости массовыми инфекциями через увеличение охвата вакцинированного населения.

В 2016 г. был запущен проект по вакцинации населения против гриппа в мобильных прививочных пунктах у станций Московского метрополитена. Предполагалось, что такая форма работы позволит повысить уровень охвата вакцинацией против гриппа взрослого населения Москвы, увеличит доступность вакцинации против гриппа для занятых москвичей, не имеющих возможности посетить медицинскую организацию [13].

Работа пунктов осуществлялась с соблюдением действующих санитарно-противоэпидемических требований, правил безопасности процесса иммунизации. Информация о проводимых мероприятиях, графике работы и местах расположения мобильных прививочных пунктов была размещена в московском метро, на официальных сайтах Департамента здравоохранения города Москвы, Управления Роспотребнадзора по городу Москве и Департамента транспорта города Москвы, на портале Правительства Москвы «Открытые данные», включена в интерактивную пошаговую

инструкцию «Городской советник». События регулярно освещались в средствах массовой информации и социальных сетях.

С октября для информирования и сбора обратной связи о таком виде вакцинации подключили «Мосробота», который разослал электронные письма 700 тыс. горожан и push-уведомления о ближайшем пункте, где можно сделать прививку от гриппа, пользователям приложения «Госуслуги», а также собрал отзывы для улучшения услуги. В середине октября на станции метро «Славянский бульвар» во время проведения акции «Ночь социальной рекламы» был специально организован дополнительный мобильный пункт вакцинации. Таким образом, силами мобильных прививочных бригад за два месяца 2016 г. было вакцинировано 117 206 человек.

В последующие годы на основе анализа полученного опыта вакцинации населения от гриппа в мобильных пунктах:

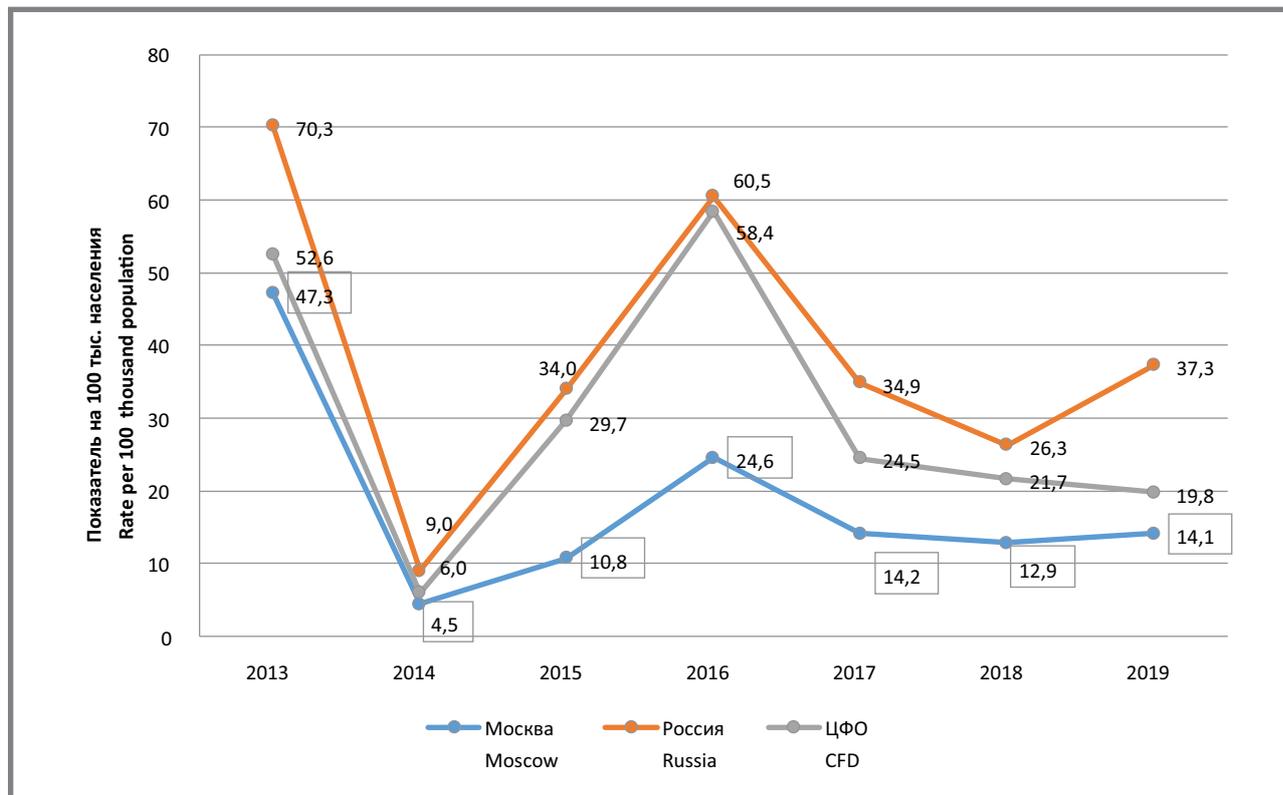
- Менялись места расположения (у станций метро, Московского центрального кольца, у железнодорожных платформ, в центрах госуслуг «Мои документы», торговых центрах, павильонах «Здоровая Москва», у ярмарок выходного дня, отделения межрайонного отдела ГИБДД и т.д.),
- Расширялось количество,
- Внедрялся дифференцированный режим функционирования (по необходимости продлевали или сокращали часы работы),
- Привлекались дополнительные человеческие ресурсы (в 2020 г. 1,9 тыс. волонтеров от 18 до 50 лет были набраны через Центр занятости «Моя карьера»). Два месяца волонтеры информировали жителей Москвы о возможности сделать прививку, отвечали на вопросы и рассказывали о необходимости вакцинации,
- Обновлялась маркетинговая стратегия мобильной вакцинации в части распространения информации и вовлечения граждан в процесс иммунизации (в 2017 г. был запущен интернет-слоган «Москва без гриппа», с помощью которого в любом поисковике граждане могли найти адреса, условия, правила вакцинации от гриппа, в 2018 г. участники проекта «Активный гражданин» выбирали места расположения некоторых пунктов, одними из таких мест стали 9 торговых центров столицы).

Уже в 2017 г., через год после начала вакцинации населения против гриппа в мобильных прививочных пунктах у станций Московского метрополитена, уровень заболеваемости гриппом в Москве снизился на 42,3% (с 24,6 в 2016 г. до 14,2 на 100 тыс. населения).

Особенным образом эта тенденция проявилась в новогодние праздники 2018 г. – отмечалось снижение обращений заболевших граждан в поликлиники: с 450 тыс. в 2017 г. до 150 тыс. в 2018 г. В результате внедренного инновационного подхода к ежегодным кампаниям по вакцинации от гриппа,

Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости гриппом в г. Москве по сравнению с Россией и Центральным федеральным округом за 2013–2019 гг.

Figure 1. Long-term dynamics of the incidence of influenza in Moscow compared with Russia and Central Federal District (CFD) for 2013–2019



заболеваемость гриппом в Москве снижалась опережающим темпом (рис. 1).

С 2013 г. по 2019 г. среднегодовой темп снижения заболеваемости гриппом в Москве составил -15,4%, против -5,8% в ЦФО и -8,5% в России. В 2019 г. показатель заболеваемости гриппом в Москве был на 28,8% ниже, чем в ЦФО и на 62,2% ниже, чем в России (14,1 на 100 тыс. населения против 19,8 и 37,3 на 100 тыс. населения соответственно).

Опыт, полученный во время вакцинации от гриппа, был расширен во время пандемии COVID-19 и позволил реализовать стратегию широкомасштабной вакцинации уже в 2021 г., когда стали доступны вакцины от новой коронавирусной инфекции.

Для проведения вакцинации появилось больше мобильных пунктов у крупных городских объектов. Например, несколько пунктов вакцинации в «Лужниках» принимали посетителей ежедневно с 08:00 до 22:00. Проводили процедуру 25 врачей и 99 медицинских сестер из городских поликлиник, а помогали им 99 работников центров госуслуг «Мои Документы» и 123 сотрудника Департамента труда и социальной защиты населения.

Особое внимание было уделено вакцинопрофилактике в организациях длительного пребывания – домах социального обслуживания (ранее – психоневрологических интернатах). Необходимость вакцинации пациентов

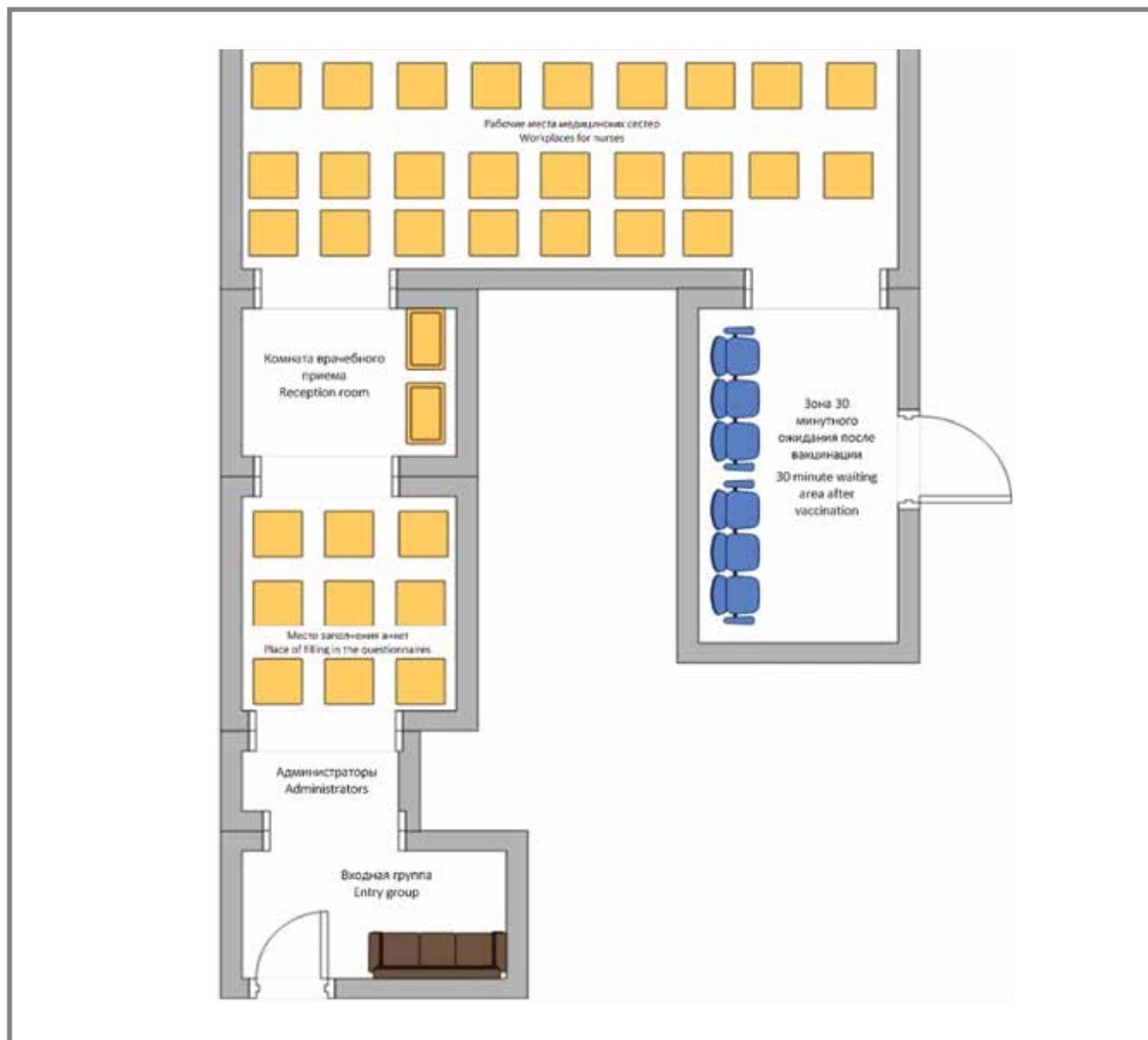
закрытых коллективов обоснована еще со времен оспопрививания, когда первыми обязательно прививались служащие армии и флота [14].

В Москве работают 11 городских пансионатов для ветеранов труда и 20 домов-интернатов. Для них Департамент труда и социальной защиты города Москвы совместно с городскими поликлиниками организовал выездную вакцинацию. К февралю 2021 г. 93% жителей стационаров социальных организаций были вакцинированы против новой коронавирусной инфекции. Вакцинопрофилактика была проведена более чем девяти тысячам проживающих в социальных учреждениях. Параллельно с прививкой от вируса SARS-CoV-2 в этих организациях осуществлялась иммунизация против пневмококковой инфекции и гриппа.

Были открыты пункты вакцинации в крупных торговых центрах. Самым крупным стал Центр вакцинации в ГУМе. Пропускная способность Центра составляла до 5000 человек в течение рабочего дня. Передача административно-операторских функций представителям МФЦ позволила освободить медицинских работников от выполнения непрофильных обязанностей. Рассматриваемый пункт вакцинации функционирует до сегодняшнего времени: в нем осуществляют ревакцинация COVID-19 и сезонная вакцинация от гриппа.

В структуре Центра вакцинации в ГУМе предусмотрены: гардероб; входной блок, оснащенный

Рисунок 2. Схема расположения помещений «Центра вакцинации в ГУМе»
Figure 2. Layout of the premises of the «Vaccination Center in GUM»



санитайзером и местом для отдыха; рабочие места администратора, обеспечивающего выдачу анкеты для заполнения и бланка информированного согласия на медицинское вмешательство для подписи; зона заполнения анкет; блок врачебного приема; зона введения вакцин и внесения информации об этом в ЕМИАС; зона отдыха и контроля поствакцинальных осложнений; служебные помещения (рис. 2).

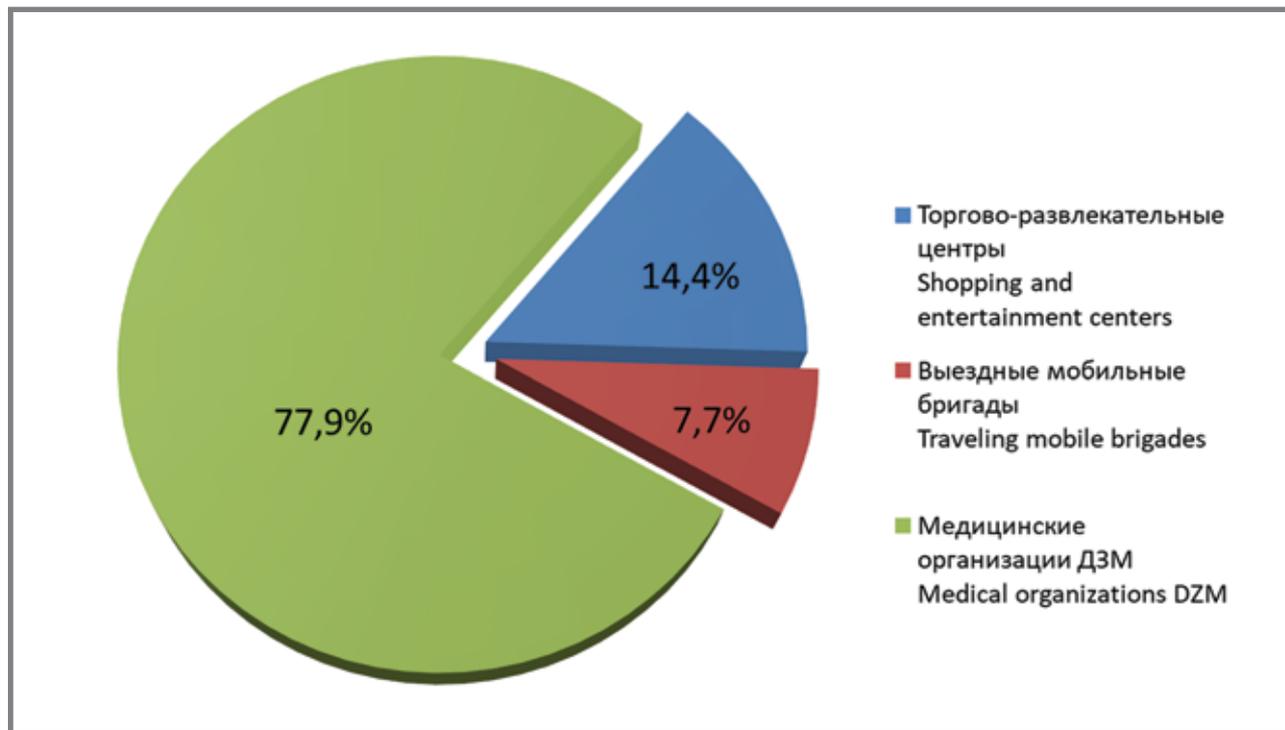
Подобные Центры вакцинации были открыты в нескольких флагманских офисах «Мои Документы», Московском музыкальном театре «Геликон-опера», Гостином дворе и в различных торговых центрах.

Для иммунизации сотрудников, находящихся в постоянном контакте с большим количеством граждан, была реализована инициатива работодателей по выезду прививочных бригад на предприятия. В этих случаях играли роль факторы административного повышения мотивации

(в частности, АО «Почта России» разрешила вход в штаб-квартиру только тем, кто прошел вакцинацию от коронавируса или имел антитела) и удобство быть привитым на рабочем месте. Наиболее активными в деле иммунизации без отрыва от производства были организации жилищно-коммунального хозяйства, Московского городского транспорта, Сбербанк, Банк ВТБ и др.

Для вакцинации основной части населения была разработана система предварительной записи в поликлиниках. Такой подход, с одной стороны, обеспечивал минимизацию контактов между пациентами, с другой – давал возможность работающему человеку спланировать свое время, что в условиях мегаполиса имеет огромное значение. При записи на 2-й этап вакцинации система автоматически предлагала выбрать срок не ранее чем через 21 день после 1-й процедуры. Напоминание о записи на вакцинацию автоматически отправлялось в личный кабинет

Рисунок 3. Отношение количества вакцинированных в медицинских организациях ДЗМ, выездными мобильными бригадами и пунктами вакцинации в торгово-развлекательных центрах в период с 18.01.2021 г. по 11.05.2021 г.
Figure 3. The ratio of the number of people vaccinated in medical organizations by the DZM, traveling mobile teams and vaccination points in shopping and entertainment centers in the period from 01/18/2021 to 05/11/2021



пользователя приложением «Госуслуги». После прививки система предлагала вести дневник самонаблюдения на портале либо в мобильном приложении и оформить электронный сертификат профилактической прививки.

Основная масса москвичей вакцинировалась в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ), а выездные бригады и прививочные пункты в торгово-развлекательных центрах обеспечили возможность ускорить процесс вакцинации лиц, наиболее подверженных заражению, и лиц, которые не могут получить медицинскую процедуру во время работы поликлиник (рис. 3).

Особую роль сыграли павильоны «Здоровая Москва». На первом этапе они были «мобилизованы» на борьбу с пандемией параллельно с продолжающимися диспансерными осмотрами. Начиная с 11 мая и по 1 октября 2021 г. в соответствии с приказом ДЗМ были организованы вакцинация и ревакцинация против новой коронавирусной инфекции в 45 павильонах «Здоровая Москва». Вакцинацию в одном павильоне проходили до 1000 человек в день. Второй этап, начавшийся с 19 июня, характеризовался приостановкой проведения профилактических осмотров в павильонах, и направлением всех сил и средств на вакцинацию. Число вакцинаций с 19.06.21 по 08.08.21 в павильонах достигало 160 тыс. человек в неделю. На третьем этапе (с 09.08.21г.) в «Павильонах здоровья» возобновлены профилактические осмотры

и внедрено проведение углубленной диспансеризации лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией (рис. 4).

С 27.06.2021 г. на базе Многофункционального миграционного центра (ММЦ) в Сахарово, а также на базе Торгового комплекса (ТК) Садовод (с 29.06.2021 по 30.07.2021 г.), Спортивного комплекса (СК) Лужники (период с 05.07.2021 г. по 01.04.2022 г.) была организована вакцинация трудовых мигрантов (рис. 5).

В среднем ежедневно на базе организованных пунктов проходили вакцинацию около 10–12 тыс. иностранных граждан. Также иностранные граждане могли пройти вакцинацию против новой коронавирусной инфекции на базе платных отделений медицинских организаций ДЗМ (25 учреждений).

Опыт, накопленный в ходе вакцинации против COVID-19, позволил по-новому увидеть возможности проведения сезонной иммунизации против гриппа. В частности, была разработана эффективная система вакцинации школьников: в спортивном зале расставляется мебель и организуется работа бригады из расчета 1 врач и 4–6 средних медицинских работников. Школьники приводятся по классам, производится осмотр врачом (краткий опрос на наличие жалоб, внешний осмотр, осмотр зева, измерение температуры), далее медицинская сестра выполняет введение иммунологического лекарственного препарата.

Рисунок 4. График динамики количества вакцинаций в павильонах «Здоровая Москва»
Figure 4. Graph of the dynamics of the number of vaccinations in the Healthy Moscow pavilions

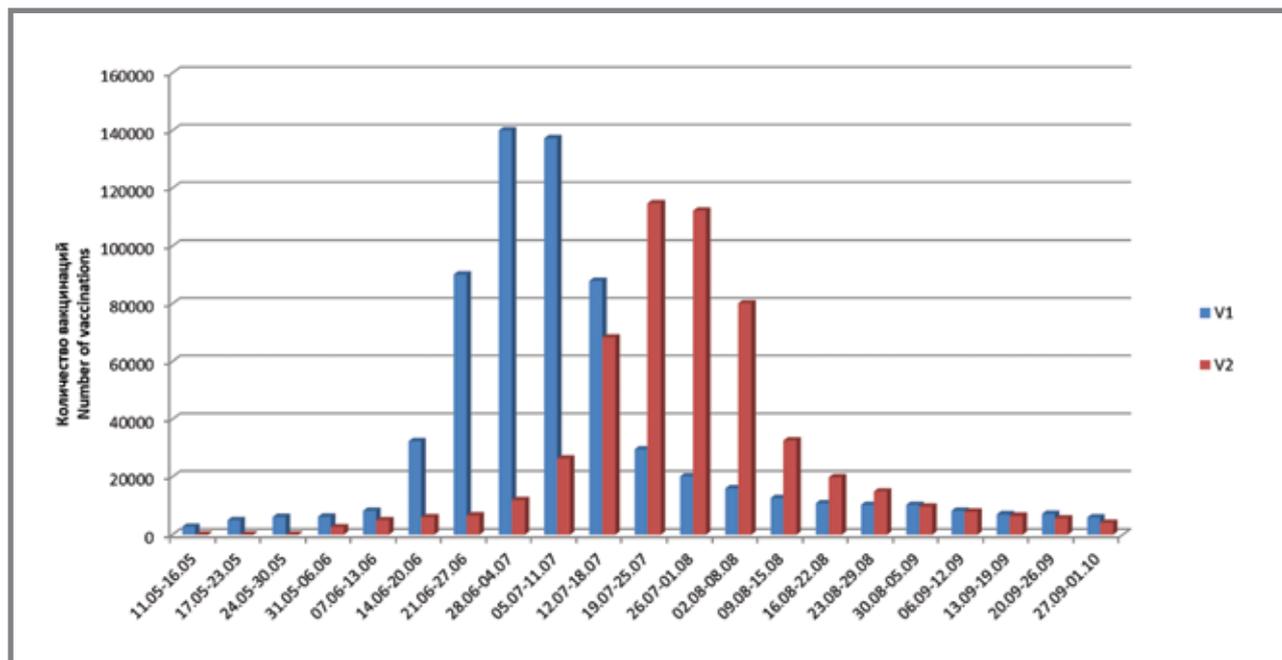
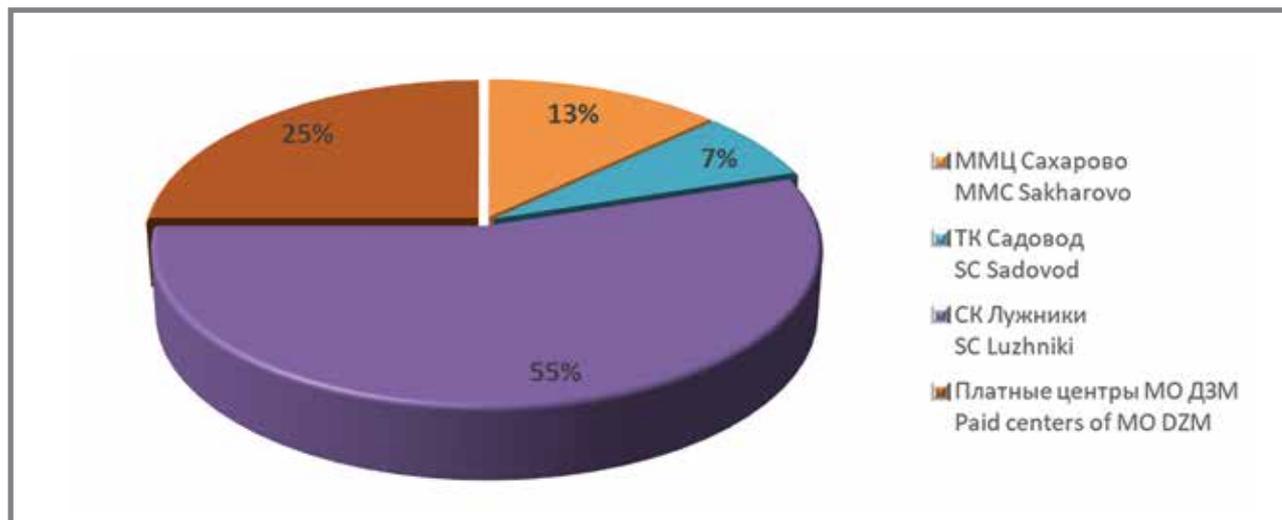


Рисунок 5. Соотношение количества вакцинаций против COVID-19 иностранных граждан на базе ММЦ Сахарово, ТК Садовод, комплекса Лужники и платных центров МО ДЗМ
Figure 5. The ratio of the number of vaccinations against COVID-19 of foreign citizens on the basis of the MMC Sakharovo, SC Sadovod, SC Luzhniki, Paid centers of MO DZM



Обсуждение

Во всем мире иммунизация представляет собой одну из наиболее действенных мер сдерживания процессов распространения различных инфекционных заболеваний, улучшения здоровья и благополучия населения, содействия устойчивому развитию [15].

Во многих странах благодаря принимаемым политическим решениям, мерам по формированию национальных программ иммунизации, учитывающих эпидемиологическую ситуацию в конкретном регионе, удалось значительно повысить охват населения профилактическими прививками, снизить младенческую смертность от болезней,

предупреждаемых с помощью вакцин [16]. Тем не менее, проблемы остаются. Среди них – вопросы организации массовой вакцинопрофилактики в период подъема заболеваемости гриппом или в связи с возникновением новой угрозы мировому здравоохранению в виде пандемии COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Одним из основных требований к организации вакцинации при эпидемиях (пандемиях) является обеспечение иммунизации большого числа граждан за короткое время [17, 18].

Анализ публикаций, выполненный в рамках данного исследования, выявил наличие разнообразных подходов к поиску эффективных решений

Таблица 1. Примеры подходов (организационных решений) к организации массовой вакцинации в сжатые сроки
Table 1. Examples of approaches (organizational decisions) to the organization of mass vaccin

| Организационное решение Organizational decision | Заболевание Disease | Публикации Publications |
|--|------------------------|--|
| Использование проездных пунктов (метод «сквозного проезда») Use of travel points (passthrough method) | Грипп | Aman Gupta et al (2013), Weiss EA, et al (2010) |
| | Полиомиелит | Jiee SF et al (2021) |
| | COVID-19 | Smith D, et al (2022), de Almeida L, et al (2022), Signorelli C, et al (2021) |
| Использование мест с большой пропускной способностью (стадионы, религиозные учреждения) Use of places with high capacity (stadiums, religious institutions) | COVID-19 | Sala F, et al (2023), Kotani H, et al (2022), Tamura M, et al (2022) |
| Использование помещений аптек Use of pharmacy premises | COVID-19 | Hess, et al (2022), Melissa, et al (2020), Al Mahasis S, et al (2023). Rose O, et al (2022), Boulliat C, et al (2022), Merks P, et al (2022) |
| | Грипп Flu | McConeghy, et al (2016), Patel A, et al (2018), Angela, et al (2016) |
| IT-технологии, математический анализ IT technologies, mathematical analysis | COVID-19 | Çetinkaya C M, et al (2023), Bravo, F., et al (2022), Hanly M, et al (2022), Qi F et al (2022), Mohamed Suliman D, et al (2021), Tennant R, et al (2022) |
| Привлечение дополнительных кадровых ресурсов Attraction of additional human resources | COVID-19 | Diegel-Vacek L. et al (2022), Rowh M, et al (2023), Hess K, et al (2022), AlMahasis S, et al (2023), Rose O, et al (2022), Boulliat C, et al (2022), Merks P, et al (2022) |
| | Грипп Flu | Kevin W, et al (2016), Patel A, et al (2018) |

проведения массовой вакцинации в сжатые сроки (табл. 1).

Так, достаточно эффективным оказался подход с использованием проездных пунктов (т.н. метод «сквозного проезда») за счет наличия следующих преимуществ перед традиционными методами вакцинации (в поликлиниках): низкий риск передачи возбудителей заболеваний для персонала и населения; большая пропускная способность; обслуживание людей с ограниченными физическими возможностями; доступность для лиц, находящихся в самоизоляции [19–27]. Например, в Милане (Италия) был реализован проект «вакцинных островов» автотранспортного узла. Система «автовакцинации» позволяла вакцинировать пациентов, в частности от COVID-19, которым не надо было выходить из машины, тем самым предупреждая риск заражения и обеспечивая психологический комфорт вакцинируемых. На каждом «острове» работали 4 врача и 2 медицинские сестры, при этом одновременно функционировали до 10 «островов», способных обеспечить до 6000 прививок в день. Качество, эффективность и безопасность вакцинации были повышены за счет подготовки персонала, технической инфраструктуры и наличия противошоковой палаты. Постоянный мониторинг процесса позволил выявлять и оперативно устранять «подводные камни» процесса, в том числе отказы от вакцин (0,36%, ниже ожидаемого) и поствакцинальные побочные реакции (0,4%) [28].

В некоторых странах использование религиозных учреждений позволило задействовать фактор авторитета духовных лидеров, разъясняющих важность иммунизации с точки зрения ответственности. Например, мечеть Эбина в префектуре Канагава и Исламский центр в Осаке (Япония) использовались в качестве мест вакцинации мусульман [29, 30].

Для повышения эффективности вакцинопрофилактики в ряде стран применялись современные технологии обработки и анализа информации. Так, для планирования мест размещения мобильных прививочных бригад в Турции использовались методы геоинформационного анализа [31].

В США для расчета мест вакцинации использовался критерий эластичности спроса на вакцины, который был оценен с помощью Индекса здоровых мест (HPI) – комплексного показателя здоровья сообщества. Для жителей районов с низким HPI может быть значимым расстояние до пункта вакцинации, что и было подтверждено – сокращение расстояния значительно увеличивает количество вакцинаций в таких районах [32]. На основании математического анализа также было показано, что места массовой вакцинации более устойчивы к системным перегрузкам, чем клиники врачей общей практики [33], а наличие окружных пунктов массовой вакцинации значительно повышает доступность для малообеспеченных слоев населения [34].

Эффективная работа центров массовой вакцинации невозможна без применения информационно-коммуникационных технологий [35]. В частности, в Канаде в период пандемии COVID-19 было создано мобильное приложение для обеспечения поддержки клиник массовой вакцинации. Оно позволяло записывать, читать или обновлять в режиме реального времени базу данных, размещенную в облачном хранилище [36].

В ряде стран приобретен положительный опыт вовлечения в организацию и проведение процесса иммунизации дополнительных человеческих ресурсов. В США мобилизация студентов-добровольцев сестринских специальностей позволила решить проблему вакцинации во время кризиса в области здравоохранения [37]. Хорошо зарекомендовало себя военно-гражданское партнерство, которое может быть особенно актуально в условиях ограниченных ресурсов, где местная инфраструктура не способна удовлетворить большие потребности в административно-техническом персонале в короткие сроки [38]. В период пандемии COVID-19 в США также использовали опыт вакцинации в местных аптеках силами фармацевтов [39]. Практика вакцинации против гриппа в указанных учреждениях сформировалась на территории большинства штатов еще в начале 2000-х гг. [40]. Многочисленные исследования показали, что участие фармацевтов оказало положительное влияние на охват вакцинацией и экономию затрат на вакцинацию против гриппа, проводимую через аптеки [41,42]. Кроме вакцинации от COVID-19, в период пандемии аптеки продолжали проводить иммунизацию практически без заметных изменений в типах, в дозах, в процессе доставки вакцин по сравнению с периодом до пандемии [43,44]. Положительные отзывы о вакцинации в аптеках за счет легкой доступности, низких барьеров и близости к дому были отмечены также в Германии [45], Франции [46], Польше [47].

Анализ московского опыта массовой вакцинации в сжатые сроки выявил схожие (с описанными в зарубежных исследованиях) подходы к ее организации. В большей степени в Москве был использован подход к развертыванию пунктов в местах с высокой проходимостью (у станций Московского метрополитена, в торгово-развлекательных центрах, павильонах «Здоровая Москва» и т.п.).

Как показало проведенное исследование, вакцинация населения против гриппа в мобильных прививочных пунктах у станций Московского метрополитена способствует снижению показателя заболеваемости гриппом.

В ходе планирования пунктов вакцинации в торгово-развлекательных центрах (ТРЦ) был успешно отработан механизм взаимодействия органов исполнительной власти Москвы с бизнес-сообществом. Это позволило оперативно рассматривать поступающие предложения и принимать взвешенные решения по размещению пунктов вакцинации

в определенных ТРЦ. Так, список ТРЦ, в которых планировалось разместить пункты вакцинации, изначально определялся Департаментом здравоохранения совместно с Департаментом торговли и услуг города Москвы. Оценку места расположения пункта проводила комиссия в составе представителей Центра медицинской профилактики, медицинской организации (поликлиники), префектуры и МФЦ. Среди требований к месту расположения были следующие: высокая проходимость в рабочие дни (в выходные она всегда высокая); простой и понятный маршрут от входа в торговый центр; наличие необходимых условий (электричество, водоснабжение и канализация, доступ в интернет). После обсуждения места расположения всеми заинтересованными сторонами проект утверждался в Комитете государственных услуг города Москвы.

На МФЦ возлагалась ответственность за брендирование пункта и подходов к нему. В ряде случаев эту функцию и организацию голосовых информаторов брал на себя ТРЦ. Также администрация ТРЦ несла ответственность за обеспечение охраны имущества пункта иммунизации.

Важная роль отводилась Департаменту информационных технологий, сотрудники которого обеспечивали выборочное SMS-оповещение о начале вакцинации жителей ближайших микрорайонов. Интересно, что некоторые ТРЦ вначале неодобрительно относившиеся к занятию торговых площадей «вакцинаторами», в последующем просили продлить работу пунктов, т.к. маркетологи отметили повышенную проходимость ТРЦ за счет людей, привлеченных вакцинацией.

В процессе создания выездных прививочных бригад, мест вакцинации в ТРЦ и перепрофилирования павильонов «Здоровая Москва» были разработаны определенные требования к помещениям: комната ожидания и заполнения анкеты, смотровая врача, кабинет вакцинации и комната поствакцинального наблюдения. Такое расположение обеспечивало перивакцинальную безопасность пациента, т.к. предупреждало перекрестный контакт и облегчало документирование результатов вакцинации.

Деятельность пунктов вакцинации ежедневно контролировалась на уровне поликлиник, Центра медицинской профилактики и Департамента здравоохранения города Москвы. Отчетность собиралась с частотой один раз в сутки, анализировалась и по результатам анализа принимались следующие управленческие решения: сохранить деятельность пункта на прежнем уровне; увеличить/уменьшить кадровое и материально-техническое обеспечение; закрыть пункт и перенаправить пациентов на вакцинацию в поликлинику. Решение о закрытии пунктов принималось максимально взвешенно, учитывая потребность жителей выполнить вакцинацию V2 там же, где они получили V1.

Очевидно, что совокупность организационных

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

решений, разработанных в рамках проведения массовой вакцинации в ограниченные сроки с 2016 по 2021 гг., позволила успешно решить задачи, связанные с вакцинацией населения по эпидемическим показаниям.

Заключение

Результаты настоящего исследования и данные литературы свидетельствуют о том, что при возникновении необходимости в проведении массовой вакцинации в сжатые сроки организация дополнительных мест вакцинации позволяет обеспечить необходимый охват населения прививками за короткий период времени. Выбор организационного решения должен основываться на анализе складывающейся эпидемиологической ситуации, возможностей ресурсного обеспечения, потоков людей в пределах городской черты.

В Москве – одном из крупнейших мировых мегаполисов – ведется планомерная политика развития системы массовой вакцинации. Сформулированы требования к местам размещения мобильных и временных пунктов вакцинации. Разработана схема их обеспечения материальными и кадровыми ресурсами. Создана система информационной поддержки для принятия управленческих решений, хранения медицинской информации.

Признанный удачным опыт размещения мобильных пунктов вакцинации около станций метро с высоким пассажиропотоком был значительно расширен для борьбы с пандемией COVID-19, когда были созданы выездные бригады, пункты в торговых центрах и др. Опыт организации массовой прививочной компании в Москве в 2016–2022 гг. был востребован на федеральном уровне, а лучшие практики реализованы во многих регионах Российской Федерации.

Литература

- Facciola A, Visalli G. Past and Future of Vaccinations: From Jenner to Nanovaccinology // *Vaccines (Basel)*. 2023 Feb 7; 11(2):384. doi: 10.3390/vaccines11020384.
- Conis E. Measles and the Modern History of Vaccination. *Public Health Rep*. 2019 Mar/Apr; 134(2):118–125. doi: 10.1177/0033354919826558.
- Hayman DTS. Measles vaccination in an increasingly immunized and developed world // *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(1):28–33.
- Kayser V, Ramzan I. Vaccines and vaccination: history and emerging issues // *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Dec 2; 17(12):5255–5268.
- Rauch S, Jasný E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018 Sep 19; 9:1963.
- Qu M, Zhou X, Li H. BCG vaccination strategies against tuberculosis: updates and perspectives. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Dec 2; 17(12):5284–5295.
- Mohanty P, Jena P, Patnaik L. Vaccination against Hepatitis B: A Scoping Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Dec 1; 21(12):3453–3459.
- Magno H, Golomb B. Measuring the Benefits of Mass Vaccination Programs in the United States. *Vaccines (Basel)*. 2020 Sep 29; 8(4):561.
- Meyer D, Shearer MP, Chih YC, et al. Taiwan's Annual Seasonal Influenza Mass Vaccination Program—Lessons for Pandemic Planning. *Am J Public Health*. 2018 Sep; 108(53):188–193.
- Cuschieri S, Agius S, Souness J, et al. The fastest national COVID vaccination in Europe – Malta's strategies. *Health Sci Rev (Oxf)*. 2021; 15(1):100001.
- Lee L, Peterson GM, Naunton M, Jackson S, Bushell M. Protecting the Herd: Why Pharmacists Matter in Mass Vaccination. *Pharmacy (Basel)*. 2020 Oct 26; 8(4):199.
- Shakory S, Eissa A, Kiran T, Pinto AD. Best Practices for COVID-19 Mass Vaccination Clinics. *Ann Fam Med*. 2022 Mar-Apr; 20(2):149–156.
- Филлипов О. В., Большакова Л. Н., Ермишина Ю. В. и др. Опыт организации в условиях мегаполиса мобильных прививочных пунктов для вакцинации взрослого населения против гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017. № 16(4). С. 22–27.
- Боровикова З. В. Оспа и вакцинация: исторический аспект. *Вестник общественных и гуманитарных наук*. 2021. Т. 2. № 4. С. 19–23.
- Всемирная организация здравоохранения (2018). Отчет об оценке Глобального плана действий в отношении вакцин за 2018 г.: стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276967>.
- Европейская повестка дня в области иммунизации на период до 2030 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2022 г. Доступно на: <https://www.who.int/europe/ru/publications/item/9789289056052>.
- Gianfredi V, Pennisi F, Lume A, et al. Challenges and Opportunities of Mass Vaccination Centers in COVID-19 Times: A Rapid Review of Literature. *Vaccines*. 2021 Vol. 9 P. 574.
- Barranco R, Rocca G, Molinelli A, et al. Controversies and Challenges of Mass Vaccination against SARS-CoV-2 in Italy: Medico-Legal Perspectives and Considerations. *Healthcare (Basel)*. 2021 Vol. 9(9) P. 1163.
- Aman Gupta, Gerald W. Evans, Sunderesh S. Heragu, Simulation and optimization modeling for drive-through mass vaccination – A generalized approach. *Simulation Modelling Practice and Theory*. V. 37, 2013, P. 99–106.
- Weiss EA, Ngo J, Gilbert GH, Quinn JV. Drive-through medicine: a novel proposal for rapid evaluation of patients during an influenza pandemic. *Ann Emerg Med*. 2010 Mar; 55(3):268–73.
- Buck B, Cowan L, Smith L, Duncan E, Bazemore J, & Schwind J. Effective Practices and Recommendations for Drive-Through Clinic Points of Dispensing: A Systematic Review. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2021. № 15(3), P. 374–388.
- Jiee SF, Bondi ME, Emiral ME, Jantim A. Polio Supplementary Immunization Activities During COVID-19 Pandemic: Experience from Penampang District, Sabah, Malaysia. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021; № 12.
- Goralnick E, Kaufmann C, Gawande A. Mass-Vaccination Sites – An Essential Innovation to Curb the Covid-19 Pandemic. *New England Journal of Medicine*. 2021 Vol. 384 P. 18.
- Goldberg S.A., Callaway D., Resnick-Ault D., et al. Critical Concepts for COVID-19 Mass Vaccination Site Operations. *Disaster. Med Public Health Prep*. 2021 Vol. 17 P. 60.
- Smith D., Vanchiere J., Raley M., et al. COVID-19 drive-through mass vaccination in Northwest Louisiana. *Journal La Public Health Assoc*. 2022 Vol. 2(2) P. 30–41.
- de Almeida L., Domingues J., Rewa T., et al. Implementation of the drive-through strategy for COVID-19 vaccination: an experience report. *Rev Esc Enferm USP*. 2022 Vol. 56 P. e20210397.
- Sala F., D'Urso G., Giardini C. Discrete-event simulation study of a COVID-19 mass vaccination centre. *Int J Med Inform*. 2023. Vol. 170 P. 104940.
- Signorelli C., Odone A., Gianfredi V., et al. Application of the «immunization islands» model to improve quality, efficiency and safety of a COVID-19 mass vaccination site. *Annlg*. 2021 Vol. 33(5) P. 499–512.
- Kotani H., Okai H., Tamura M. Mosque as a vaccination site for ethnic minority in Kanagawa, Japan: leaving no one behind amid the COVID-19 pandemic. *disaster. Med Public Health Prep*. 2022 Vol. 23. P. 1–9.
- Tamura M., Kotani H., Katsura Y., et al. Mosque as a COVID-19 vaccination site in collaboration with a private clinic: A short report from Osaka, Japan. *Prog Disaster Sci*. 2022 Vol. 16. P. 100263.
- Cetinkaya C., Erbas M., Kabak M., et al. A mass vaccination site selection problem: An application of GIS and entropy-based MAUT approach. *Socioecon Plann Sci*. 2023. Vol. 85. P. 101376.
- Bravo, F. and H., Jingyuan and Long, Elisa, Closer to Home: Partnering to Distribute Vaccinations under Spatially Heterogeneous Demand. Доступно на: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4008669.
- Hanly M, Churches T, Fitzgerald O, et al. Modelling vaccination capacity at mass vaccination hubs and general practice clinics: a simulation study. *BMC Health Serv Res*. 2022. Vol. 22(1). P. 1059.
- Qi F, Barragan C, Rodriguez M.G., et al. Evaluating spatial accessibility to COVID-19 vaccine resources in diversely populated counties in the United States. *Front Public Health*. 2022. Vol. 10. P. 89553–8.
- Mohamed Suliman D., Nawaz F.A., Mohanan P., et al. UAE efforts in promoting COVID-19 vaccination and building vaccine confidence. *Vaccine*. 2021. Vol. 5. P. 6341–6345.
- Tennant R., Tetui M., Grindrod K., et al. Multi-Disciplinary Design and Implementation of a Mass Vaccination Clinic Mobile Application to Support Decision-Making. *Journal Transl Eng Health Med*. 2022. Vol. 11. P. 60–69.
- Diegel-Vacek L., Reising V., Bertini K., et al. Leveraging an Academic Practice Partnership to Support a COVID-19 Mass Vaccination Clinic. *Journal Nurs Educ*. 2022 Vol. 61(6). P. 308–313.
- Rowh M., Rowh A., Lambert S., et al. Drive-Through Mass Vaccination Center Operations in a Rural, Medically Underserved Area Using Military Civilian Partnership During the COVID-19 Pandemic. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2023. Vol. 17. P. 354.
- Hess K., Bach A., Won K., et al. Community Pharmacists Roles During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Pharmacy Practice*. 2022. Vol. 35(3). P. 469–476.
- McConeghy KW, Wing C. A national examination of pharmacy-based immunization statutes and their association with influenza vaccinations and preventive health. *Vaccine*. 2016. Vol. 34(30). P. 3463–3468.
- Patel AR, Breck AB, Law MR. The impact of pharmacy-based immunization services on the likelihood of immunization in the United States. *Journal of the American Pharmacists Association*, 2018. Vol. 58(5). P. 505–514.
- Angela K. Peterson Sh. and A. The pharmacist and pharmacy have evolved to become more than the corner drugstore: a win for vaccinations and public health. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016. Vol. 5. P. 1178–1180.
- Melissa L. Martinez, Sarah Coles, Addressing Immunization Health Disparities. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, V. 47, I. 3, 2020, P. 483–495.
- AlMahasis S., Fox B., Ha D., et al. Pharmacy-based immunization in rural USA during the COVID-19 pandemic: A survey of community pharmacists from five southeastern states. *Vaccine*. 2023 Vol. 41(15). P. 2503–2513.
- Rose O., Erzkamp S., Schöbel W., et al. COVID-19 vaccinations in German pharmacies: A survey on patient and provider satisfaction. *Vaccine*. 2022. Vol. 40(35). P. 5207–5212.
- Boulliat C., Malachane A.S., Massoubre B. Vaccination contre la COVID-19 dans les officines en région Auvergne-Rhône-Alpes. Étude menée trois mois après le début de la vaccination [Vaccination against COVID-19 in pharmacies in the Auvergne-Rhône-Alpes region. Study conducted three months after the start of vaccination]. *Ann Pharm Fr*. 2022. Vol. 80(4). P. 486–493.
- Merks P., Kowalczyk A., Wong A., et al. Patient satisfaction with pharmacist-administered COVID-19 vaccines in Poland: a survey study in the vaccination centres context. *BMC Health Serv Res*. 2022. Vol. 22(1). P. 1339.

References

- Facciola A, Visalli G. Past and Future of Vaccinations: From Jenner to Nanovaccinology. *Vaccines (Basel)*. 2023 Feb 7; 11(2):384. doi: 10.3390/vaccines11020384.
- Conis E. Measles and the Modern History of Vaccination. *Public Health Rep*. 2019 Mar/Apr; 134(2):118–125. doi: 10.1177/0033354919826558.

3. Hayman DTS. Measles vaccination in an increasingly immunized and developed world. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(1):28-33. doi: 10.1080/21645515.2018.1517074.
4. Kayser V, Ramzan I. Vaccines and vaccination: history and emerging issues. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Dec 2; 17(12): 5255–5268. doi: 10.1080/21645515.2021.1977057.
5. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018 Sep 19;9:1963. doi: 10.3389/fimmu.2018.01963.
6. Qu M, Zhou X, Li H. BCG vaccination strategies against tuberculosis: updates and perspectives. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Dec 2;17(12):5284–5295. doi: 10.1080/21645515.2021.2007711.
7. Mohanty P, Jena P, Patnaik L. Vaccination against Hepatitis B: A Scoping Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Dec 1;21(12):3453–3459. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.12.3453.
8. Magno H, Golomb B. Measuring the Benefits of Mass Vaccination Programs in the United States. *Vaccines (Basel).* 2020 Sep 29;8(4):561. doi: 10.3390/vaccines8040561.
9. Meyer D, Shearer MP, Chih YC, et al. Taiwan's Annual Seasonal Influenza Mass Vaccination Program—Lessons for Pandemic Planning. *Am J Public Health.* 2018 Sep;108(5):S188–S193. doi: 10.2105/AJPH.2018.304527.
10. Cuschieri S, Agius S, Souness J, et al. The fastest national COVID vaccination in Europe – Malta's strategies. *Health Sci Rev (Oxf).* 2021;1:100001. doi: 10.1016/j.hsr.2021.100001.
11. Lee L, Peterson GM, Naunton M, Jackson S, Bushell M. Protecting the Herd: Why Pharmacists Matter in Mass Vaccination. *Pharmacy (Basel).* 2020 Oct 26;8(4):199. doi: 10.3390/pharmacy8040199.
12. Shakory S, Eissa A, Kiran T, Pinto AD. Best Practices for COVID-19 Mass Vaccination Clinics. *Ann Fam Med.* 2022 Mar-Apr;20(2):149–156. doi: 10.1370/afm.2773.
13. Filippov OV, Bolshakova LN, Ermishina YV, et al. Experience in Organizing in Metropolis Mobile Immunization to Vaccinate Adults against Flu. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(4):22–27. doi: 10.1016/j.evd.2017.16.4.22-27.
14. Borovikova ZV. Smallpox and vaccination: a historical aspect. *Vestnik obshchestvennykh i gumanitarnykh nauk.* 2021;2(4):19–23. (In Russ.).
15. World Health Organization (2018). 2018 assessment report of the Global Vaccine Action Plan: strategic advisory group of experts on immunization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276967>.
16. European Immunization Agenda 2030. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276967>.
17. Gianfredi V, Pennisi F, Lume A, et al. Challenges and Opportunities of Mass Vaccination Centers in COVID-19 Times: A Rapid Review of Literature. *Vaccines* 2021;9:574. doi: 10.3390/vaccines9060574.
18. Barranco R, Rocca G, Molinelli A, et al. Controversies and Challenges of Mass Vaccination against SARS-CoV-2 in Italy: Medico-Legal Perspectives and Considerations. *Healthcare (Basel).* 2021;9(9):1163. doi: 10.3390/healthcare9091163.
19. Aman Gupta, Gerald W. Evans, Sunderesh S. Heragu. Simulation and optimization modeling for drive-through mass vaccination – A generalized approach. *Simulation Modelling Practice and Theory.* 2013; 37, 2013: 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.simpat.2013.06.004>.
20. Weiss EA, Ngo J, Gilbert GH, Quinn JV. Drive-through medicine: a novel proposal for rapid evaluation of patients during an influenza pandemic. *Ann Emerg Med.* 2010 Mar;55(3):268–73. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.11.025.
21. Buck, B., Cowan, L., Smith, L., Duncan, E., Bazemore, J., & Schwind, J. Effective Practices and Recommendations for Drive-Through Clinic Points of Dispensing: A Systematic Review. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness.* 2021;15(3), 374–388. doi: 10.1017/dmp.2020.15.
22. Jiee SF, Bondi ME, Emir ME, Janim A. Polio Supplementary Immunization Activities During COVID-19 Pandemic: Experience from Penampang District, Sabah, Malaysia. *Journal of Primary Care & Community Health.* 2021;12. doi: 10.1177/21501327211029800.
23. Goranick E, Kaufmann C, Gawande A. Mass-Vaccination Sites – An Essential Innovation to Curb the Covid-19 Pandemic. *New England Journal of Medicine* 2021;384:18 doi: 10.1056/NEJMp2102535.
24. Goldberg S, Callaway D, Resnick-Ault D, et al. Critical Concepts for COVID-19 Mass Vaccination Site Operations. *Disaster Med Public Health Prep.* 2021;17:e60. doi: 10.1017/dmp.2021.319.
25. Smith D, Vanhieri J, Raley M, et al. COVID-19 drive-through mass vaccination in Northwest Louisiana. *Journal La Public Health Assoc.* 2022;2(2):30–41.
26. de Almeida L, Domingues J, Rewa T, et al. Implementation of the drive-through strategy for COVID-19 vaccination: an experience report. *Rev Esc Enferm USP.* 2022;56:20210397. doi: 10.1590/1980-220X-REUESP-2021-0397en.
27. Sala F, D'Urso G, Giardini C. Discrete-event simulation study of a COVID-19 mass vaccination centre. *Int J Med Inform.* 2023;170:104940. doi: 10.1016/j.jimedinf.2022.104940.
28. Signorelli C, Odone A, Gianfredi V, et al. Application of the «immunization islands» model to improve quality, efficiency and safety of a COVID-19 mass vaccination site. *Annlg.* 2021;33(5):499–512. doi: 10.7416/ai.2021.2456.
29. Kotani H, Okai H, Tamura M. Mosque as a vaccination site for ethnic minority in Kanagawa, Japan: leaving no one behind amid the COVID-19 pandemic. *Disaster Med Public Health Prep.* 2022;23:1–9. doi: 10.1017/dmp.2022.78.
30. Tamura M, Kotani H, Katsura Y, et al. Mosque as a COVID-19 vaccination site in collaboration with a private clinic: A short report from Osaka, Japan. *Prog Disaster Sci.* 2022;16:100263. doi: 10.1016/j.pdisas.2022.100263.
31. Çetinkaya C, Erbaş M, Kabak M, et al. A mass vaccination site selection problem: An application of GIS and entropy-based MAUT approach. *Socio-Economic Planning Sciences | Journal.* 2023;85:101376. doi: 10.1016/j.seps.2022.101376.
32. Bravo, F. and H., Jinyuan and Long, Elisa. Closer to Home: Partnering to Distribute Vaccinations under Spatially Heterogeneous Demand. Available at: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4008669.
33. Hanly M, Churches T, Fitzgerald O, et al. Modelling vaccination capacity at mass vaccination hubs and general practice clinics: a simulation study. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):1059. doi: 10.1186/s12913-022-08447-8.
34. Qi F, Barragan D, Rodriguez M, et al. Evaluating spatial accessibility to COVID-19 vaccine resources in diversely populated counties in the United States. *Front Public Health.* 2022;10:895538. doi: 10.3389/fpubh.2022.895538.
35. Mohamed SD, Nawaz FA, Mohanan P, et al. UAE efforts in promoting COVID-19 vaccination and building vaccine confidence. *Vaccine.* 2021;5:6341–6345. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.015.
36. Tennant R, Tetui M, Grindrod K, et al. Multi-Disciplinary Design and Implementation of a Mass Vaccination Clinic Mobile Application to Support Decision-Making. *Journal Transl Eng Health Med.* 2022;11:60–69. doi: 10.1109/JTEHM.2022.3224740.
37. Diegel-Vacek L, Reising V, Bertini K, et al. Leveraging an Academic Practice Partnership to Support a COVID-19 Mass Vaccination Clinic. *Journal Nurs Educ.* 2022;61(6):308–313. doi: 10.3928/01484834-20220404-17.
38. Rowh M, Rowh A, Lambert S, et al. Drive-Through Mass Vaccination Center Operations in a Rural, Medically Underserved Area Using Military Civilian Partnership During the COVID-19 Pandemic. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness.* 2023;17:e354. doi: 10.1017/dmp.2023.25.
39. Hess K, Bach A, Won K, et al. Community Pharmacists Roles During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Pharmacy Practice.* 2022;35(3):469–476. doi: 10.1177/0897190020980626.
40. McConeghy KW, Wing C. A national examination of pharmacy-based immunization statutes and their association with influenza vaccinations and preventive health. *Vaccine.* 2016 Jun 24;34(30):3463–3468. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.04.076.
41. Patel AR, Breck AB, Law MR. The impact of pharmacy-based immunization services on the likelihood of immunization in the United States. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2018. Sep-Oct;58(5):505–514.e2. doi: 10.1016/j.japh.2018.05.011.
42. Angela KS, Peterson A. The pharmacist and pharmacy have evolved to become more than the corner drugstore: a win for vaccinations and public health. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2016;5:1178–1180. doi: 10.1080/21645515.2019.1660119.
43. Melissa L. Martinez, Sarah Coles. Addressing Immunization Health Disparities. *Primary Care: Clinics in Office Practice.* 2020;47(3):483–495. doi: 10.1016/j.pop.2020.05.004.
44. AlMahasni SO, Fox B, Ha D, et al. Pharmacy-based immunization in rural USA during the COVID-19 pandemic: A survey of community pharmacists from five southeastern states. *Vaccine.* 2023;41(15):2503–2513. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.03.002.
45. Rose O, Erzkamp S, Schöbel W, et al. COVID-19 vaccinations in German pharmacies: A survey on patient and provider satisfaction. *Vaccine.* 2022;40(35):5207–5212. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.07.034.
46. Boulliat C, Malachane AS, Massoubre B. Vaccination contre la COVID-19 dans les officines en région Auvergne-Rhône-Alpes. Étude menée trois mois après le début de la vaccination [Vaccination against COVID-19 in pharmacies in the Auvergne-Rhône-Alpes region. Study conducted three months after the start of vaccination]. *Ann Pharm Fr.* 2022;80(4):486–493. doi: 10.1016/j.pharma.2021.08.004.
47. Merks P, Kowalczyk A, Wong A, et al. Patient satisfaction with pharmacist-administered COVID-19 vaccines in Poland: a survey study in the vaccination centres context. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):1339. doi: 10.1186/s12913-022-08720-w.

Об авторах

- **Андрей Викторович Старшинин** – к. м. н., заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы. StarshininAV@mos.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3565-2124>.
- **Татьяна Николаевна Елагина** – главный врач ГБУЗ города Москвы «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы». ElaginaTN@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8987-4772>.
- **Юлия Борисовна Новикова** – к. м. н., заведующая отделом ГБУЗ города Москвы «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы». NovikovaYB@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7660-3495>.
- **Галина Анатольевна Грибановская** – заведующая отделом ГБУЗ города Москвы «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы». GribanovskayaGA@zdrav.mos.ru.
- **Наталья Николаевна Камынина** – д. м. н., заместитель директора по научной работе, ГБУ города Москвы «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы». niiozmm@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0925-5822>.
- **Олег Игоревич Неचाев** – к. м. н., научный сотрудник ГБУ города Москвы «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы». NechaevOI@zdrav.mos.ru.

Поступила: 31.05.2023. Принята к печати: 24.07.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Andrey V. Starshinin** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Moscow City Health Department. StarshininAV@mos.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3565-2124>.
- **Tatyana N. Elagina** – head physician of Centre of Medical prevention Department of Healthcare of Moscow. ElaginaTN@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8987-4772>.
- **Yulia B. Novikova** – Cand. Sci. (Med.), department head of Medical prevention Department of Healthcare of Moscow. NovikovaYB@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7660-3495>.
- **Galina N. Gribanovskaya** – department head of Medical prevention Department of Healthcare of Moscow. GribanovskayaGA@zdrav.mos.ru.
- **Natalya N. Kamynina** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department». Niiozmm@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0925-5822>.
- **Oleg I. Nechaev** – Cand. Sci. (Med.), Researcher of State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department». NechaevOI@zdrav.mos.ru.

Received: 31.05.2023. Accepted: 31.05.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Десятилетний опыт применения 13-валентной конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации

Н. И. Брико¹, В. А. Коршунов*¹, Ю. В. Лобзин^{2,3},
Л. С. Намазова-Баранова^{4,5}, А. В. Рудакова^{2,6}, Е. Г. Симонова⁷

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

² ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

³ СЗГМУ имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁴ Научно-клинический центр №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования России, Москва

⁵ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁷ ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Резюме

Пневмококковая инфекция остается и сегодня значимой проблемой мирового здравоохранения, при этом основной мерой ее профилактики является вакцинация. Период использования пневмококковых конъюгированных полисахаридных вакцин в России превышает 14 лет, а 13-валентной конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины (ПКВ13) – более 10 лет. За это время накоплен обширный опыт применения данного типа вакцин, проведено множество исследований по оценке их эффективности и безопасности. **Цель.** Обобщение опыта применения ПКВ13 в Российской Федерации с оценкой ее эпидемиологической и клинической эффективности. **Выводы.** Результаты обзора проведенных исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ПКВ13 как для взрослых, так и для детей. Продемонстрирована эффективность иммунизации детей групп риска (недоношенных, страдающих врожденной патологией, имеющих хронические заболевания и часто болеющих), показана необходимость и безопасность своевременного начала вакцинации (с 2-месячного возраста) новорожденных, возможность ее совмещения с иммунизацией против других инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок, значимость соблюдения рекомендуемой схемы вакцинации в соответствии с возрастом ребенка. Показана эффективность вакцинации взрослых, страдающих хроническими заболеваниями как в отношении профилактики усугубления течения основной патологии, так и снижения риска возникновения пневмонии. Получен положительный опыт иммунизации взрослых из групп профессионального риска – медицинских работников, военнослужащих по призыву и лиц, подвергшихся воздействию вредных производственных факторов и имеющих профессиональные заболевания легких. Проведенные исследования показали высокую фармакоэкономическую эффективность вакцинации ПКВ13, однако при любых изменениях ценовых и эпидемиологических параметров требуется уточнение экономической целесообразности вакцинации в изменившихся условиях. На сегодняшний день целесообразно дальнейшее поддержание высокого уровня охвата вакцинацией детского населения, ее своевременности и расширение групп риска среди взрослого населения, подлежащего вакцинации против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок с учетом ее эпидемиологической, клинической и экономической эффективности.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, пневмококковая инфекция, вакцины, группы риска, эпидемиологическая эффективность, фармакоэкономическая эффективность

Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Коршунов Владимир Андреевич, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (903) 272-49-25, kvan2009@mail.ru. © Брико Н. И. и др.

Для цитирования: Брико Н. И., Коршунов В. А., Лобзин Ю. В. и др. Десятилетний опыт применения 13-валентной конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(4): 106-139. <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-106-139>

Введение

Пневмококковые инфекции (ПИ) являются значимой проблемой мирового здравоохранения [1]. Социально-экономическое и эпидемиологическое бремя заболеваний, ассоциированных с ПИ в России, также остается высоким [2]. Пневмококк является причиной развития крайне распространенных форм заболевания ЛОР-органов у детей (включая острый средний отит), одним из ключевых возбудителей внебольничной пневмонии у взрослых и детей. С ним также ассоциируется развитие относительно редких, но грозных заболеваний, таких как бактериемия, в том числе с пневмонией, и пневмококковый менингит [3].

В группы риска заболевания и тяжелого течения пневмококковой инфекции входят как дети, так и ряд категорий взрослого населения. К группам риска относятся прежде всего дети младшего возраста (в особенности до 2 лет), недоношенные, с отклонениями в развитии, имеющие хроническую патологию (прежде всего с иммунодефицитными состояниями), часто болеющие, а также проживающие в учреждениях с постоянным пребыванием (дома ребенка, интернаты и пр.) [4].

Среди взрослых особую опасность пневмококковая инфекция представляет для лиц иммунокомпрометированных (ВИЧ-инфицированные, получающие иммуносупрессивную терапию и др.), страдающих хроническими заболеваниями (болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и др.), а также в возрасте старше 65 лет. Выделяется также ряд групп по социальным и профессиональным факторам риска: лица из организованных коллективов и находящиеся в местах с постоянным пребыванием (военнослужащие и призывники, лица, работающие вахтовым методом, проживающие в домах инвалидов, интернатах, других социальных учреждениях и т.д.), а также те, чья работа связана с вредными для органов дыхания производствами (угольная, нефтегазовая, химическая промышленность и пр.), медицинские, социальные работники, лица, находящиеся в зонах стихийных бедствий (наводнения, землетрясения и пр.) [4].

Основой профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация. В настоящее время доступны и активно используются два типа пневмококковых вакцин – полисахаридные пневмококковые вакцины (ППВ) и полисахаридные конъюгированные вакцины (ПКВ). Они применяются как по отдельности, так и в сочетанных схемах вакцинации [5]. Преимуществом пневмококковых конъюгированных вакцин является возможность их назначения детям с самого раннего возраста (с двух месяцев) и способность стимулировать развитие клеток иммунной памяти, обеспечивая длительный эффект и формируя коллективный иммунитет [6]. На этом основании для рутинной вакцинации детей применяются именно пневмококковые конъюгированные вакцины. В настоящее время 13-валентная

пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) используется для вакцинации детей в рамках Национальных программ иммунизации в 127 странах мира (данные на октябрь 2022 г.), а также рекомендована для иммунизации взрослых определенных групп риска и возрастных категорий в 50 странах мира [7].

По оценкам 2022 г., внедрение ПКВ13 в программы иммунизации детей позволило предотвратить 175,2 млн случаев заболевания и 625 тыс. смертей во всем мире [8]. Эффективность ПКВ доказана в мировой клинической практике: в рамках программ иммунизации наблюдалось снижение частоты вызванных вакцин-специфичными серотипами инвазивных форм пневмококковой инфекции на 84%, бактериемических пневмоний на 74–91%, до 77,4% осложненных средних отитов, влияние на сокращение распространенности антимикробной резистентности [9,10].

В Российской Федерации пневмококковая вакцинация была включена в Национальный календарь профилактических прививок в 2014 г. [11]. Включению в Календарь предшествовал опыт использования конъюгированных вакцин, сначала 7-валентной (ПКВ7), затем ПКВ13 среди детей и взрослых из групп риска. Таким образом, на сегодняшний день, опыт использования конъюгированных вакцин в России превышает 14 лет (ПКВ7 была зарегистрирована в 2009 г.), ПКВ13 – более 10 лет (вакцина Превенар 13 – в 2011 г.). С момента регистрации накоплен обширный опыт применения данного типа вакцин, проведено множество исследований по оценке их эффективности и безопасности. Таким образом, целью настоящего обзора является обобщение опыта применения конъюгированной тринадцативалентной полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации (вакцина «Превенар 13»).

Цель обзора – обобщить опыт применения конъюгированной тринадцативалентной полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации с оценкой ее эпидемиологической и клинической эффективности.

Материалы и методы

Был проведен поиск научных публикаций, посвященных изучению эпидемиологической и клинико-экономической эффективности, а также безопасности применения 13-валентной конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации. В обзор включались оригинальные исследования, опубликованные в отечественных журналах на русском языке.

Результаты

Эффективность и безопасность применения ПКВ у детей

До включения вакцинации против ПИ в Национальный календарь профилактических

прививок в нашей стране был получен обширный опыт применения как ПКВ7, так и ПКВ13. Так, к 2013 г., ПКВ7/13 было привито около 50 000 детей, введено более 90 000 доз в 49 регионах РФ [12].

В 2013 г. коллективом авторов (С. В. Ильина с соавт., 2013) была опубликована обзорная статья, посвященная оценке эффективности и безопасности применения конъюгированных пневмококковых вакцин в Российской Федерации. В ней был представлен опыт использования прежде всего 7-валентной конъюгированной вакцины. Обзор включает в себя работы, проведенные в различных регионах страны (Москва, Астраханская, Ярославская области, Красноярский край, Республика Саха (Якутия) и др.). В этих исследованиях была продемонстрирована высокая эпидемиологическая эффективность вакцинации, которая проявлялась в снижении количества пневмококк-ассоциированных заболеваний (внебольничных пневмоний, острых средних отитов, ОРЗ) и связанных с ними госпитализаций. Во всех проведенных исследованиях особое внимание уделялось оценке безопасности иммунизации. В частности, в обзоре представлены результаты одного из первых изучений применения ПКВ7, в котором была выявлена высокая клинико-иммунологическая эффективность и безопасность схем иммунизации конъюгированной пневмококковой вакцины у детей до 5 лет с различными отклонениями в состоянии здоровья и факторами риска развития инвазивных пневмококковых заболеваний [13]. На основе этих данных авторами обзора сделан вывод об эффективности и хорошей переносимости ПКВ (в том числе среди недоношенных детей) при начале вакцинации с двухмесячного возраста при одновременном введении с другими вакцинами российского Национального календаря профилактических прививок [12].

Накопленный опыт послужил основой для начала работы по внедрению вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок.

Пилотным проектом до начала включения прививки в Календарь стала программа массовой иммунизации ПКВ детей первого–второго года жизни, в том числе недоношенных, в Санкт-Петербурге. Реализация программы началась с июня 2013 г. В её рамках применялась вакцина ПКВ13, выбор которой был сделан с учетом результатов мониторинга серологического состава циркулирующих в Санкт-Петербурге пневмококков. На основании использования более 38 000 доз вакцины подтверждена ее высокая безопасность как при раздельном, так и при сочетанном введении с другими вакцинами Календаря [14].

Таким образом, были получены данные, доказывающие эпидемиологическую, клиническую и экономическую целесообразность включения вакцинации против пневмококковой инфекции

в Национальный календарь профилактических прививок. В результате работы Минздрава России, главных внештатных специалистов, Союза педиатров России, Общества детских инфекционистов России пневмококковая вакцинация с 2014 г. включена в Национальный календарь профилактических прививок [15].

Опыт иммунизации детей ПКВ13 после включения вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок

Вскоре после внедрения вакцинации против ПИ в Национальный календарь профилактических прививок был опубликован ряд работ по оценке ее эффективности на региональном уровне.

Так, коллективом авторов (В. В. Семериков с соавт., 2019) в г. Перми был проведен анализ влияния иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость внебольничной пневмонией и смертность от этой инфекции среди детей до 5 лет. Анализ был выполнен с учетом селективной (вакцинация детей групп риска в 2011–2014 гг.) и массовой (вакцинация детей в возрасте до 1 года в 2015–2018 гг.) стратегий иммунизации. Материалом для анализа послужили формы государственного федерального статистического наблюдения (период массовой иммунизации) и данные выборочного исследования (период селективной иммунизации). Авторами отмечено, что в условиях селективной вакцинации (2011–2014 гг.) среди привитых группы риска (часто болеющие дети) после иммунизации уровень заболеваемости внебольничными пневмониями снизился в 4,0 раза, а уровень смертности среди детей до года – в 2 раза. Внедрение массовой вакцинации детей первого года жизни против пневмококковой инфекции на территории г. Перми привело к снижению уровня заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей в возрасте до 2 лет и отсутствию множественных очагов пневмококковой инфекции в детских организованных коллективах, а также к сокращению количества госпитализированных детей, и привело к отсутствию случаев смерти от пневмоний среди детей первого года жизни к третьему году реализации данной стратегии иммунизации [16].

Другим масштабным опытом применения ПКВ13 стала программа иммунизации в Амурской области, пострадавшей от стихийного бедствия (паводковое наводнение 2013 г.) [17]. В группу наблюдения были включены 5000 детей в возрасте от 2 до 5 лет, привитых против пневмококковой инфекции. Основным фактором риска, предопределившим отбор пациентов на вакцинацию, явился фактор неблагоприятного воздействия на здоровье человека ситуации, вызванной наводнением, и связанным с ним ухудшением социальных и экологических условий. Программа мониторинга состояла из 5 визитов в течение 3 лет наблюдения. В результате было показано, что уровень заболеваемости острыми

респираторными заболеваниями и пневмонией вакцинированного контингента на территории региона снизился в 2,5 раза по сравнению с довакцинальным периодом [17].

В исследовании А. В. Сомовой с соавт. (2018) эпидемиологическая эффективность вакцины ПКВ13 была оценена на примере города К. (крупный промышленный центр Свердловской области). Авторы провели ретроспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование влияния вакцинации ПКВ13 на заболеваемость детей в возрасте до 6 лет внебольничными пневмониями неустановленной этиологии ($n = 192$). В результате было установлено, что заболеваемость внебольничной пневмонией среди детей до одного года составила 3,2 на 1000 привитых, 1–2 лет – 6,1, старше 2 лет – 7,8 на 1000 привитых, в то время как среди непривитых детей – 7,1 на 1000 у детей до одного года, 9,2% – в возрасте 1–2 лет, 17,2% – старше 2 лет. Заболеваемость непривитых против пневмококковой инфекции во всех возрастных группах превышала ($t > 2$; $p < 0,05$) заболеваемость привитых. Авторы отмечают, что эпидемиологическая эффективность вакцины ПКВ13 в отношении пневмоний неустановленной этиологии высока, заболеваемость непривитых против пневмококковой инфекции в 1,9 раза превышала таковую среди привитых, коэффициент эпидемиологической эффективности составил 48,65% [18].

Вместе с тем вакцинальная кампания столкнулась с рядом сложностей. Так, при обсуждении промежуточных результатов внедрения в России массовой вакцинации детей первых лет жизни против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок экспертным советом специалистов по пневмококковой инфекции было отмечено, что лишь небольшая доля младенцев (порядка 30% в среднем по стране) получает первую прививку пневмококковой вакциной в 2 месяца жизни, т. е. в соответствии с рекомендованным возрастом начала иммунизации [19].

Коллективом авторов был проведен анализ результатов первых трех лет рутинной вакцинации детей против ПИ на общероссийском уровне [20]. Была выполнена ретроспективная сравнительная оценка заболеваемости и смертности от пневмонии детского населения, а также заболеваемости острым средним отитом детей до 14 лет в довакцинальный период и в течение 3 лет после начала рутинной вакцинации 13-валентной ПКВ. Для проведения исследования были использованы формы федерального статистического наблюдения. В результате было показано, что в ходе проведения рутинной вакцинации ПКВ в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ имело место снижение на 35% смертности детей до одного года от внебольничных пневмоний, а также заболеваемости острыми средними отитами. При этом низкая доля этиологически расшифрованных внебольничных пневмоний (29%) затруднила оценку

эффективности вакцинации в отношении пневмококковых пневмоний [20].

Кроме того, в данном исследовании было выявлено, что, несмотря на высокий уровень охвата прививками против пневмококковой инфекции детей первых двух лет жизни (87%), в большинстве субъектов РФ значительная часть детей (73%) вакцинированы несвоевременно, то есть только 27% детей получили прививку в регламентированные сроки и до достижения ими возраста 6 месяцев. По причине медицинских отводов и отказов в 2016 г. среди младенцев в возрасте до одного года остались непривитыми 3,4 и 9,3% детей соответственно, в 2017 г. — 3,4 и 8% [21].

Вопросы соблюдения схемы и своевременности осуществления вакцинации также поднимаются другими авторами. Так, в ранее упомянутом исследовании, проведенном на территории крупного промышленного центра Свердловской области (А. В. Сомова с соавт., 2018), было показано, что максимальная эпидемиологическая эффективность ПКВ13 (54,8%) достигается при иммунизации, проведенной своевременно и с соблюдением регламентированной схемы [18].

Необходимость своевременного начала вакцинации также подчеркивается в работе С. М. Харит с соавт. (2016). Авторами было проведено ретроспективное сравнительное исследование по изучению клинической эффективности вакцинации ПКВ13 детей в возрасте до 3 лет. Оценивалась заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ), отитами и пневмониями на протяжении первых трех лет жизни ($n = 370$, 184 детей привиты ПКВ13, 186 – нет). Было показано, что у привитых на первом году жизни по сравнению с непривитыми число ОРИ в расчете на одного ребенка на третьем году жизни было в 5,5 раза меньше (соответственно 0,42 и 2,31 случая), частота отитов на втором году жизни – в 6,8 раз ниже (7,6 и 52,1%; $p < 0,01$), на третьем — в 34,7 раза меньше (1,1 и 38,2%; $p < 0,01$). Пневмониями за все три года привитые до одного года болели в 6,3 раза реже (1,1 и 6,9%). Дополнительно было отмечено, что у детей, вакцинированных на первом году жизни, на третьем году число ОРИ на одного ребенка было меньше, чем у привитых позже (0,42; 1,02; 2,03 соответственно на первом, втором и третьем году наблюдения), также достоверно различалось число отитов между привитыми на первом и третьем годах (1,1 и 15,6%; $p < 0,01$). Таким образом, авторы делают вывод о необходимости вакцинации детей до 1 года для снижения заболеваемости ОРИ, отитами и пневмониями. Отмечается, что «догоняющая» иммунизация на втором и третьем годах жизни эффективна, но в меньшей степени, чем по схеме [22].

Эффективность и безопасность вакцинации ПКВ13 детей из групп риска

Отдельного внимания заслуживают исследования по оценке эффективности и безопасности

вакцинации ПКВ детей из групп риска, прежде всего недоношенных и с врожденными пороками развития. В исследовании (С. В. Ильина, Ю. И. Лысанов, 2013), проведенном еще до начала массовой кампании вакцинации, был получен отечественный опыт вакцинации таких пациентов. Была осуществлена вакцинация 7- и 13-валентными пневмококковыми конъюгированными вакцинами более 700 детей из групп риска (недоношенные, с врожденными пороками сердца, с бронхолегочной дисплазией) в возрасте от 2 месяцев до 2 лет. Проведено наблюдение за 193 привитыми детьми в течение 1,5 лет. В результате показано, что в поствакцинальный период частота общих реакций (повышение температуры тела от 37,6 до 38,0 °С) составила 4%, местных реакций, а также иных побочных проявлений после иммунизации зарегистрировано не было. Следует при этом отметить, что в 59,1% случаев введение пневмококковой вакцины совмещали с другими календарными вакцинами. За последующий период наблюдения (18 месяцев после вакцинации) у привитых детей не было зарегистрировано случаев заболевания, ассоциированных с пневмококковой инфекцией (пневмонии, менингита, острого среднего отита, бронхообструктивного синдрома). Таким образом, авторами исследования показана возможность, безопасность и эффективность вакцинации ПКВ13 недоношенных детей с врожденными пороками сердца и бронхолегочной дисплазией с 2-месячного возраста, с использованием, при необходимости, одновременного введения с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок [23].

Возможность и безопасность вакцинации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией продемонстрированы также в исследовании В. В. Семерикова с соавт. (2019), проведенном в Пермском крае. В группу наблюдения вошли привитые недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией ($n = 29$), в группу сравнения – непривитые недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией ($n = 29$) и 30 доношенных привитых детей. Использовалась вакцина ПКВ13. Показано, что введение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины недоношенным детям, страдающим бронхолегочной дисплазией, имеет высокую профилактическую эффективность (отсутствие случаев внебольничной пневмонии среди привитых в условиях проспективного наблюдения в течение 3 лет), хорошую переносимость (отсутствие клинических проявлений бронхообструктивного синдрома и негативного влияния на дыхательную систему в виде апноэ и десатурации среди привитых); отмечены слабая реактогенность ($17,2 \pm 0,57\%$) и схожая переносимость вакцины с доношенными детьми ($16,5 \pm 0,55\%$) [24].

Полученные коллективами авторов результаты являются крайне важными с точки зрения достижения максимальной эпидемиологической

и социальной эффективности вакцинации, так как дети именно до года жизни, в частности недоношенные и имеющие патологию, являются группой крайне высокого риска инвазивных пневмококковых инфекций, имеющих серьезные последствия. Возможность, безопасность и эффективность их своевременной вакцинации, показанная в приведенных исследованиях, является крайне важным фактором, способствующим снижению бремени пневмококковых заболеваний среди детей группы риска.

Ряд исследований был посвящен изучению эффективности и безопасности вакцинации детей, имеющих хронические заболевания, а также часто болеющих. Так, группой авторов (В. П. Вавилова с соавт., 2015) было проведено проспективное сравнительное исследование по оценке эффективности профилактики ПИ у детей с хроническими заболеваниями носоглотки (аденоидит, фарингит, тонзиллит, рецидивирующий средний отит), а также страдающих рецидивирующими острыми респираторными инфекциями (более 5 раз в год) с помощью вакцинации ПКВ13. В этом исследовании участвовали 876 детей в возрасте 2–5 лет, из них в группу привитых ПКВ13 включены 448 пациентов, в группу контроля (невакцинированные) – 428. В результате было показано, что в группе привитых ПКВ13 в течение года случаев острой респираторной инфекции было вдвое меньше ($p < 0,001$), пневмонии – в 2,4 раза ($p = 0,042$), острых бронхитов – в 2,5 раза ($p = 0,008$), острых средних отитов и обострений хронических гайморитов – в 2,2 ($p = 0,001$) и 2,3 раза ($p = 0,004$) меньше, чем в группе контроля. Таким образом, было показано, что вакцинация ПКВ13 снижает риск развития острых респираторных и ЛОР-инфекций у детей с хроническими болезнями носоглотки [25].

Ещё в одном исследовании (М. В. Федосеенко с соавт., 2014) был представлен опыт вакцинации ПКВ13 детей с отклонениями в состоянии здоровья, накопленный в отделении вакцинопрофилактики НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Национального медицинского центра здоровья детей. В исследовании участвовали 110 детей в возрасте от двух месяцев до 5 лет, здоровых и с различными видами патологии (аллергические заболевания; патология ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца), бронхолегочной системы (бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия). Детям проводилась вакцинация ПКВ13 по схемам, соответствующим возрасту ребенка. При этом в большинстве случаев иммунизация ПКВ совмещалась с введением других вакцин Календаря прививок. Проводилась оценка безопасности и переносимости вакцинации. В результате было показано, что частота местных реакций у привитых детей не превышала 33%, общих реакций – 11%. Установлено сопоставимое число побочных реакций как у практически здоровых, так и у детей

с различными отклонениями в состоянии здоровья. Таким образом, был сделан вывод о том, что вакцинация ПКВ13 хорошо переносится как здоровыми детьми, так и пациентами с различными формами патологических состояний [26].

Эти результаты подтверждают результаты, полученными в работе М. К. Курдуп с соавт. (2022). В исследовании была проведена оценка безопасности и эпидемиологической эффективности противопневмококковой вакцинации у детей с хронической патологией сердечно-сосудистой системы. Исследование проводилось с участием 82 детей в возрасте от одного месяца до 7 лет с хронической кардиологической патологией, находившихся на обследовании и/или лечении в отделениях кардиологии и кардиохирургии. Использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина. У вакцинированных детей не зафиксировано ни одного осложнения в поствакцинальном периоде. У 12 детей отмечался подъем температуры тела до субфебрильных цифр длительностью от нескольких часов до двух суток, у 13 – та или иная местная реакция слабой или умеренной выраженности. При контрольном стандартном обследовании не выявлено увеличения степени хронической сердечной недостаточности или функционального класса этой патологии после прививки. В течение одного года после вакцинации ни у одного ребенка не диагностированы острый средний отит, менингит, отсутствовали обострения или утяжеление течения основного заболевания [27].

Экономическая эффективность вакцинации детей ПКВ13

В РФ проведен ряд исследований фармакоэкономической эффективности вакцинации детей против пневмококковой инфекции (приложение 1) [16, 28–30].

Так, в 2014 г. было осуществлено моделирование с горизонтом исследования 10 лет на основании данных клинических исследований, опыта применения ПКВ13 в мире и в РФ. Анализ показал, что затраты в расчете на дополнительный год жизни и год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year – QALY) составят 32,4 тыс. руб., а на предотвращение одного летального исхода – 140,1 тыс. руб. При этом дополнительные (инкрементальные) затраты на вакцинацию за 10 лет составят лишь 111,5 руб. на одного ребенка. Таким образом, было показано, что массовая вакцинация ПКВ13 детей в возрасте до одного года является экономически высокоэффективной и позволяет существенно снизить затраты на терапию пневмококковых инфекций в РФ [30].

В 2019 г. на основе результатов вакцинации детей в г. Перми было показано, что массовая вакцинация детей против пневмококковой инфекции экономически более эффективна, чем селективная вакцинация детей из групп риска [16].

Таким образом, отечественный опыт использования конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины у детей показал ее безопасность, эпидемиологическую, социальную и экономическую эффективность.

Эпидемиологическая и клиническая эффективность вакцинации ПКВ13 взрослых из групп риска

В мировой практике накоплен обширный опыт применения ПКВ13 среди взрослых из групп риска, проведено большое количество исследований по изучению эффективности и безопасности вакцины. Наиболее масштабным зарубежным проектом по изучению эффективности пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины среди взрослого населения является двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование CAPiTA, в которое вошли 84 496 пациентов старше 65 лет. Средний период наблюдения составил 3,97 года [31]. Результаты исследования показали, что эффективность ПКВ13 в отношении снижения риска внебольничных пневмококковых пневмоний, вызванных вакцин-специфичным серотипом, составляет 45,6% (95%ДИ 21,8%–62,5%), а относительно инвазивной пневмококковой инфекции эффективность достигает 75,0% (95% ДИ 41,4%–90,8%). Последующий анализ показал, что среди пациентов, страдающих сахарным диабетом, эффективность по снижению риска пневмококковых пневмоний, вызванных вакцин-специфичным серотипом, еще выше – 89,5% (95%ДИ 65,5–96,8%). Следует отметить, что, по результатам различных эпидемиологических исследований, риск развития внебольничной пневмонии на фоне СД возрастает в 1,3–1,5 раза, а риск госпитализаций – в 1,3–1,8 раза [32].

В Российской Федерации вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции включена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Так, в соответствии с ним, вакцинации подлежат взрослые, относящиеся к следующим группам риска: лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания [11]. Ежегодно вакцинацию против пневмококковой инфекции получает возрастающее количество взрослых (2018 г. – более 640 тыс., 2022 г. – более 1 млн 450 тыс.). При этом возрастает и охват взрослого населения. Так, если в 2018 г. против ПИ было привито 1,6% лиц в возрасте от 18 до 36 лет и 2,3% лиц старше 60 лет, то к 2022 г. это количество увеличилось до 5,3% и 11,2% соответственно [33].

При этом уровень охвата конкретных групп риска остается неизвестным. В 2018 г. коллективом авторов было проведено исследование уровня охвата вакцинацией против пневмококковой

инфекции в группах риска взрослого населения. Источником информации о численности и контингентах взрослого населения, вакцинированного против пневмококковой инфекции, были органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья в субъектах Российской Федерации. Было показано, что основными контингентами взрослых, привитых с 2015 г. по 2018 г. против пневмококковой инфекции, были: больные хроническими заболеваниями (55%, в том числе 27,5% – больные хроническими заболеваниями легких) лица, подлежащие призыву на военную службу (30%), и различные группы профессионального риска (11%). На остальные группы риска пришлось менее 5% проведенных вакцинаций. Максимальный охват был достигнут среди взрослых, имеющих хронические заболевания легких (15,1%). Среди больных с хроническими нелегочными заболеваниями охват составил: при заболеваниях печени – 4%, сердечно-сосудистой системы – 3,8%, эндокринной системы – 2,8%, при иммунокомпрометирующих состояниях и заболеваниях – 1%. В остальных группах хронических больных охват был еще ниже. Среди взрослых, имеющих факторы профессионального риска и находящихся в особых условиях пребывания, максимальный охват вакцинацией был достигнут среди призывников (67,4%). Вакцинация в иных категориях профессионального риска проводилась в незначительных объемах, среди медицинских работников составила 4,9%, среди работников образовательных организаций открытого типа (школ, детских садов и др.) – 3,1% [34].

Столь низкий уровень охвата, безусловно, не мог существенно повлиять на заболеваемость пневмококковыми инфекциями взрослого населения Российской Федерации в целом. Тем не менее, имеющийся опыт региональных программ и данные выборочных исследований позволяют оценить эффективность проведения противопневмококковой вакцинации среди взрослых различных категорий риска. Основные результаты данных исследований представлены в приложении .

Так, в 2015 г. в Красноярском крае был разработан и реализован комплексный план мероприятий по сокращению смертности от болезней органов дыхания, включавший, в том числе, вакцинацию взрослых и детей групп риска против гриппа и пневмококковой инфекции. Всего было привито 1 700 детей в возрасте от 2 до 5 лет, находящихся в домах ребенка, а также часто и длительно болеющие дети, а также 14 863 взрослых, страдающих хронической патологией органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом. Большинство (82,7%) были привиты ПКВ13, из них 42% – в сочетании с противогриппозной вакциной. Обследованы в течение одного года после вакцинации и включены в анализ 12 080 взрослых групп риска [35]. Было показано, что в течение года после вакцинации число обострений или декомпенсаций основных заболеваний среди привитых

сократилось в 3 раза, число случаев госпитализаций по поводу обострения и декомпенсации основного заболевания – в 11,5 раза, заболеваемость пневмониями – в 4,8 раза, острыми респираторными заболеваниями или гриппом – в 6,6 раза. Как отмечают авторы, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции по предупреждению развития пневмоний, снижению заболеваемости респираторными инфекциями, сокращению числа случаев госпитализаций по поводу обострений или декомпенсаций в результате стабилизации течения основного заболевания [35].

Одной из наиболее масштабных групп риска являются лица, страдающие хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ), в частности хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Так, по современным данным, распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет около 1% и увеличивается с возрастом, достигая 10% среди людей 40 лет и старше [24]. Частым явлением при ХОБЛ является коморбидность. Так, по данным различных авторов, сочетание ХОБЛ и сахарного диабета встречается среди 2–35,8% больных [36,37]

В нашей стране был проведен ряд исследований, посвященных всесторонней оценке эффективности вакцинации ПКВ13 пациентов с ХОБЛ, в том числе с коморбидностью (сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН)) в отношении различных исходов. Оценка эффективности вакцинации проводилась по параметрам, отражающим течение основного заболевания (число обострений, потребность в госпитализации, изменение функциональных показателей), а также по риску возникновения пневмоний.

В исследованиях был изучен ряд важных клинических вопросов вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с хроническими заболеваниями. Прежде всего, это работы, направленные на определение оптимальной схемы вакцинации. Так, в исследовании (Протасова А. Д. с соавт., 2017 г.) 112 пациентов с легким, среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ были разделены на 4 группы, в каждой из которых была применена различная схема вакцинации: только ПКВ13 ($n = 32$); только ППВ23 ($n = 23$); последовательная вакцинация ППВ23, затем (через 12 месяцев) ПКВ13 ($n = 32$); и ПКВ13, затем (через 2 мес.) ППВ23 ($n = 25$). Все больные получали базисную терапию в соответствии с тяжестью заболевания. Группы исходно были сопоставимы по сопутствующей патологии и возрасту, по объему получаемой базисной терапии ХОБЛ, которая на протяжении всего периода исследования не менялась. Было показано, что наилучший результат был достигнут в группе последовательного введения ПКВ13, затем ППВ23. Так, через 4 года после вакцинации в этой группе уменьшилось на 50% ($p < 0,001$) число пациентов с обострениями ХОБЛ,

число курсов антибактериальных химиопрепаратов – на 47,8% ($p < 0,001$), число госпитализаций – на 87,5% ($p < 0,001$) по сравнению с периодом до вакцинации. Следует подчеркнуть, что отдаленная эффективность (через 4 года после иммунизации) в отношении предотвращения обострений основного заболевания отмечалась только в этой группе пациентов [38].

Аналогичные результаты были получены при иммунизации пациентов, страдающих бронхиальной астмой: наилучшей эффективности в долгосрочной перспективе (через 4 года после вакцинации) удалось достичь при применении сочетанной схемы ПКВ13 + ППВ23. При этом авторы отмечают, что начало последовательной схемы иммунизации с конъюгированной вакцины было более эффективным в сравнении со стартом с полисахаридного препарата [39].

Таким образом, было подтверждено, что сочетанное применение вакцин двух типов является наиболее оптимальной схемой иммунизации пациентов с хроническими заболеваниями. Введение ПКВ13 в начале позволяет сформировать иммунную память, а применение ППВ23 – расширить число серотипов, против которых защищен пациент. Следует также отметить, что именно такой подход рекомендуется отечественными методическими рекомендациями по вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции [5].

Были также изучены такие клинически важные параметры, как влияние вакцинации на качество жизни пациентов с ХОБЛ и их комплаентность (приверженность) терапии основного заболевания. Так, в исследовании М. П. Костинова с соавт. (2015) на примере выборки из 58 человек, больных ХОБЛ, было показано, что вакцинация против пневмококковой инфекции способствует достоверному улучшению показателей качества жизни. Оценка динамика качества жизни проводилась с использованием опросника COPD Assessment Test (CAT) при сравнении среднего количества баллов за один год до вакцинации и в течение одного года после. Пациенты были привиты ПКВ13 ($n = 33$), либо ППВ23 ($n = 25$). Было отмечено снижение показателей CAT (улучшение качества жизни) на 10,3 балла в группе ПКВ13 и на 8,8 балла в группе ППВ23 ($p < 0,05$) [40].

А в работе Г. Л. Игнатовой и В. Н. Антонова (2018) продемонстрировано, что включение вакцинопрофилактики ПКВ13 в план ведения пациентов с ХОБЛ ($n = 394$) позволяет не только уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы в течение как минимум 4 лет наблюдения, но и существенно увеличивает приверженность пациентов к проводимой терапии. Данный эффект авторы объясняют значительным улучшением общего состояния больного и уменьшением одышки [41].

Ряд исследований был посвящен изучению эффективности вакцинации взрослых из группы

наиболее высокого риска – пациентов с коморбидностью и лиц, уже имеющих пневмонию в анамнезе. В работах Г. Л. Игнатовой (2018, 2019) были проанализированы результаты вакцинации больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, взрослых, страдающих ХОБЛ и ИБС, в том числе в сочетании с ХСН [42,43]. Во всех этих исследованиях были получены результаты, свидетельствующие об эффективности применения ПКВ13. В частности, при включении вакцинопрофилактики в план ведения пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД ($n = 309$) уменьшается степень тяжести одышки, стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. Вакцинация с применением ПКВ13 позволяет улучшить качество жизни и прогноз для пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 [43].

Иммунизация ПКВ13 пациентов с сочетанной сердечно-легочной патологией (ХОБЛ + ИБС, ХОБЛ + ХСН, ХОБЛ + ИБС + ХСН) позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой систем не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения, обеспечивает достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 8 раз и вследствие этого – уменьшение числа госпитализаций в 4 раза [42].

В ретроспективном анализе влияния вакцинопрофилактики ПКВ13 и ППВ23 на риск развития повторных пневмоний у больных ХОБЛ ($n = 302$, все пациенты имели эпизод развития пневмонии любой этиологии в течение 5-летнего срока наблюдения) было показано достоверное снижение числа повторных пневмоний только при применении конъюгированной вакцины [44].

Другим вопросом была совместная вакцинация ПКВ13 с вакцинацией против гриппа. Хорошо известно, что подъемы заболеваемости пневмонией зачастую следуют за ростом заболеваемости гриппом. При этом пневмококк – основной возбудитель, вызывающий вторичную бактериальную пневмонию после гриппа [45]. В этой связи рекомендовано противогриппозную вакцинацию сочетать с проведением иммунизации против пневмококковой инфекции [5]. Г. Л. Игнатовой с соавт. (2019) было проведено исследование по анализу клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ13 и гриппозной вакциной у больных с ХОБЛ ($n = 153$). Показано, что комбинированное применение пневмококковой конъюгированной и гриппозной вакцин позволяет уменьшить степень клинических нарушений и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы на достоверно более приближенном к норме уровне по сравнению с моновакцинацией только пневмококковой вакциной. Одномоментная иммунизация ПКВ13 и гриппозной вакциной позволяет уменьшить риск неблагоприятных событий при ХОБЛ, снизить число обострений

и связанных с этим госпитализаций, а также количество случаев развития пневмоний [46].

Таким образом, в исследованиях была продемонстрирована высокая эпидемиологическая и клиническая эффективность вакцинации ПКВ13, обеспечивающая сохранение качества жизни и повышение приверженности к терапии у привитых иммунокомпетентных взрослых, имеющих хроническую патологию, в том числе сочетанную. Была показана долгосрочная эффективность в отношении снижения риска обострений основного заболевания и связанных с ними госпитализаций, в особенности при применении сочетанной схемы вакцинации ПКВ13, затем ППВ23, целесообразность вакцинации ПКВ13 в сочетании с иммунизацией против гриппа.

Наиболее уязвимой категорией взрослых являются лица, имеющие иммунокомпрометирующие заболевания и состояния. А. В. Жестковым с соавт. (2021) было проведено исследование по оценке изменений состава микрофлоры верхних дыхательных путей и показателей клеточного иммунитета через год после введения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины взрослым ВИЧ-инфицированным пациентам. В исследование участвовали 100 человек обоих полов (50% мужчин и 50% женщин) в возрасте от 18 до 71 года, которые имели различную стадию ВИЧ-инфекции (у четверых – III стадия заболевания, у 80 – IVA, у 15 – IVB и у одного пациент – IVB. Все пациенты принимали антиретровирусную терапию не менее 6 месяцев до начала исследования. Было показано, что иммунизация ПКВ13 приводит к статистически значимому снижению носительства *Streptococcus pneumoniae* через год после вакцинации ($p = 0,012$). Через год после введения ПКВ13 у пациентов отмечалось статистически значимое повышение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с довакцинальными уровнями [47].

Важной проблемой является защита против пневмококковой инфекции лиц из групп профессионального и социального риска. В нашей стране был получен и описан опыт применения ПКВ13 среди призывников, медицинских работников, лиц, подвергшихся воздействию вредных производственных факторов и имеющих профессиональные заболевания легких.

Так, была проведена оценка эпидемиологической эффективности ПКВ13 для профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах среди военнослужащих по призыву. Общая численность группы наблюдения составила 1727 человек. Применялись вакцины ПКВ13 и ППВ23. Показано, что среди вакцинированных ПКВ13 за 5-месячный период наблюдения заболеваемость внебольничной пневмонией была в 4,5 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), показатель эффективности составил 77,7%, а среди вакцинированных неконъюгированными полисахаридными

вакцинами – в 2,8 раза меньше ($p < 0,001$), показатель эффективности – 64,3%. Авторами сделан вывод, что ПКВ13 не уступает по эффективности 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцине для профилактики внебольничных пневмоний у военнослужащих и при ее отсутствии может применяться для вакцинации призывников за месяц до призыва на военную службу и новобранцев, не охваченных прививками против пневмококковой инфекции перед призывом [48].

Анализ эффективности ПКВ13 для профилактики профессионально обусловленной пневмококковой инфекции среди медицинских работников ($n = 157$) показал, что вакцинация обеспечивает снижение частоты всех пневмококковых инфекций в 2,1 раза, бактерионосительства – в 2,2 раза, пневмококковых респираторных инфекций – в 2,1 раза, респираторных инфекций любой этиологии на 33%, $p < 0,05$ в течение 12 месяцев наблюдения по сравнению с аналогичным периодом до вакцинации. Среди привитых медицинских работников уменьшилось число дней нетрудоспособности в связи с респираторными инфекциями. Таким образом, авторами отмечено, что вакцинация медицинских работников ПКВ13 эффективно уменьшает частоту профессионально обусловленных респираторных инфекций и бактерионосительства *S. pneumoniae* [49].

Изучение влияния пневмококковых вакцин на обострения у лиц с профессиональными заболеваниями легких (пневмоконйозом, в том числе антракосиликозом, профессиональным бронхитом) показало, что после вакцинации ППВ23 и через год – ПКВ13 имеет место снижение числа обострений к концу первого года после введения ПКВ13, сохраняющееся на протяжении последующих трех лет и статистически значимое к концу четвертого года наблюдения. Ретроспективно проанализированные данные пациентов с пневмоконйозом, которые были впервые привиты только ПКВ13, свидетельствуют, что к концу первого года после вакцинации число обострений достоверно снижается и продолжается в последующие годы. К концу пятого года после вакцинации достигается результат, аналогичный полученному у лиц, вакцинированных ПКВ13 и ППВ-23. Авторами исследования были разработаны следующие рекомендации по вакцинации пациентов с пневмоконйозом: вакцинация ПКВ13 показана однократно всем пациентам с профессиональными заболеваниями легких; при включении в план ведения пациентов с профессиональными болезнями легких вакцинопрофилактики достоверно уменьшается число обострений [50].

Экономическая эффективность вакцинации взрослых ПКВ13

Экономическая эффективность вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции оценивалась в разных группах пациентов

(Приложение 3) [51–65]. Так, на основании данных наблюдательного исследования, проведенного в Челябинской области и включавшего пациентов с ХОБЛ, была оценена экономическая эффективность применения ПКВ13. Установлено, что экономия бюджета при вакцинации пациента с ХОБЛ может достигать 89% за три года и 79% за четвертый год от предполагаемых затрат на лечение [52,53]. Выявленная экономия в основном обусловлена снижением частоты обострений ХОБЛ после вакцинации.

Было проведено также моделирующее фармакоэкономическое исследование эффективности затрат на вакцинацию ПКВ13 мужчин трудоспособного возраста с хроническими заболеваниями. Анализ проведен на основе экстраполяции данных отечественных и зарубежных исследований для пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, болезнями системы кровообращения или сахарным диабетом и позволил прогнозировать значимое снижение риска развития осложнений основного заболевания ($OR = 0,58, p < 0,05$), числа госпитализаций ($OR = 0,02, p < 0,05$) и ожидаемой смертности на фоне вакцинации. На основе модели показано, что, начиная со второго года после вакцинации, будет достигнута экономия бюджетных средств, увеличивающаяся в последующие годы [55,56].

Еще одно моделирующее исследование было проведено для 20-, 40- и 60-летних пациентов с одним, двумя и тремя факторами риска. Горизонт исследования составил 15 лет. Количество предотвращенных летальных исходов при вакцинации 100 тыс. пациентов с одним, двумя и тремя факторами риска в возрасте 20 лет – 32, 64 и 132 соответственно, в возрасте 40 лет – 40, 88 и 207 соответственно, в возрасте 60 лет – 95, 238 и 687 соответственно. С позиции системы здравоохранения в качестве экономически высокоэффективной может рассматриваться вакцинация ПКВ13 с введением через год ППВ23 60-летних пациентов с одним фактором риска и пациентов любого возраста с как минимум двумя факторами риска. Одна прививка ПКВ13 пациентов любого возраста с одним фактором риска при анализе с позиции системы здравоохранения может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство [59].

В 2021 г. были опубликованы результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию пожилых граждан. Было показано, что вакцинация ПКВ13 100 тыс. граждан РФ в возрасте 65 лет позволит предотвратить за 5 лет 547 случаев заболевания внебольничной пневмонией (ВБП), 93 случая инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) и 72 летальных исхода пневмококковой инфекции. Вакцинация ПКВ13 + ППВ23 100 тыс. лиц в возрасте 65 лет позволит предотвратить 611 случаев заболевания ВБП, 161 случай ИПИ и 97 летальных исходов пневмококковых инфекций. Расходы

в расчете на один дополнительный год жизни при вакцинации ПКВ13 составили 630,21 тыс. руб., а при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 1050,90 тыс. руб. Затраты в расчете на предотвращенный летальный исход пневмококковой инфекции при вакцинации ПКВ13 составили 1498,97 тыс. руб., при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 2488,59 тыс. руб. Один дополнительный год жизни с учетом QALY при вакцинации ПКВ13 требует 785,27 тыс. руб., при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 1303,06 тыс. руб. Расчет на один QALY является универсальным показателем, он подходит для любых медицинских вмешательств, поскольку каждое из них влияет либо на продолжительность жизни, либо на ее качество, либо на оба этих параметра. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать, что, хотя порог готовности платить за один QALY в РФ официально не утвержден, в соответствии с рекомендациями ВОЗ вмешательство может рассматриваться как экономически высокоэффективное, если затраты на один QALY не превышают величины ВВП на душу населения, и как экономически приемлемое, если они не больше утроенной величины ВВП на душу населения [66]. На момент проведения исследования [61] величина ВВП на душу населения в РФ составляла около 731,8 тыс. руб. (по итогам 2022 г. – 1047,9 тыс. руб.). Оценка влияния на бюджет системы здравоохранения показала, что за 5 лет бюджет может сохранить 24% средств при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 и 33% средств при вакцинации ПКВ13 [61].

Поскольку отдельные факторы риска несколько разнятся по влиянию на заболеваемость и прогноз динамики состояния здоровья пациентов, был осуществлен детальный анализ эффективности затрат на вакцинацию 40- и 65-летних пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учетом актуальных российских эпидемиологических данных. Оценка была проведена с позиции системы здравоохранения. Оценивались схемы: прививка ПКВ13, через год – ППВ23 и только одна прививка ПКВ13. Временной горизонт исследования – 5 лет. В результате исследования было выявлено, что вакцинация ПКВ13 + ППВ23 100 тыс. 65-летних пациентов позволит предотвратить за 5 лет 3454 случая заболевания внебольничной пневмонией и 273 летальных исхода ВБП. Вакцинация ПКВ13 + ППВ23 100 тыс. 40-летних пациентов позволит предотвратить 2509 случаев заболевания ВБП и 165 обусловленных ею летальных исходов. Вакцинация ПКВ13 100 тыс. 65-летних пациентов позволит предотвратить 3244 случаев ВБП и 256 летальных исходов пневмококковой инфекции. Вакцинация ПКВ13 40-летних граждан обеспечит предотвращение 2335 случаев заболевания ВБП и 154 летальных исхода на 100 тыс. вакцинированных.

Вакцинация 65-летних пациентов с СД2 характеризуется крайне высокой экономической эффективностью: инкрементальные (приростные) затраты на один дополнительный

QALY при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 189,27 тыс. руб., а вакцинация ПКВ13 влечёт за собой снижение затрат на 371,92 руб. в расчёте на одного вакцинированного. При вакцинации 40-летних пациентов инкрементальные затраты на один дополнительный QALY составят 491,31 тыс. руб. при вакцинации ПКВ13 + ППВ23, при ПКВ13 – 55,31 тыс. руб. [62].

В 2023 г. опубликованы результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию против пневмококковой инфекции пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Анализировали схему вакцинации одной дозой ПКВ13 с последующим введением через год ППВ23 и вакцинации только одной дозой ПКВ13. Временной горизонт исследования составил 5 лет. Анализ показал, что вакцинация ПКВ13+ППВ23 100 тыс. 65-летних пациентов позволит предотвратить за 5 лет 3986 случаев заболевания ВБП и 315 летальных исходов ВБП. Вакцинация ПКВ13 + ППВ23 100 тыс. 40-летних пациентов позволит предотвратить за 5 лет 2461 случай заболевания ВБП и 162 обусловленных ею летальных исхода. Вакцинация ПКВ13 100 тыс. 65-летних пациентов позволит предотвратить 3559 случаев заболевания ВБП и 281 летальный исход. Вакцинация ПКВ13 40-летних пациентов обеспечит предотвращение 2163 случая заболевания ВБП и 142 летальных исхода на 100 тыс. вакцинированных.

Установлено, что экономическая эффективность вакцинации как 65-летних, так и 40-летних пациентов с ХСН весьма высока: инкрементальные затраты на один дополнительный QALY при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 113,24 тыс. руб., а вакцинация ПКВ13 влечет за собой снижение затрат на 556,50 руб. в расчете на одного вакцинированного. При вакцинации 40-летних пациентов с ХСН с использованием схемы ПКВ13 + ППВ23 инкрементальные затраты на один QALY составят 519,72 тыс. руб., а при вакцинации ПКВ13 – 99,33 тыс. руб. Таким образом, вакцинация пациентов с ХСН против пневмококковой инфекции является экономически высокоэффективной [65].

Заключение

Десятилетний опыт применения 13-валентной конъюгированной полисахаридной вакцины против пневмококковой инфекции показал ее эффективность и безопасность как для взрослых, так и для детей.

Продemonстрирована эффективность как при использовании в формате селективной иммунизации детей групп риска (недоношенных, страдающих врожденной патологией, имеющих хронические заболевания и часто болеющих), так и при ее реализации в ходе рутинной вакцинопрофилактики в рамках Национального календаря профилактических прививок. Показана необходимость и безопасность своевременного

начала вакцинации (с 2-месячного возраста) новорожденных, в том числе недоношенных, возможность совмещения с иммунизацией против других инфекций в рамках Национального календаря прививок, значимость соблюдения рекомендуемой схемы вакцинации в соответствии с возрастом ребенка.

Что касается фармакоэкономической эффективности, хотя все проведенные исследования показали высокую экономическую эффективность вакцинации при любых изменениях ценовых и эпидемиологических параметров (цены вакцины, затраты на терапию пневмококковых инфекций, уровень заболеваемости, охват серотипов пневмококка ПКВ13 и ППВ23), появлении новых данных по эффективности вакцин в отношении инфекции, вызванной вакцин-специфичными серотипами пневмококка и длительности эффекта, необходимо уточнять экономическую целесообразность вакцинации в изменившихся условиях. Надежность полученных результатов моделирующих исследований должна быть проверена в плане их чувствительности к изменениям параметров модели в реальных условиях.

При принятии решения о включении тех или иных групп населения в программы вакцинации необходимо учитывать, что экономическая эффективность вакцинации зависит от риска развития пневмококковой инфекции в отдельных популяциях пациентов, периода, в течение которого организаторы здравоохранения готовы ждать возвращения инвестированных в программу вакцинации средств, видов затрат, учитываемых при анализе, эффективности вакцины в отдельных субпопуляциях пациентов и ряда других параметров.

В настоящее время имеет место недостаточный уровень охвата взрослого населения из групп риска против пневмококковой инфекции, в особенности среди лиц с профессиональными факторами риска (в том числе медицинских работников). Вместе с тем продемонстрирована эффективность данной меры как в отношении профилактики усугубления течения основного заболевания (развитие обострений и связанной с ними потребности в госпитализации) у лиц с хронической патологией (БА, ХОБЛ, в том числе в сочетании с ИБС, ХСН, СД), так и снижение их заболеваемости пневмониями. Показано, что максимальная эффективность, в том числе в отношении отдаленных результатов (4 года и более после вакцинации), достигается при использовании сочетанной схемы: начало иммунизации ПКВ13 с последующей ревакцинацией ППВ23, а также одновременной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. Однако необходимо учитывать, что ревакцинация ППВ23 после вакцинации ПКВ13 существенно увеличивает нагрузку на бюджет системы здравоохранения при относительно небольшом увеличении количества предотвращенных случаев заболевания пневмококковой инфекцией.

Приложение 1. Основные проведенные в Российской Федерации исследования по оценке эффективности затрат на вакцинацию детей ПКВ13

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|------------------------------------|--|--|---|---|
| Рудакова А.В. с соавт., 2011 [28] | Дети первого года жизни | Фармакоэкономическая оценка вакцинации ПКВ13 детей первого года жизни | Моделирование с горизонтом 10 лет с учетом прямых медицинских и непрямых затрат и популяционного эффекта при массовой вакцинации на основании данных клинических исследований, опыта применения ПКВ13 в мире и российских эпидемиологических данных | При массовой вакцинации эффективность затрат на вакцинацию ПКВ13 в общей популяции детей до года с учетом популяционного эффекта составит 44,2 тыс. руб./дополнительный год жизни при учете только прямых медицинских затрат, а в случае учета непрямых затрат вакцинация обеспечит экономию в размере 2,1 тыс. руб. на пациента. Выборочная вакцинация недоношенных детей с гестационным возрастом до 32 недель также является экономически высокоэффективной вследствие высокого риска пневмококковых инфекций (коэффициент «затраты/эффективность» при 10-летнем горизонте в случае учета только прямых медицинских затрат – 131,2 тыс. руб./дополнительный год жизни, при учете как прямых, так и непрямых затрат – 48,3 тыс. руб./дополнительный год жизни). Однако массовая вакцинация детей до года характеризуется более высокой эффективностью затрат вследствие вероятности развития популяционного эффекта |
| Романенко В.В. с соавт., 2012 [29] | Дети до 5 лет | Оценить экономическую эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей в возрасте до 5 лет. | Моделирующее исследование с учетом данных по заболеваемости в Свердловской области и охвата 95% | Через 5 лет от начала программы вакцинации детей до 5 лет предотвращенный экономический ущерб превысит в 2,28 раза затраты на вакцинацию. |
| Рудакова А.В. с соавт., 2014 [30] | Дети первого года жизни | Провести оценку эффективности затрат на вакцинацию детей первого года жизни ПКВ13 и анализ влияния массовой вакцинации на бюджет Российской Федерации | Моделирование с горизонтом 10 лет с учетом прямых медицинских и непрямых затрат и популяционного эффекта на основании данных клинических исследований, опыта применения ПКВ13 в мире и российских эпидемиологических данных | Коэффициент «затраты/эффективность» составляет 32,4 тыс. руб./дополнительный год жизни и 32,4 тыс. руб./QALY. Затраты на предотвращение 1 летального исхода составят 140,1 тыс. руб., дополнительные затраты на вакцинацию за 10 лет - 111,5 руб. на 1 ребенка. Таким образом, массовая вакцинация детей в возрасте до 1 года ПКВ13 является экономически высокоэффективной и позволит существенно снизить затраты на терапию пневмококковых инфекций в РФ. |
| Семенов В.В. с соавт., 2019 [16] | Дети первого года жизни, дети из групп высокого риска развития пневмококковой инфекции (с хроническими заболеваниями; часто болеющие) в возрасте 2-5 лет | Изучить влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость внебольничной пневмонией и смертность среди детей в возрасте до 5 лет. | Проведена оценка прямых медицинских затрат на основе данных по селективной (вакцинация детей групп риска в 2011–2014 гг.) и массовой (вакцинация детей в возрасте до 1 года в 2015–2018 гг.) стратегий иммунизации. | Предотвращенный предотвращенный (гг.) с на фоне проведения массовой вакцинации был в 10,8 раза выше и составил 172,0308 тыс. руб. против 15,8923 тыс. руб. при селективной иммунизации. Экономическая эффективность реализации массовой вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 была в 3,3 раза выше по сравнению с селективной вакцинацией. |

Примечание: QALY - Quality-Adjusted Life Year – год жизни с поправкой на качество. ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

Приложение 2. Обзор исследований проведенных в Российской Федерации по оценке эпидемиологической и клинической эффективности вакцинации ПКВ 13 взрослых различных групп риска

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|---------------------------------------|---|--|---|--|
| Демко И.В., 2017 [35] | Взрослые старше 50 лет, страдающие хроническими заболеваниями (ХЗЛ, ХСН и СД) | Изучить эффективность специфической профилактики пневмококковой инфекции у лиц групп риска (страдающие хроническими заболеваниями: ХЗЛ, ХСН и СД) | 12 080 взрослых из групп риска. 82,7% были привиты ПКВ13, из них 42% – в сочетании с противогриппозной вакциной, 16,3% – ППВ23. Был собран анамнез в течение 1 года, предшествующего вакцинации. В постпрививочном периоде оценка проводилась в течение 12 мес. | Уменьшение числа обострений или декомпенсаций, числа госпитализаций по поводу обострения основных заболеваний среди привитых пациентов, снижение заболеваемости пневмониями и острыми респираторными заболеваниями или гриппом. |
| Протасов А.Д., 2017 [38] | Взрослые, страдающие ХОБЛ | Оценить отдаленные клинические результаты вакцинации ПКВ13 и ППВ23 при раздельном и последовательном применении с определением оптимальной схемы вакцинации у взрослых с ХОБЛ. | 112 пациентов с ХОБЛ. Участников исследования разделили на 4 группы в зависимости от схемы вакцинации: ПКВ13 (n=32); ППВ23 (n=23); ППВ23, затем (через 12 мес.) ПКВ13 (n=32); ПКВ13, затем (через 2 мес.) ППВ23 (n=25). Изучаемые исходы оценивали за год до вакцинации, в течение 1-го после вакцинации и в течение 4-го года после вакцинации | Через 4 года после вакцинации в группе сочетанной иммунизации (ПКВ13, затем ППВ23) уменьшилось число пациентов с обострениями ХОБЛ на 50% (p<0,001), число курсов антибактериальных химиопрепаратов — на 47,8% (p<0,001), число госпитализаций — на 87,5% (p<0,001). |
| Игнатов Г.Л., Антонов В.Н., 2022 [44] | Взрослые, страдающие ХОБЛ | Провести анализ влияния вакцинопрофилактики ПКВ13 и ППВ23 на риск развития повторных пневмоний у больных ХОБЛ. | В ретроспективное исследование были включены 302 пациента с ХОБЛ. Больные были разделены на 3 группы: вакцинированных ПКВ13 (n=123), ППВ23 (n=32), непривитые (n=147) | Риск развития повторных эпизодов пневмонии остается достаточно высоким у невакцинированных пациентов и имеет тенденцию к увеличению в течение 5 лет с 17 до 22%. Достоверное снижение числа повторных пневмоний наблюдается только при применении ПКВ13 |
| Костин М.П., 2015 [40] | Взрослые, страдающие ХОБЛ | Оценить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции (КЖ) на показатели качества жизни (КЖ) у пациентов с ХОБЛ при использовании ПКВ13 и ППВ23 (за 12 мес.). | Больные ХОБЛ (n = 68) были рандомизированы на 2 группы: вакцинированные ПКВ13 (n = 33); ППВ23 (n = 25). Оценка КЖ проводилась в динамике с использованием заполняемой пациентом анкеты (COPD Assessment Test – CAT). | Вакцинация больных ХОБЛ против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 или ППВ23 способствует достоверному улучшению показателей КЖ. При наличии выбора введения ПКВ13 или ППВ23 у пациентов с ХОБЛ следует отдавать предпочтение в пользу конъюгированного вакциноного препарата. |
| Игнатов Г.Л., Антонов В.Н., 2018 [41] | Взрослые, страдающие ХОБЛ | Провести анализ динамики комплаентности у пациентов с ХОБЛ на фоне вакцинации, приверженность к лечению по опроснику Мориски-Грина. | 394 пациента мужского пола с ХОБЛ. Больные были разделены на 3 группы: вакцинированные ПКВ13 (n=150), ППВ23 (n=32), непривитые (n=212). Динамику изменения исследуемых параметров оценивали в течение 4 лет от начала терапии. | Применение ПКВ13 существенно увеличивает комплаентность и приверженность пациентов к проводимой терапии. В группе ПКВ13 наблюдались уменьшение степени одышки и стабилизация основных функциональных показателей респираторной системы на протяжении как минимум 4 лет наблюдения. |
| Игнатов Г.Л., 2019 [46] | Взрослые, страдающие ХОБЛ | Провести анализ клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ13 и гриппозной вакциной у больных с ХОБЛ. | 153 пациента мужского пола с диагнозом ХОБЛ, которые были разделены на три группы наблюдения: вакцинированные ПКВ13 (n=53), ПКВ13 и гриппозной вакциной (n=51), непривитые (n=49). Период наблюдения – 1 год. | Комбинированная вакцинопрофилактика пневмококковой конъюгированной и гриппозной вакцинами позволяет уменьшить степень клинических нарушений и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы на достоверно меньшем уровне по сравнению с моновакцинацией только пневмококковой вакциной. |
| Игнатов Г.Л., 2019 [43] | Взрослые старше 40 лет, страдающие ХОБЛ в сочетании с СД 2 | Провести анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у больных с сочетанным течением ХОБЛ и СД 2 в течение 5 лет. | 103 пациента с ХОБЛ в сочетании с СД 2, разделенные на 3 группы наблюдения: 1-ю (n=63) составили пациенты, вакцинированные ПКВ13; 2-ю (n=21) – вакцинированные ППВ23; 3-ю (n=19) – непривитые. | При включении вакцинопрофилактики в план ведения пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД уменьшается степень тяжести одышки, стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. Долгосрочная эффективность продемонстрирована только при применении ПКВ13. Вакцинация ПКВ13 позволяет улучшить качество жизни и прогноз для пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2. |

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|-----------------------------------|---|---|---|---|
| Игнатов Г.Л. с соавт., 2015 [51] | Взрослые, страдающие ХОБЛ, ИБС, а также сочетанием ХОБЛ и ИБС. | Изучить клиническую и экономическую эффективность вакцинопрофилактики ПКВ13 у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). | 306 пациентов разделены на 3 однородные по возрасту группы: 1-я (n = 106) – ХОБЛ + ИБС; 2-я (n = 134) – ХОБЛ без ИБС; 3-я (n = 66) – ИБС без ХОБЛ. Пациенты всех трех групп были привиты ПКВ13. | У вакцинированных с сочетанной патологией установлено достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 8 раз и вследствие этого – уменьшение числа госпитализаций в 4 раза за 2 года. |
| Игнатов Г.Л. с соавт., 2018 [42] | Взрослые с ХОБЛ, в том числе в сочетании с: ХСН; ИБС без ХСН; ИБС с ХСН. | Провести анализ клинической и фармакоэкономической эффективности применения ПКВ13 у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ, ИБС и ХСН | 429 пациентов мужского пола с диагнозами ХОБЛ, ИБС, ХСН. Для вакцинопрофилактики использовали ПКВ13, период наблюдения составил 5 лет. | ПКВ13 позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с сочетанной патологией на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. |
| Протасов А.Д. с соавт., 2018 [39] | Взрослые, страдающие бронхальной астмой (БА) | Провести оценку отдаленных клинических результатов вакцинации ПКВ23 и ПКВ13 при раздельном и последовательном применении с определением оптимальной схемы вакцинации у взрослых больных БА. | 103 пациента с БА, разделенные на 4 группы в соответствии со схемами вакцинации: ПКВ13 (n=33); ПКВ23 (n=25); ПКВ23, затем (через 12 мес.) ПКВ13 (n=18); ПКВ13, затем (через 2 мес.) ПКВ23 (n=27). | Через 4 года после вакцинации значительное увеличение числа больных без обострений только в группе ПКВ13 / ПКВ23 (48, 1%; p < 0,01). Пациентам с БА показано введение в комплекс базисной терапии вакцинации ПКВ13 с последующим введением ПКВ23. |
| Жестков А.В. с соавт., 2021 [47] | Взрослые ВИЧ-инфицированные пациенты | Оценить изменения состава микробиоты верхних дыхательных путей и показателей клеточного иммунитета через 1 год после введения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов | 100 пациентов, которые имели различную стадию ВИЧ-инфекции. 4 из них имели III стадию заболевания, 80 – IVa, 15 – IVb и 1 пациент – IVb. Все пациенты принимали антиретровирусную терапию не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациенты были привиты ПКВ13. | Иммунизация ПКВ13 приводит к статистически значимому снижению носительства Streptococcus pneumoniae через 1 год после вакцинации (p=0,012). |
| Кулжов П.В. с соавт., 2019 [48] | Военнослужащие по призыву, возраст 18–22 лет. | Оценить эпидемиологическую эффективность ПКВ13 для профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах в сравнении с эффективностью неконъюгированных пневмококковых полисахаридных вакцин. | Общая численность группы наблюдения составила 1727 человек (военнослужащие по призыву), разделенных на три группы, привитые ПКВ13 (n=571), ПКВ23 (n=663), непривитые (n=493). Период наблюдения составил 5 месяцев. | Среди вакцинированных ПКВ13 за 5-месячный период наблюдения заболеваемость внебольничной пневмонией была в 4,5 раза меньше, чем в группе сравнения (p < 0,001) (показатель эффективности – 77,7%), а среди вакцинированных неконъюгированными полисахаридными вакцинами – в 2,8 раза меньше (p < 0,001) (показатель эффективности – 64,3%). |
| Шпагина Л.А. с соавт., 2018 [49] | Взрослые, медицинские работники многопрофильной лечебно-профилактической организации | Определить эффективность вакцинации ПКВ13 для профилактики профессионально обусловленной пневмококковой инфекции у медицинских работников | 157 сотрудников многопрофильной лечебно-профилактической организации. Проведена вакцинация ПКВ-13. Оценены показатели заболеваемости и временной нетрудоспособности у медицинского персонала в течение 12 месяцев до и 12 месяцев после вакцинации. | В результате вакцинации снижена частота всех пневмококковых инфекций – в 2,1 раза, бактерионосительства – в 2,2 раза, пневмококковых респираторных инфекций – в 2,1 раза, респираторных инфекций любой этиологии на 33%, p<0.05. Уменьшилось число дней нетрудоспособности в связи с респираторными инфекциями. |
| Игнатов Г.Л. с соавт., 2019 [50] | Взрослые с профессиональными заболеваниями легких (пневмококциозом, профессиональным бронхитом) | Оценить влияние пневмококковых вакцин на обострения у лиц с профессиональными заболеваниями легких (ПЗЛ). | В исследование включены пациенты с ПЗЛ (n = 139). Проведен анализ длительного (5 лет) наблюдения за пациентами с ПЗЛ, привитых ПКВ13 и ПКВ23. | При включении в план ведения пациентов с ПЗЛ вакцинопрофилактики достоверно уменьшается число обострений. Вакцинация ПКВ-13 показана однократно всем пациентам с ПЗЛ. |

Приложение 3. Основные проведенные в Российской Федерации исследования по оценке эффективности затрат на вакцинацию взрослых ПКВ13

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|------------------------------------|---|--|---|--|
| Игнатова Г.Л. с соавт., 2015 [51] | Взрослые с ХОБЛ и ХОБЛ+ИБС | Демонстрация проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ13 у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). | Анализ прямых медицинских затрат на основе результатов наблюдения за пациентами в течение 1,5 года | При использовании ПКВ13 минимизируются издержки системы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ. При этом в общей группе пациентов с ХОБЛ экономия бюджета достигает 64% через 1 год после вакцинации и 70% через 1,5 года, а в группе пациентов с ХОБЛ + ИБС – до 82, 1% в течение 2 лет. Применение ППВ23 было связано со снижением клинической эффективности со временем, а возможная экономия бюджетных средств составила лишь 55 и 47% через 1,0 и 1,5 года соответственно. |
| Игнатова Г.Л. с соавт., 2016 [52] | Взрослые с ХОБЛ | Провести сравнительный анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ13 у больных ХОБЛ за 3 года. | На основании данных проспективного наблюдательного исследования о частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числе госпитализаций оценена экономическая эффективность применения ПКВ13 | Установлено, что суммарная экономия средств системы здравоохранения в пересчете на 1 больного ХОБЛ составит через 3 года после вакцинации 61 737 руб., или 89% по сравнению с затратами до проведения иммунизации. |
| Игнатова Г.Л. с соавт., 2017 [53] | Взрослые с ХОБЛ | Анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ13 у больных ХОБЛ за 4 года. | На основании данных проспективного наблюдательного исследования рассчитаны прямые затраты, связанные с издержками на вакцинацию, госпитализацию и амбулаторные обращения к врачу. | Вакцинация с применением ПКВ13 позволяет обеспечить на протяжении 4 лет экономию до 78,5% в год от предполагаемых затрат на данных пациентов. |
| Игнатова Г.Л. с соавт., 2017 [54] | Взрослые (возраст 31,7 ± 5,4 года) | Доказать клиническую и экономическую эффективность вакцинации ПКВ13 КВ1 профилактики обострений хронического бронхита у лиц молодого возраста. | Существлены расчет прямых медицинских и косвенных затрат на основе наблюдательного исследования длительностью 1 год и экстраполяция результатов с горизонтом 3 года. | Суммарные прямые и косвенные затраты, обусловленные вакцинацией и заболеванием хроническим бронхитом, при 1-летнем горизонте в группах вакцинированных и невакцинированных значимо не различались. В трехлетнем горизонте исследования показано, что уменьшение амбулаторных и стационарных эпизодов лечения обострений хронического бронхита позволит сократить суммарный экономический ущерб от заболевания на 28%. |
| Брико Н.И. с соавт., 2018 [55; 56] | Мужчины трудоспособного возраста с хроническими заболеваниями | Изучение прогностической эпидемиологической и экономической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у мужчин с различными хроническими заболеваниями | В рамках моделирующего исследования на основе экстраполяции данных отечественных и зарубежных исследований для пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, болезнями системы кровообращения или сахарным диабетом осуществлена оценка предполагаемой эффективности вакцинации в 5-летней перспективе. | Начиная со второго года после вакцинации, будет достигнута экономия бюджетных средств, увеличивающаяся в последующие годы, не требующие повторной вакцинации. |

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
| Рудакова А.В. с соавт., 2018 [57] | Пациенты в возрасте 65 лет с разным уровнем риска развития пневмококковой инфекции | Оценка социальных и фармакоэкономических аспектов вакцинации ПКВ13 65-летних пациентов с различным уровнем риска пневмококковой инфекции. | Анализ осуществлялся методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения. Временной горизонт – 5 и 15 лет. Оценка проводилась для граждан без нарушений иммунитета и хронических заболеваний (низкий риск); пациентов без нарушений иммунитета с наличием хронических заболеваний, которые могут повлечь за собой умеренное увеличение риска пневмококковых инфекций (умеренный риск); пациентов с нарушениями иммунитета и существенным увеличением риска пневмококковых инфекций (высокий риск), а также для всей популяции 65-летних граждан. В базовом варианте анализ проводили для режима вакцинации, предполагающего введение в группах низкого и умеренного риска 1 дозы ПКВ13, а в группе пациентов высокого риска – 1 дозы ПКВ13 и 1 дозы ППВ23 через 8 недель | С учетом распределения 65-летних граждан в РФ по уровням риска, при 15-летнем горизонте средняя эффективность дополнительных затрат на вакцинацию ПКВ13 составит в популяции в целом 216,4 тыс. руб./QALY. Вследствие этого вакцинация ПКВ13 всех 65-летних граждан, независимо от уровня риска, может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства. Средняя величина дополнительных затрат на предотвращение 1 летального исхода пневмококковых инфекций составила в популяции в целом 1274,8 тыс. руб. Даже при снижении временного горизонта до 5 лет в группах умеренного и высокого риска вакцинация ПКВ13 может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство. Анализ показал также, что при вакцинации всех 65-летних граждан за 5 лет в бюджет системы здравоохранения вернется 33,2% средств. |
| Рудакова А.В. с соавт., 2019 [58] | Пациенты в возрасте 65 лет с высоким риском развития пневмококковой инфекции | Оценка фармакоэкономических аспектов вакцинации 65-летних граждан с высоким уровнем риска развития пневмококковой инфекции. | Анализ осуществляли методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения. Предполагали, что вакцинация осуществляется 1 дозой ПКВ13 и 1 дозой ППВ23 через 8 недель с ревакцинацией 1 дозой ППВ23 через 5 лет. | Коэффициент эффективности затрат составляет при 5-летнем горизонте 571,9 тыс. руб./QALY, что позволяет рассматривать вакцинацию как экономически высокоэффективное вмешательство. При этом за 5 лет в бюджет системы здравоохранения вернется 37,6% затраченных на вакцинацию средств. |
| Рудакова А.В. с соавт., 2019 [59] | Пациенты в возрасте 20, 40 и 60 лет с 1, 2 и 3 факторами риска | Оценка потенциальной эффективности затрат на вакцинацию ПКВ13 и ПКВ13+ППВ23 иммунокомпетентных взрослых пациентов с различным уровнем риска пневмококковой инфекции. | Моделирующее исследование с позиции системы здравоохранения и с учетом социальной перспективы. Временной горизонт – 15 лет. Анализ проводили для вакцинации 1 дозой ПКВ13 с ревакцинацией 1 дозой ППВ23 через 1 год и для вакцинации только 1 дозой ПКВ13. | Количество предотвращенных при вакцинации случаев инфекции и объем предотвращенных затрат увеличиваются с увеличением уровня риска. При этом с возрастом существенно возрастает количество обусловленных данными заболеваниями летальных исходов. Количество предотвращенных летальных исходов при вакцинации 100 тыс. пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска в возрасте 20 лет – 32, 64 и 132 соответственно, в возрасте 40 лет – 40, 88 и 207 соответственно, в возрасте 60 лет – 95, 238 и 687 соответственно. Объем предотвращенных прямых медицинских и общих затрат в расчете на 1 вакцинированного варьирует в пределах 0,41–2,95 тыс. руб. и 1,00–6,82 тыс. руб. соответственно. В целом при анализе с позиции системы здравоохранения в качестве экономически высокоэффективной может рассматриваться вакцинация против пневмококковой инфекции ПКВ13 с введением через год ППВ23 60-летних пациентов с как минимум 1 фактором риска и пациентов любого возраста с как минимум 2 факторами риска. Вакцинация 1 дозой ПКВ13 пациентов любого возраста с как минимум 1 фактором риска при анализе с позиции системы здравоохранения может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство. |

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|-----------------------------------|---|---|---|---|
| Орлова Е.А. с соавт., 2020 [60] | <p>Взрослые пациенты с повышенным риском развития пневмококковой инфекции (с хроническими формами сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний, больные сахарным диабетом и ожирением, реконвалесценты после острого среднего отита, перенесшие менингит, пациенты с хроническими заболеваниями печени, почек и гемобластозами)</p> | <p>Обосновать экономическую эффективность и выбор стратегии вакцинопрофилактики в контингентах повышенного риска развития респираторной пневмококковой инфекции среди взрослого населения Астраханской области.</p> | <p>Осуществлен ретроспективный анализ заболеваемости и охвата вакцинацией взрослых пациентов в группах риска развития пневмококковой инфекции в Астраханском регионе за 2015–2018 гг. Проанализированы отчетно-статистические материалы ТФОМС АО по оплате медицинской помощи пациентам, перенесшим пневмонию в 2015–2018 гг.</p> | <p>Окупаемость вакцинации с применением ПКВ13 и ППВ23 в условиях 95% охвата прививками может быть выявлена через 2 года.</p> |
| Рудакова А.В. с соавт., 2021 [61] | <p>Граждане в возрасте 65 лет</p> | <p>Оценка клинико-экономической эффективности вакцинации граждан РФ в возрасте 65 лет против пневмококковой инфекции</p> | <p>Анализ проведен с позиции системы здравоохранения. Оценивали режимы вакцинации одной дозой ПКВ13 с введением через год одной дозы пневмококковой ППВ23 и вакцинации только одной дозой ПКВ13. Временной горизонт исследования составил 5 лет.</p> | <p>Вакцинация ПКВ13 100 тыс. граждан РФ в возрасте 65 лет позволит предотвратить за 5 лет 547 случаев заболевания внебольничной пневмонией (ВБП), 93 случая инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) и 72 летальных исхода пневмококковой инфекции. Вакцинация ПКВ13+ППВ23 100 тыс. лиц в возрасте 65 лет позволит предотвратить 611 случаев заболевания ВБП, 161 случай ИПИ и 97 летальных исходов пневмококковых инфекций. Один дополнительный год жизни с учетом качества (QALY) при вакцинации ПКВ13 требует затраты 785,27 тыс. руб., при вакцинации ПКВ13+ППВ23 — 1303,06 тыс. руб. Затраты в расчете на один дополнительный год жизни при вакцинации ПКВ13 составили 630,21 тыс. руб., а при вакцинации ПКВ13+ППВ23 — 1050,90 тыс. руб. Затраты в расчете на предотвращенный летальный исход пневмококковой инфекции при вакцинации ПКВ13 составили 1498,97 тыс. руб., при вакцинации ПКВ13+ППВ23 — 2488,59 тыс. руб. Оценка влияния на бюджет системы здравоохранения показала, что за 5 лет в бюджет вернется 24% средств при вакцинации ПКВ13+ППВ23 и 33% — средств при вакцинации ПКВ13.</p> |

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|-----------------------------------|--|---|---|--|
| Рудакова А.В. с соавт., 2022 [62] | Пациенты с сахарным диабетом второго типа в возрасте 40 и 65 лет | Оценка фармакоэкономических аспектов вакцинации против пневмококковой инфекции 40- и 65-летних пациентов с сахарным диабетом второго типа | Анализ был проведён с позиции системы здравоохранения. Оценка осуществлялась методом марковского моделирования на основе российских эпидемиологических данных с учётом результатов зарубежных исследований. Оценивались схемы вакцинации 1 дозой ПКВ13 с введением через 1 год 1 дозы ППВ23 и вакцинации только 1 дозой ПКВ13. Временной горизонт исследования – 5 лет. | Вакцинация ПКВ13 + ППВ23 100 тыс. 40-летних пациентов позволит предотвратить 2509 случаев заболевания ВБП и 165 обусловленных ею летальных исходов. Вакцинация ПКВ13 + ППВ23 100 тыс. 40-летних пациентов позволит предотвратить 2509 случаев заболевания ВБП и 165 обусловленных ею летальных исходов. Вакцинация ПКВ13 100 тыс. 65-летних пациентов позволит предотвратить 3244 случая ВБП и 256 летальных исходов пневмококковой инфекции. Вакцинация ПКВ13 40-летних пациентов обеспечит предотвращение 2335 случаев заболевания ВБП и 154 летальных исхода на 100 тыс. вакцинированных. Вакцинация 65-летних пациентов с СД2 характеризуется крайне высокой экономической эффективностью: инкрементальные затраты на 1 дополнительный QALY при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 189,27 тыс. руб., а вакцинация ПКВ13 влечёт за собой снижение затрат на 371,92 руб. в расчёте на 1 вакцинированного. При вакцинации 40-летних пациентов инкрементальные затраты на 1 дополнительный QALY составят для вакцинации ПКВ13 + ППВ23 491,31 тыс. руб., а ПКВ13 – 55,31 тыс. руб. Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции 40- и 65-летних пациентов с СД2 является экономически высокоэффективной. Вакцинация ПКВ13 с последующим введением ППВ23 обеспечивает увеличение количества предотвращённых случаев заболевания и обусловленных им летальных исходов по сравнению с вакцинацией только ПКВ13, но при этом требует дополнительных затрат. |
| Орлова Е.А. с соавт., 2022 [63] | Пациенты с ХОБЛ | Оценка экономического ущерба от отсутствия пневмококковой вакцинации как ведущего фактора риска развития внебольничной пневмонии и обострений ХОБЛ. | На основе данных литературных источников был определен относительный риск осложнений ХОБЛ, ассоциированных с отсутствием пневмококковой вакцинации. С учетом показателя распространенности фактора риска (доли невакцинированных пациентов с ХОБЛ) за 2015 – 2019 гг. рассчитан популяционный атрибутивный риск. Далее определялся ежегодный экономический ущерб от развития внебольничной пневмонии и обострений ХОБЛ. | В связи с увеличением доли вакцинированных пациентов за пятилетний период наблюдения экономический ущерб от развития внебольничной пневмонии снизился в 2,1 раза, а от обострений ХОБЛ - в 2,3 раза. Анализ показал, что затраты на вакцинацию пациентов с ХОБЛ в 5,2 раза меньше объема предотвращаемого вакцинацией ежегодного экономического ущерба. |

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|--|--|--|---|---|
| <p>Колосов В. Н. с соавт., 2022 [64]</p> | <p>Граждане трудоспособного возраста, включенные в программу мониторинга (работающие в условиях неблагоприятного воздействия на респираторное здоровье человека профессиональных, социальных и биологических факторов; вахтовый метод организации трудовой деятельности; наличие у работающих профессиональных факторов риска острых и хронических респираторных заболеваний в соответствии с перечнем специальностей и вредных профессиональных факторов; частые респираторные инфекции и обострения хронических заболеваний бронхолегочной системы; сопутствующие заболевания; курение табака)</p> | <p>Провести анализ медико-экономической эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций с помощью экспертных оценок и прогнозного моделирования среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода</p> | <p>Анализ проведен для 20-, 40- и 60-летних пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска с помощью моделирования. Оценка фоновой заболеваемости болезнями органов дыхания населения проведена на основе данных МИАЦ Амурской области.</p> | <p>Совокупные (прямые и косвенные) экономические затраты государства и предприятия (экономический ущерб) при заболеваемости населения трудоспособного возраста внебольничной пневмонией на территории данного промышленного предприятия составили 1 12 811 руб. на одного человека в год. Реализация Программы клинико-эпидемиологического мониторинга и профилактики острых респираторных заболеваний с использованием противогриппозной и пневмококковой вакцин имеет высокий уровень медико-экономической эффективности. Это позволяет рекомендовать их применение как наиболее эффективный метод снижения уровня заболеваемости респираторными инфекциями в комплексе противозидемических и профилактических мероприятий среди работающего населения и инструмент повышения экономической эффективности промышленных предприятий.</p> |

| Авторы, год | Группа риска | Цель исследования | Дизайн исследования | Результаты |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--|---|--|
| Рудакова А.В. с соавт., 2023 [65] | Пациенты с ХСН в возрасте 40 и 65 лет | Анализ эффективности затрат на вакцинацию против пневмококковой инфекции 40- и 65-летних пациентов с хронической сердечной недостаточностью. | Анализ проводили методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения. Оценка осуществлялась на основе российских эпидемиологических данных с учетом результатов зарубежных исследований. Анализировали схему вакцинации 1 дозой ПКВ13 с последующим введением через 1 год ППВ23 и вакцинации только 1 дозой ПКВ13. Временной горизонт исследования – 5 лет. | Вакцинация ПКВ13+ППВ23 100 тыс. 65-летних пациентов позволит предотвратить за 5 лет 3986 случаев заболевания ВБП и 315 летальных исходов ВБП. Вакцинация ПКВ13+ППВ23 100 тыс. 40-летних пациентов позволит предотвратить 2461 случай заболевания ВБП и 162 обусловленных ею летальных исхода. Вакцинация ПКВ13 100 тыс. 65-летних пациентов позволит предотвратить 3559 случаев заболевания ВБП и 281 летальный исход. Вакцинация ПКВ13 40-летних пациентов обеспечит предотвращение 2163 случая заболевания ВБП и 142 летальных исхода на 100 тыс. вакцинированных. Экономическая эффективность вакцинации как 65-летних, так и 40-летних пациентов с ХСН весьма высока (инкрементальные затраты на 1 дополнительный QALY при вакцинации ПКВ13+ППВ23 – 113,24 тыс. руб., а вакцинация ПКВ13 влечет за собой снижение затрат на 556,50 руб. в расчете на 1 вакцинированного). При вакцинации 40-летних пациентов с ХСН ПКВ13+ППВ23 инкрементальные затраты на 1 QALY составят 519,72 тыс. руб., а при вакцинации ПКВ13 – 99,33 тыс. руб. Таким образом, вакцинация пациентов любого возраста с ХСН против пневмококковой инфекции является экономически высокоэффективной. |

Примечание: QALY - Quality-Adjusted Life Year — год жизни с поправкой на качество; ВБП – внебольничная пневмония; ИПИ – инвазивные пневмококковые инфекции; ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина; ППВ23 – 23-валентная полисахаридная вакцина; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Отечественными исследователями был получен положительный опыт иммунизации взрослых из групп профессионального риска – медицинских работников, военнослужащих по призыву и лиц, подвергшихся вредным производственным факторам и имеющих профессиональные заболевания легких.

Видится целесообразным дальнейшее расширение групп риска среди взрослого населения,

подлежащего вакцинации против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок (прививок по эпидемиологическим показаниям), мониторинг эпидемиологической и социальной эффективности рутинной иммунизации детского населения на национальном уровне, надзор за изменениями в серологической структуре циркулирующих пневмококков под влиянием проводимой вакцинопрофилактики.

Литература

- GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* (London, England), 400(10369), 2221–2248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7)
- Брико Н. И., Коршунов В. А., Ломоносов К. С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):28–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
- Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Учебное пособие для врачей. Под ред. Брико Н. И.: Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017.
- Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. О. М. Драпкина, Н. И. Брико, М. П. Костинов и др. М., ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 2020. 248 с.
- Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19–34. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>
- Andrés de Roux, et al. Comparison of Pneumococcal Conjugate Polysaccharide and Free Polysaccharide Vaccines in Elderly Adults: Conjugate Vaccine Elicits Improved Antibacterial Immune Responses and Immunological Memory. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 46, Issue 9, 1 May 2008, Pages 1488 <https://doi.org/10.1086/588219>
- Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International Vaccine Access Center (IVAC) Данные на 20 января 2023 г. Доступно по: <https://view-hub.org/map/?set=vaccine-product-current-planned&group=vaccine-introduction&category=pcv> Ссылка активна на 14 июня 2023
- Emily K Horn, Icon, Matt D, et al. Pages 1291–1309 | Received 03 Jun 2021, Accepted 19 Aug 2021, Accepted author version posted online: 23 Aug 2021, Published online: 11 Sep 2021 <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.197152>
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар 13 – вакцина тринадцативалентная пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная. ЛП 000798-031011. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa171426-1e3a-44bc-81f4-6031a67504f1 Ссылка активна на 15.05.2023.
- Рубан А. П., Струч С. В. Вакцинация как вариант решения вопроса резистентности *S. pneumoniae*. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(2): 83–92. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-83-92>
- Приказ МЗ РФ от 06 декабря 2021 г. № 122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям» Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> Ссылка активна на 15.05.2023
- Ильина С. В., Белецкая О. А., Сабитов А. У. Результаты оценки эффективности и безопасности применения конъюгированных пневмококковых вакцин в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы № 6 /2013/С.55–59
- Салкина О. А., Снегова Н. Ф. и др. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2012. №1.
- Харит С. М., Окунева М. А., Рулева А. И. и др. Опыт реализации программы массовой вакцинации против пневмококка детей первого года жизни в Санкт-Петербурге. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(3):76–78. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i3.1013>
- Резолюция заседания общественного Координационного совета по изучению пневмококковой инфекции и вакцинации в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015;14(1):75–77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-1-75-77>
- Семериков В. В., Зубова Е. С., Софронова Л. В. Влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей до 5 лет. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (4): 216–228. doi: 10.15690/pf.v16i4.2051
- Чучалин А. Г., Онищенко Г. Г., Колосов В. П. Респираторные инфекции у детей: результаты реализации региональной программы вакцинопрофилактики. *Педиатрия*. 2016. Том 95. № 4. С. 196–201.
- Сомова А. В., Романенко В. В., Голубкова А. А. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(1):25–32. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32>
- Резолюция заседания Экспертного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России. ПФ. 2016. №6.
- Брико Н. И., Коршунов В. А., Намазова-Баранова Л. С. И др. Оценка эффективности вакцинации младенцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок России. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(3):203–211. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2038>
- Брико Н. И., Коршунов В. А., Намазова-Баранова Л. С. И др. Результаты трехлетней вакцинации детей против пневмококковой инфекции в России. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(4):287–299. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1943>
- Харит С. М., Фридман И. В., Павлюкова А. Н. и др. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 443–447. doi: 10.15690/pf.v13i5.1639
- Ильина С. В., Лысанов Ю. И. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной недоношенных детей и детей с врожденными пороками сердца в Иркутске. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(3):12–16. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i3.692>
- Семериков В. В., Зубова Е. С., Лошкарёва В. Н. и др. Распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и оценка профилактической эффективности и реактогенности применения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (6): 372–378. doi: 10.15690/pf.v16i6.2075
- Вавилова В. П., Вавилов А. М., Черкаева А. Х. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями носоглотки снижает уровень заболеваемости другими инфекциями респираторного тракта: результаты проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):557–563. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1439>
- Федосеев М. В., Новикова Д. А., Ткаченко Н. Е. и др. Опыт применения и оценка безопасности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у детей младше 5 лет. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(5):59–64. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i5.1166>
- Курдуп М. К., Галицкая М. Г., Давыдова И. В. и др. Противопневмококковая вакцинация детей с хронической кардиологической патологией. *Доктор.Ру*. 2022; 21(3): 17–21. [10.31550/1727-2378-2022-21-3-17-21](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-3-17-21)
- Рудакова А. В., Усков А. Н., Харит С. М., Сидоренко С. В. Фармакоэкономические аспекты пневмококковой вакцинации детей в России. *Журнал инфектологии*. 2011;3(4):78–83. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2011-3-4-78-83>
- Романенко В. В., Сомова А. В. Оценка экономической эффективности и вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей до 5 лет в Свердловской области. *Уральский медицинский журнал*. 2012. № 10(102). С. 98–100.
- Рудакова А. В., Баранов А. А., Лобзин Ю. В. и др. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2014. Т. 13. № 1. С. 51–59. DOI: 10.15690/vsp.v13i1.911
- Bonten, M. J., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., et al. (2015). Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 372(12), 1114–1125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1408544>
- Игнатова Г. Л., Блинова Е. В., Струч С. В., Сырочкина М. А. Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):448–453. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201447
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.». – М.: Федеральная служба охраны по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 340 с.
- Брико Н. И., Коршунов В. А., Васильева И. А., Воробьева А. Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(5):15–23. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>
- Демко И. В., Корчагин Е. Е., Гордеева Н. В. и др. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края. *Пульмонология*. 2017;27(1):21–28. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28>
- Ромашов Б. Б., Полякова Н. В. Особенности патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета. *Молодой ученый*. 2015;13(3):10–4
- Couillard A, Veale D, Muir JF. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice. *Rev Pneumol Clin*. 2016;67(3):143–53. doi: 10.1016/j.pneumo.2010.05.003
- Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П. и др. Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 12 – 2. С. 165–174.

39. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П. и др. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2018;28(2):193–199. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199>
40. Костинов М. П., Жестков А. В., Протасов А. Д. и др. Сравнительный анализ динамики показателей качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин. *Пульмонология*. 2015;25(2):163–166. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-163-166>
41. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н. Анализ динамики комплаентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции. *Терапевтический архив*. - 2018. Т. 90. №3. С. 47–52. doi: 10.26442/terarkh201890347-52
42. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н. Анализ влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на течение коморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 8. С. 53–62. doi: 10.26442/terarkh201890853-62
43. Игнатова Г. Л., Блинова Е. В., Антонов В. Н., Гребнева И. В. Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 11. С. 49–54. doi: 10.26442/00403660.2019.11.000424
44. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н. Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на повторные пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2022;94(11):1257–1261. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201932
45. Grabowska K, Höglberg L, Penttinen P, Svensson A, Ekdahl K. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect Dis*. 2006;6:58. doi: 10.1186/1471-2334-6-58
46. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н., Блинова Е. В. Анализ эффективности совместной или последовательной вакцинации пневмококковыми и гриппозными вакцинами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 8. С. 12–17. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000205
47. Жестков А. В., Золотов М. О., Лямин А. В. и др. Результаты иммунопрофилактики ВИЧ-инфицированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной. *Терапевтический архив*. - 2021. Т. 93. №11. С. 1300–1305. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201188
48. Куликов П. В., Жоголев С. Д., Аминов Р. М. и др. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. *Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин. Журнал фтизиатрии*. Том 11, № 2, 2019, DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123
49. Шпагина Л. А., Котова О. С., Шпагин И. С. и др. Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной 13-валентной вакцины у медицинских работников. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (11): 55–61. DOI: 10.26442/terarkh2018901155-61
50. Игнатова Г. Л., Родионова О. В., Антонов В. Н. и др. Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на обострения у пациентов с профессиональными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2019;29(4):428–34. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-428-434>
51. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н., Родионова О. В. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2015;25(3):312–319. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-312-319>
52. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н., Родионова О. В. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 42–46.
53. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869_0189_2017_27_3_376_383
54. Игнатова Г. Л., Захарова И. А., Антонов В. Н. Клинико-экономическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой 13-валентной вакциной у больных хроническим бронхитом молодого возраста. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(2):17–22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-17-22>
55. Брико Н. И., Батыршина Л. Р., Брико А. Н. Оценка прогностической эпидемиологической и экономической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у мужчин трудоспособного возраста с различными хроническими заболеваниями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018. № 1. С. 17–23.
56. Брико Н. И., Батыршина Л. Р., Брико А. Н. Предполагаемая эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у мужчин трудоспособного возраста. *Профилактическая медицина*. 2018. Т. 21. № 3. С. 10–15.
57. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты. *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10. № 3. С. 11–22.
58. Рудакова А. В., Харит С. М., Лобзин Ю. В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против пневмококковой инфекции лиц из группы высокого риска. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(6):39–44. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-39-44>
59. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Эффективность затрат на вакцинацию против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска в рамках федеральных и региональных программ. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):6–18. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-6-18>
60. Орлова Е. А., Дорфман И. П., Орлов М. А., Абуллаев М. А. Фармакоэкономическое обоснование проведения антипневмококковой вакцинации в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний среди взрослого населения Астраханской области. *Фармация и фармакология*. 2020. Т. 8. № 6. С. 436–445. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-436-445>
61. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации пожилых граждан против пневмококковой инфекции в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2021;24(12):41–48.
62. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с сахарным диабетом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5):78–88. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-78-88>
63. Орлова Е. А., Дорфман И. П., Умерова А. Р. и др. Экономический ущерб отсутствия пневмококковой вакцинации как фактора риска осложнений хронической обструктивной болезни легких. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):187–197. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-187-197
64. Колосов В. П., Курянова О. П., Перельман Ю. М. и др. Прогнозная оценка эффективности вакцинопрофилактики острых респираторных инфекций среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода. В сборнике: *Системный анализ в медицине (САМ 2022). Материалы XVI международной научной конференции*. Под общей редакцией В. П. Колосова. Благовещенск, 2022. С. 177–182.
65. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2023;63(5):19–26. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.5.n2378>
66. *Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]*. Geneva; 2001. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf> Accessed: 14 June 2023.

Об авторах

- **Николай Иванович Брико** – д. м. н., профессор, академик РАН, директор Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. briko_n_i@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.
- **Владимир Андреевич Коршунов** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. korshtunov_v_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>.
- **Юрий Владимирович Лобзин** – д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, главный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. niidi@niidi.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9524-7513>.
- **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** – д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской педиатрии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» Минобрнауки России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России. 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А. ckb@ckbran.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>.
- **Алла Всеволодовна Рудакова** – д. фарм. н., профессор, с. н. с. отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. rudakova_a@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0442-783X>.
- **Елена Геннадиевна Симонова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>

Поступила: 30.06.2023. Принята к печати: 31.08.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-106-139>

A Decade of Experience in the use of 13-Valent Conjugated Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Russian Federation

NI Briko¹, VA Korshunov^{*1}, JuV Lobzin^{2,3}, LS Namazova-Baranova^{4,5}, AV Rudakova^{2,6}, EG Simonova⁷

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁴Scientific and Clinical Center No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Russian Scientific Center for Surgery named after academician B.V. Petrovsky" of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, Moscow, Russia

⁵Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

⁷IPO First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Резюме

*Pneumococcal infection remains a significant global health problem, and vaccination is the main measure for its prevention. To date, the period of use of pneumococcal conjugated polysaccharide vaccines in Russia exceeds 14 years, and 13-valent conjugated polysaccharide pneumococcal vaccine (PCV13) - more than 10 years. During this time, extensive experience has been accumulated in the use of this type of vaccines, and many studies have been carried out to evaluate their effectiveness and safety. **The purpose** of this review is to summarize the experience of using PCV13 in Russian Federation with an assessment of its epidemiological and clinical effectiveness. A search was made for scientific publications devoted to the study of the epidemiological efficacy, the safety as well as cost-effectiveness of PCV13 use in Russian Federation. The review included original studies published in Russian journals. The results of the studies carried out indicate the efficacy and safety of PCV13 for both adults and children. The effectiveness of immunization of children at risk (premature, suffering from congenital pathology, having chronic diseases and often ill) was demonstrated, the need and safety of the timely start of vaccination (from 2 months of age) of newborns was shown, the possibility of its combination with immunization against other infections within the framework of the national vaccination schedule, the importance of following the recommended vaccination schedule in accordance with the age of the child. The effectiveness of vaccination of adults suffering from chronic diseases has been shown both in terms of preventing the aggravation of the course of the underlying pathology and reducing the risk of pneumonia. Positive experience has been gained in immunizing adults from occupational risk groups - medical workers, conscripts and persons exposed to a harmful production factor and having occupational lung diseases. The conducted studies have shown a high cost-effectiveness of PCV13 vaccination, however, with any changes in price and epidemiological parameters, it is necessary to clarify the economic feasibility of vaccination under the changed conditions. Taking into account the positive experience gained in immunization, it seems appropriate to further maintain a high level of vaccination coverage of the child population, expanding risk groups among the adult population subject to vaccination against pneumococcal infection within the framework of the National Immunization Schedule, taking into account its epidemiological, clinical and economic efficiency.*

Keywords. Vaccine prevention, pneumococcal infection, vaccines, risk groups, epidemiological efficiency, cost-effectiveness.

No conflict of interest to declare.

For citation: Briko NI, Korshunov VA, Lobzin JuV, et al. A decade of experience in the use of 13-valent conjugated polysaccharide pneumococcal vaccine in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):106-139 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-106-139>

* For correspondence: Korshunov Vladimir A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia. 8, build. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia. +7 (903) 272-49-25, kvan2009@mail.ru. ©Briko NI, et al.

Introduction

Pneumococcal infections (PIs) are a significant global health problem [1]. The socioeconomic and epidemiological burden of PI-associated diseases in Russia is high as well [2]. Pneumococcus is the cause of extremely common forms of the upper respiratory tract diseases in children (including acute otitis media (AOM), one of the key causative agents of community-acquired pneumonia (CAP) in adults and children. It is also associated with the development of relatively rare but threatening diseases such as bacteremia, including pneumonia, and pneumococcal meningitis [3].

The risk groups for the disease and severe course of pneumococcal infection include both children and several groups of the adult population. Risk groups include, first of all, young children (especially under 2 years of age), premature infants, children with developmental disorders, children with chronic pathology (especially immunodeficiency disorders), frequently ill children, and children living in permanent-stay institutions (orphanages, boarding schools, etc.) [4].

Among adults, pneumococcal infection is especially dangerous for people with immunocompromising diseases and conditions (HIV-infected, receiving immunosuppressive therapy, etc.), chronic diseases (respiratory diseases, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, etc.), and people over 65 years of age. There are also a number of risk groups associated with social and occupational risk factors: people from organized groups and those in permanent-stay places (military personnel and conscripts in army, persons working on a rotational basis, those living in social institutions — homes for the disabled, residential care facilities, etc.), persons working in production harmful to the respiratory system (coal, oil and gas, chemical industry, etc.), medical and social workers, persons in disaster areas (floods, earthquakes, etc.) [4].

Vaccination is the basis for pneumococcal infection prevention. Two types of pneumococcal vaccines are currently available and actively used — polysaccharide pneumococcal vaccines (PPCV) and polysaccharide conjugate vaccines (PCV). They are used both individually and in combined vaccine regimen [5]. The advantage of pneumococcal conjugate vaccines is that they can be administered to children including infants (above 2 months) and can stimulate the development of immune memory cells, providing a long-lasting effect and herd effect [6].

In this regard, PCVs are used for routine vaccination in children. A 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) is currently used for vaccination of children in National Immunization Programs (NIPs) in 127 countries worldwide (data available in October 2022) and is also recommended for use in adults in certain risk groups and age categories in 50 countries worldwide [7].

As of 2022, it is estimated that the introduction of PCV13 into childhood immunization programs has prevented 175.2 million cases of infection and 625

thousand deaths worldwide [8]. The effectiveness of PCV is proved in the world clinical practice: immunization programs have shown a decrease in the incidence of invasive forms of pneumococcal infection caused by vaccine-specific serotypes by 84%, bacteremic pneumonia by 74–91%, a decrease to 77.4% in the incidence of complicated AOM, and have reduced the prevalence of antimicrobial resistance [9, 10].

In the Russian Federation, pneumococcal vaccination was included in the NIP in 2014 [11]. Prior to inclusion in the calendar, experience with conjugate vaccines (first 7-valent (PCV7) and then 13-valent (PCV13) was gained in children and adults at risk. Thus, the current experience of using conjugate vaccines in Russia exceeds 14 years (PCV7 was registered in 2009) and PCV13 — 10 years (Prevenar 13 vaccine was authorized in Russia in 2011). Extensive experience in using this type of vaccine has been accumulated for this period, and many studies have been conducted to assess its effectiveness and safety.

Purpose – to summarize the experience of using the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine in the Russian Federation with assessment of its epidemiological and clinical efficacy.

Materials and methods

A search for scientific publications was conducted to study the epidemiological, clinical and economic effectiveness and safety of the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine in the Russian Federation. Original studies published in Russian language journals were included in the review.

Results

Efficacy/effectiveness and safety of PCV in children

Before including the pneumococcal vaccination into the NIP Russia had extensive experience with both PCV7 and PCV13. Thus, about 50,000 children had been vaccinated by PCV7/PCV13, and more than 90,000 doses had been administered in 49 regions of the Russian Federation by 2013 [12].

In 2013, a team of authors (Ilyina S. V. et al., 2013) published a review article on the assessment of effectiveness and safety of pneumococcal conjugate vaccines in the Russian Federation. It presented the experience of using primarily the 7-valent conjugate vaccine. The review includes studies conducted in different regions of the country (Moscow, Astrakhan Region, Yaroslavl Region, Krasnoyarsk Region, Republic of Sakha (Yakutia), and others). These studies demonstrated the high epidemiological efficacy of vaccination, which was demonstrated by a reduction in the number of pneumococcal diseases (CAP, AOM, acute respiratory infections) and related hospitalizations. In all the studies conducted, special attention was paid to assessing the safety of immunization. More specifically, the review presents the results of one of the first studies on the use of PCV7 in children under 5 years of age with various

health conditions and risk factors for the development of invasive pneumococcal diseases (IPI), which revealed high clinical and immunological efficacy and safety of immunization regimens using the pneumococcal conjugate vaccine in children at risk [13].

Based on these data, the authors of the review concluded that PCV is effective and well tolerated (including among premature infants) when started at 2 months of age and administered simultaneously with other vaccines in the Russian NIP [12].

The accumulated experience served as a basis for introducing vaccination against pneumococcal infection into the National Immunization Program.

A program of mass immunization with pneumococcal conjugate vaccine (PCV) of children of the first and second year of life, including premature infants, in St. Petersburg was as a pilot project before including the vaccine in the NIP. This program started in June 2013. It used PCV13 vaccine, which was chosen basing on the results of monitoring the pneumococci serotypes circulating in St. Petersburg. Based on the use of more than 38,000 doses of the vaccine, its high safety was confirmed both when administered separately and in combination with other vaccines of the National Calendar [14].

Thus, the data were obtained proving the epidemiological, clinical, and economic feasibility of including the pneumococcal vaccination in the National Immunization Calendar. As a result of efforts of the Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Specialists, the Union of Pediatricians of Russia, and the Russian Society for Pediatric Infectious Diseases, pneumococcal vaccination has been included in the National Immunization Program since 2014 (the schedule 2+1) [15].

Experience of immunization of children with PCV13 after introducing vaccination against pneumococcal infection into the NIP

Shortly after the PI vaccination was introduced into the National Calendar, a number of papers were published to evaluate its efficacy at the regional level.

Thus, a team of authors (Semerikov V. V., et al., 2019) analyzed the impact of immunization of children against pneumococcal infection on the morbidity and mortality of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in Perm. The analysis was performed considering selective (vaccination of children at risk in 2011–2014) and mass (vaccination of children under 1 year of age in 2015–2018) immunization strategies. The material was based on state federal statistical observation forms (period of mass immunization) and sampling data (period of selective immunization).

The authors noted that under selective vaccination conditions (2011–2014) among vaccinated people of the risk group — frequently ill children — after immunization, the incidence rate of community-acquired pneumonia decreased 4.0-fold, and the mortality rate among children under one year of age decreased

2-fold. The introduction of mass vaccination against pneumococcal infection in children of the first year of life in Perm led to a decrease in the incidence of community-acquired pneumonia among children under 2 years of age, absence of multiple foci of pneumococcal infection in children's organized groups, a decrease in the number of hospitalizations and ensured the absence of pneumonia mortality among children in the first year of life by the third year of implementation of this immunization strategy [16].

Another large-scale experience with PCV13 was the immunization program in a region (Amur Region) affected by a natural disaster (floods in 2013) [17].

The study group included 5000 children aged 2 to 5 years who were immunized against pneumococcal infection. The main factor determining the selection of patients for vaccination was the negative health impact of the flood and the consequent decline in social and environmental conditions. The monitoring program included five visits over a period of three years for follow-up.

According to the study [17], the incidence of acute respiratory diseases and pneumonia in the vaccinated population decreased 2.5-fold compared to the pre-vaccine period.

Somova A. V. et al. evaluated the epidemiological efficacy of PCV13 vaccine in the city of K. — a large industrial center in the Sverdlovsk Region. The authors conducted a retrospective observational epidemiological study (n=192) to evaluate the effect of PCV13 vaccination on the incidence of unspecified CAP in children aged under 6 years. According to the findings, the incidence of CAP among vaccinated children was 3.2 per 1000 in children under 1 year of age, 6.1 per 1000 in children aged 1–2 years, and 7.8 per 1000 in children over 2 years of age. In contrast, the incidence of community-acquired pneumonia among unvaccinated children was 7.1 per 1000 in children under 1 year of age, 9.2% in children aged 1–2 years, and 17.2% in children over 2 years of age. The incidence of pneumococcal infection was higher in individuals who were not immunized ($t > 2$; $p < 0.05$) across all age groups compared to those who were immunized. As noted by the authors, the epidemiological efficacy of the PCV13 vaccine against unspecified pneumonias is high. Individuals who did not receive the vaccine had a pneumococcal disease incidence 1.9 times higher than those who were immunized; the epidemiological efficacy factor was 48.65% [18].

However, the vaccination campaign faced a number of challenges. Thus, when discussing the interim results of implementation of universal vaccination against pneumococcal infection in infants of the first year of life under the NIP in Russia, the expert council of pneumococcal infection specialists pointed out that only a small proportion of infants (approximately 30% on average in the country) receive the first pneumococcal vaccine dose at the recommended age of 2 months to start immunization [19].

A team of authors analyzed the results of the first three years of routine vaccination of children against PI at the national level [20]. The authors performed a retrospective comparative evaluation of the morbidity and mortality of pneumonia in the pediatric population, and the incidence of acute otitis media in children under the age of 14 in the pre-vaccination period and within three years after the start of routine vaccination with PCV13. Federal statistical observation forms were used for the study. The study found that routine PCV vaccination under the NIP of the Russian Federation led to a 35% reduction in mortality rate among children under 1 year of age from CAP and also reduced the incidence of AOM. However, the low proportion of community-acquired pneumonias with specified etiology (29%) made it difficult to assess the effect of pneumococcal pneumonia vaccination [20].

Moreover, the study found that although the pneumococcal vaccination coverage rate among children in the first two years of life was high (87%), a large proportion of children (73%) were not vaccinated on time in most of the RF subjects, i.e., only 27% of children were vaccinated before the age of 6 months and within the allowed timeframe. In 2016, 3.4% and 9.3%, similarly in 2017, 3.4% and 8% of infants under one year of age remained unvaccinated due to medical exemptions and refusals, respectively [21].

Other authors also raised concerns regarding the adherence and timeliness of vaccination. The study previously mentioned, performed in the large industrial center of the Sverdlovsk Region (Somova A. V., et al, 2018), demonstrated that the highest epidemiological efficacy of PCV13 (54.8%) was achieved through timely and regulated immunization [18].

The need for timely initiation of vaccination is also emphasized in the paper by Kharit S. M. et al. (2016). The authors conducted a retrospective comparative study to investigate the clinical efficacy of vaccinating children under three years of age with PCV13. The incidence of acute respiratory infections (ARIs), AOM and pneumonia during the first three years of life was assessed ($n=370$, $n=184$ PCV13 vaccinated, $n=186$ unvaccinated children of equal age). It was shown that those vaccinated in the first year of life, compared with those not vaccinated, had 5.5 times fewer ARIs per child in the third year of life (0.42 and 2.31 cases), 6.8 times fewer otitis media cases in the second year of life (7.6% and 52.1%; $p < 0.01$), and 34.7 times fewer cases in the third year of life (1.1% and 38.2%; $p < 0.01$). CAP was 6.3 times less frequent (1.1% and 6.9%) in all three years for those vaccinated before one year of age. Moreover, children who were vaccinated during their first year of life experienced fewer ARIs per child in the third year compared to those vaccinated later (0.42, 1.02, 2.03 in the first, second, and third years of follow-up, respectively). There was a significant difference in the incidence of otitis media between children vaccinated in the first and third

years of life (1.1% and 15.6%, respectively; $p < 0.01$).

The authors conclude that vaccinating children under the age of one is necessary to decrease the incidence of ARIs, otitis media, and pneumonia. Immunization in the second and third years of life, "catch-up" immunization is effective, although to a lesser extent [22].

Efficacy/effectiveness and safety of PCV13 in children at risk group

Studies assessing the effectiveness and safety of PCV vaccination in children at risk, primarily premature and with congenital disorders, deserve special attention.

In the study (S. V. Ilyina, Yu. I. Lysanov, 2013), conducted even before the mass vaccination campaign, the national experience of vaccination of such patients was obtained. Over 700 children at risk, including premature infants, children with congenital heart defects, and broncho-pulmonary dysplasia aged between 2 months to 2 years, received the PCV7 and PCV13. 193 immunized children were monitored for a period of 1.5 years. The results showed that the frequency of general disorders (increase in body temperature from 37.6 to 38.0 °C) was 4%, local reactions and other adverse reactions were not registered in the post-vaccination period. It should be noted that in 59.1% of cases pneumococcal vaccine was administered in combination with other calendar vaccines.

No cases of pneumococcal disease (pneumonia, meningitis, acute otitis media, or broncho-obstructive syndrome) were registered in the vaccinated children during the 18-month follow-up period after vaccination. The study authors demonstrated the appropriateness, safety and effectiveness of vaccinating premature infants having congenital heart defects and broncho-pulmonary dysplasia with PCV13 starting from as young as 2 months, if necessary, simultaneous vaccination with other vaccines from the Vaccination Calendar [23].

The appropriateness and safety of vaccination of premature infants with broncho-pulmonary dysplasia were also demonstrated in the study of V. V. Semerikov et al. conducted in the Perm Region. The study group included vaccinated preterm infants with broncho-pulmonary dysplasia ($n = 29$), the comparison group included unvaccinated preterm infants with broncho-pulmonary dysplasia ($n = 29$) and 30 vaccinated full-term children. PCV13 vaccine was used. Vaccination of premature children having broncho-pulmonary dysplasia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine has been shown to have high prophylactic effect (absence of cases of CAP among the vaccinated children under prospective observation for 3 years), good tolerability (absence of clinical manifestations of broncho-obstructive syndrome and negative effects on the respiratory system in the form of apnea and desaturation among the vaccinated children), weak reactogenicity ($17.2 \pm 0.57 \%$), and similar

Review

tolerability of the vaccine in preterm infants ($16.5 \pm 0.55\%$) [24].

The authors' findings are crucial for achieving maximum epidemiological and social efficacy of vaccination since infants under the age of one, especially premature children and children with health problems, are at a very high risk of invasive pneumococcal infections that can lead to severe consequences. The timely vaccination, which has been shown to be appropriate, safe and effective in these studies, is a critical factor in reducing the burden of pneumococcal disease in children of this risk group.

A number of studies examined the efficacy and safety of immunization in children with chronic diseases and those who are frequently ill. Thus, a group of authors (V. P. Vavilova, 2015) conducted a prospective comparative study to evaluate the efficacy of PI prevention in children with chronic nasopharyngeal diseases (adenoiditis, pharyngitis, tonsillitis, recurrent otitis media), as well as in children with recurrent acute respiratory infections (more than 5 times per year) using PCV13 vaccination. The study included 876 children aged 2–5 years, of whom 448 were in the PCV13 group and 428 were in the control group (unvaccinated). The results showed that the PCV13 group had 2 times ($p < 0.001$) fewer cases of acute respiratory infections, 2.4 times fewer cases of pneumonia ($p = 0.042$), 2.5 times fewer cases of acute bronchitis ($p = 0.008$), and 2.2 ($p = 0.001$) and 2.3 times ($p = 0.004$) fewer cases of acute otitis media and exacerbations of chronic maxillary sinusitis than the control group during the year. Thus, PCV13 vaccination was shown to reduce the risk of acute respiratory and ART- infections in children with chronic nasopharyngeal disease [25].

Another study (Fedoseenko M. V. et al.) presented the experience of PCV13 vaccination of children with health conditions of the Vaccine Prophylaxis Department of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the National Medical Center for Children's Health. The study involved 110 children aged 2 months to 5 years, healthy and with different types of health problems (with allergic forms of diseases; cardiovascular system (congenital heart defect), broncho-pulmonary system (bronchial asthma, broncho-pulmonary dysplasia) diseases). Children were vaccinated with PCV13 according to age-appropriate schedules. In most cases, PCV immunization was combined with the other vaccines of the NIP. The safety and tolerability of the vaccination was evaluated. The study showed that the incidence of local reactions in vaccinated children did not exceed 33%, while the incidence of general reactions was 11%. A similar frequency of negative reactions occurred in both relatively healthy children and those with different health conditions. PCV13 vaccination was concluded to be well-tolerated by both healthy children and patients with various pathological conditions [26].

These findings are supported by the results presented in the paper authored by Kurdup M. K. et al.

This study evaluated the safety and epidemiological efficacy of pneumococcal vaccination in children with chronic cardiovascular conditions. The study involved 82 children aged 1 month to 7 years with chronic cardiac conditions who were examined and/or treated at the cardiology and cardiac surgery departments. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine was used.

No complications during the postvaccination follow-up period were recorded in the vaccinated children. Twelve children experienced a subfebrile temperature rise lasting from several hours to two days, while 13 children had mild to moderate local reactions. The standardized follow-up examination after vaccination revealed no increase in the degree or functional class of congestive heart failure (CHF). During the 1st year after vaccination, no child was diagnosed with acute otitis media, meningitis and no exacerbation or aggravation of the course of the underlying disease was observed [27]

Cost-effectiveness of PCV13 vaccination in children

Several pharmaco-economic studies on childhood vaccination against pneumococcal infection have been conducted in the Russian Federation [16,28–30]. Modeling was conducted in 2014 with a ten-year study horizon using data from clinical trials, global PCV13 vaccination experience, and Russian epidemiological data. According to the analysis, the cost for an additional life year and quality-adjusted life year (QALY) was calculated to be 32,400 rubles, and preventing one death would cost 140,100 rubles. Additionally, vaccination costs for ten years would be only 111.5 rubles per child. Thus, mass vaccination of children under 1 year of age with PCV13 was shown to be highly cost-effective and allowing significant reduction of costs of therapy of pneumococcal infections in the Russian Federation [30].

Vaccination against pneumococcal infection was demonstrated to be more cost-effective than selective vaccination of children from risk groups based on the results obtained from vaccinating children in Perm in 2019 [16].

Thus, the national experience of using the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children has shown its safety, epidemiological, social, and economic efficacy.

Epidemiological and clinical efficacy of PCV13 in adults at risk

There is extensive experience worldwide with the use of PCV13 in adults at risk and a large number of studies have been conducted on the efficacy and safety of the vaccine. The largest foreign trial evaluating the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the adult population is the double-blind, randomized, placebo-controlled CAPITA trial, which enrolled 84,496 patients over the age of 65. The mean follow-up period was 3.97 years [31].

The results of the study showed that the efficacy of PCV13 in reducing the risk of community-acquired pneumococcal pneumonia caused by vaccine-specific serotype was 45.6% (95% CI 21.8-62.5%) and in reducing the risk of IPI was 75.0% (95% CI 41.4-90.8%). Subsequent analysis showed an even greater efficacy among patients with diabetes mellitus — 89.5% (95% CI 65.5–96.8%) in reducing the risk of pneumococcal pneumonia caused by vaccine-specific serotype. It should be noted that according to the results of various epidemiological studies, the risk of developing community-acquired pneumonia in patients with DM increases 1.3-1.5-fold and the risk of hospitalization — 1.3-1.8-fold [32].

In the Russian Federation, adult vaccination against pneumococcal infection is included in the preventive vaccination calendar for epidemic indications. Thus, according to it, adults of the following risk groups are subject to vaccination: persons subject to military service, persons over 60 years of age with chronic lung diseases, elderly persons living in nursing homes [11]. Each year, an increasing number of adults are vaccinated against pneumococcal infection (2018—more than 640 thousand, 2022 — more than 1 million 450 thousand). At the same time, the coverage of the adult population is also increasing. Thus, while in 2018, 1.6% of persons aged 18 to 36 years and 2.3% of persons older than 60 years were vaccinated against PI, this number increased to 5.3% and 11.2%, respectively, by 2022 [33].

However, the coverage rate in specific risk groups remains unknown. In 2018, a team of authors conducted a study to analyze pneumococcal vaccination coverage rates in risk groups of adult population. The source of information on the size and composition of the adult population vaccinated against pneumococcal infection was the healthcare authorities in the constituent entities of the Russian Federation. It was shown that the main adult groups vaccinated between 2015 and 2018 against pneumococcal infection were: patients with chronic diseases (55%, including 27.5% of patients with chronic lung diseases) persons subject to military conscription (30%) and various occupational risk groups (11%). Less than 5% vaccinations were received by other risk groups. Maximum coverage was achieved among adults with chronic lung disease (15.1%). Among patients with chronic non-pulmonary diseases, the coverage was as follows: 4% for liver diseases, 3.8% for cardiovascular system diseases, 2.8% for endocrine system diseases, and 1% for immunocompromising conditions and diseases. In other chronic patient groups, the coverage was even lower. Among adults with occupational risk factors and in special stay conditions, the maximum vaccination coverage was achieved among conscripts (67.4%). Vaccination was administered in negligible amounts to other categories of occupational risk: 4.9% among healthcare professionals, 3.1% among employees of open-type educational organizations (schools, kindergartens, etc.) [34].

The low vaccination coverage is unlikely to have had a significant impact on the incidence of pneumococcal infections among the adult population in the Russian Federation. Nevertheless, the available experience of regional programs and data from sample studies allow assessing the efficacy of pneumococcal vaccination among adults of different risk categories.

For example, in 2015, the Krasnoyarsk region developed and implemented a comprehensive action plan to reduce mortality from respiratory diseases, which included, among other things, vaccination of adults and children at risk against influenza and pneumococcal infection. A total of 1700 children aged 2 to 5 years in orphanages, as well as frequently and long-term ill children and 14,863 adults with chronic respiratory and cardiovascular system diseases and diabetes mellitus were vaccinated. The majority (82.7%) received the PCV13 vaccine, of whom 42% were vaccinated along with the influenza vaccine. 12,080 adults at risk were examined within 1 year of vaccination and included in the analysis [35].

Within a year after vaccination, the number of exacerbations or decompensations of the underlying diseases among vaccinated individuals was shown to decrease 3-fold, the number of hospitalizations for exacerbation and decompensation of the underlying disease — 11.5-fold, the incidence of pneumonia — 4.8-fold, and the incidence of acute respiratory diseases or influenza — 6.6-fold. According to the authors, the results obtained indicate the high efficacy of vaccination against pneumococcal infection in preventing pneumonia, reducing the incidence of respiratory infections, reducing the number of hospitalizations for exacerbations or decompensations as a result of the stabilized course of the underlying disease [35].

One of the largest risk groups are patients with chronic lung disease (CLD), particularly chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Currently available data suggest that COPD affects approximately 1% of the general population, and the prevalence increases with age, reaching 10% among individuals aged 40 years and older [24]. Comorbidity is a frequent phenomenon in COPD. Thus, according to various authors, the combination of COPD and diabetes mellitus occurs in 2 to 35.8% of patients. [36,37]

A number of studies have been conducted in Russia to comprehensively evaluate the efficacy of PCV13 vaccination of patients with COPD, including those with comorbidity (diabetes mellitus (DM), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF)) in terms of various outcomes. Vaccination efficacy was assessed by parameters describing the course of the underlying disease (number of exacerbations, need for hospitalization, change in functional tests) and the risk of pneumonia.

The studies explored a number of important clinical issues in vaccinating patients with chronic diseases against pneumococcal infection. First of all, these

Review

are papers aimed at determining the optimal vaccination regimen. Thus, in the study (Protasov A. D. et al, 2017) 112 patients with mild, moderate, severe, and extremely severe COPD were divided into 4 groups with a different vaccination scheme applied: 1). PCV13 mono-vaccination (n=32); 2). PPCV23 mono-vaccination (n=23); 3). sequential vaccination: PPCV23 (n=32) after 12 months - PCV13; 4). PCV13, then (after 2 months) with PPCV23 (n=25). All patients received baseline therapy according to the severity of the disease. Comparable in comorbidities and age, the groups received a comparable amount of baseline COPD therapy, which remained the same throughout the study.

It was shown that the best result was achieved in the group of sequential administration of PCV13 followed by PPCV23. Thus, 4 years after vaccination in this group, the number of patients with COPD exacerbations decreased by 50% ($p < 0.001$), the number of courses of antimicrobial chemotherapy — by 47.8% ($p < 0.001$), the number of hospitalizations — by 87.5% ($p < 0.001$) compared to the pre-vaccination period. It should be emphasized that long-term efficacy (4 years after immunization) in terms of preventing exacerbations of the underlying disease was noted only in this group of patients [38].

Similar results were obtained in bronchial asthma: the best long-term efficacy (4 years after vaccination) was achieved with the combined PCV13+PPCV23 vaccination regimen. The authors noted that starting the sequential regimen with a conjugate vaccine was more effective than starting with a polysaccharide vaccine [39].

This confirmed that the combined use of two types of vaccines is the most optimal immunization regimen for patients with chronic diseases. The PCV13 vaccine first generates immune memory, while the use of PPCV23 expands the number of serotypes against which the patient is protected. It should also be noted that this is the approach recommended by national guidelines for adult vaccination against pneumococcal infection [5].

Clinically important parameters such as the effect of vaccination on the quality of life of COPD patients and their compliance (adherence) to therapy of the underlying disease were also studied. For example, the study by Kostinov M.P. et al, 2015, using a sample of 58 people with COPD, showed that vaccination against pneumococcal infection contributes to a significant improvement in quality of life parameters. Changes in quality of life over time were assessed using the COPD Assessment Test (CAT) questionnaire, comparing mean scores 1 year before and 1 year after vaccination. Patients were immunized with either PCV13 (n = 33) or PPCV23 (n = 25). A decrease in the CAT (quality of life improvement) score of 10.3 points was observed in the PCV13 group and 8.8 points in the PPCV23 group ($p < 0.05$) [40].

And the paper by G.L. Ignatova and V. N. Antonov showed that including PCV13 vaccine prophylaxis

in the treatment plan of patients with COPD (n=394) not only allows to reduce the degree of dyspnea and stabilize the main functional parameters of the respiratory system during at least 4 years of follow-up, but also significantly increases patient compliance and adherence to therapy. The authors explain this effect by a significant improvement in the patient's general condition and a reduction in dyspnea [41].

A number of studies examined the efficacy of vaccination in the highest risk group of adults — patients with comorbidity and those with a history of pneumonia. G. L. Ignatova in her papers analyzed the results of vaccination of COPD patients in combination with type 2 diabetes mellitus, adults with COPD and heart conditions — CHD, including in combination with CHF [42,43].

All of these studies produced results that supported the efficacy of PCV13. Including preventive vaccination in the treatment plan of patients with COPD combined with DM (n=309) was found to reduce the severity of dyspnea, stabilize the main functional parameters of the respiratory system not only in the short-term period, but also during at least 5 years of follow-up. PCV13 vaccination can improve quality of life and prognosis in patients with COPD combined with DM 2 [43].

Using PCV13 in patients with combined cardiopulmonary disease (COPD+CHD, COPD+CHF, COPD+CHD+CHF) allows reducing the degree of dyspnea and stabilizing the main functional parameters of the respiratory and cardiovascular systems not only in the short-term, but also during at least 5 years of follow-up, provides a significant 8-fold decrease in the level of COPD exacerbations and consequently — a 4-fold reduction in the number of hospitalizations [42].

A retrospective analysis of the effect of preventive vaccination with PCV13 and PPCV23 on the risk of recurrent pneumonia in COPD patients (n=302, all patients had an episode of pneumonia of any etiology during a 5-year follow-up period) showed that a significant reduction in the number of recurrent pneumonias was observed only when the conjugate vaccine was used [44].

PCV-13 and influenza co-vaccination was another issue.

It is well known that increases in the incidence of pneumonia often follow those of influenza. In this case, pneumococcus is the main pathogen causing secondary bacterial pneumonia after influenza [45]. In this regard, it is recommended to combine influenza vaccination with immunization against pneumococcal infection [5]. Ignatova G. L. et al. conducted a study to analyze the clinical and economic efficacy of preventive vaccination with PCV13 and influenza vaccination in patients with COPD (n=153). Combined preventive vaccination with pneumococcal conjugated and influenza vaccines allows reducing the degree of clinical disorders and stabilizing the main functional parameters of the respiratory system at a significantly

lower level compared to monovaccination with pneumococcal vaccine alone. Simultaneous PCV13 and influenza preventive vaccination can reduce the risk of adverse events in COPD and decrease the number of exacerbations, associated hospitalizations, and cases of pneumonia [46].

Thus, the studies demonstrated high epidemiological and clinical efficacy of PCV13 vaccination in immune-competent adults with a chronic condition, including patients with comorbidities, preserving quality of life and improving patient compliance to therapy. Long-term efficacy in reducing the risk of exacerbations of the underlying disease and associated hospitalizations particularly with a combined regimen of PCV13 followed by PPCV23 vaccination and appropriateness of PCV13 vaccination in combination with influenza immunization were shown.

The most vulnerable category of adults are those with immunocompromising diseases and conditions. Zhestkov A. V. et al. conducted a study to assess changes in the composition of the upper respiratory tract microflora and cellular immunity parameters 1 year after administration of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adult HIV-infected patients. The study enrolled 100 individuals of both genders (50% males and 50% females) aged 18 to 71 years with different stages of HIV infection. Four of them had stage III disease, 80 had IVA, 15 had IVB, and 1 patient had IVB. All patients had received antiretroviral therapy for at least 6 months prior to study entry. PCV13 vaccination was shown to result in a statistically significant reduction in *Streptococcus pneumoniae* carriage 1 year after vaccination ($p=0.012$). One year after PCV13 vaccination, patients had a statistically significant increase in total T cells, T helper cells, and cytotoxic T cells compared to prevaccination levels [47].

An important issue is the protection against pneumococcal infection of persons of occupational and social risk groups. The experience of PCV13 vaccination among conscripts, healthcare professionals, persons exposed to harmful production factors and having occupational lung diseases was obtained and described in our country.

Thus, the epidemiological efficacy of PCV13 for the prevention of CAP in military conscripts was evaluated. The total size of the observation group was 1727. PCV13 and PPCV23 vaccines were used. The incidence of CAP among those vaccinated with PCV13 during the 5-month follow-up period was shown to be 4.5 times lower than in the comparison group ($p < 0.001$), the efficacy rate was 77.7%, and the incidence of community-acquired pneumonia among those vaccinated with non-conjugated polysaccharide vaccines was demonstrated to be 2.8 times lower ($p < 0.001$), the efficacy rate was 64.3%. The authors concluded that PCV13 is not inferior in efficacy to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia in military personnel and, in its

absence, can be used for vaccination of conscripts one month before conscription and recruits not covered by vaccination against pneumococcal infection before conscription [48].

Analysis of PCV13 efficacy in preventing occupational pneumococcal infection among healthcare professionals ($n=157$) showed that vaccination resulted in a 2.1-fold reduction in the incidence of all pneumococcal infections, 2.2-fold reduction in bacteremia, 2.1-fold reduction in pneumococcal respiratory infections, a 33% reduction in respiratory infections of any cause, $p<0.05$ during a 12-month follow-up compared to the same period before vaccination. The number of days of disability due to respiratory infections decreased among vaccinated healthcare professionals. Thus, the authors found that vaccination of healthcare professionals with PCV13 effectively reduced the incidence of occupational respiratory infections and *St. pneumoniae* carriage [49].

The study of the effect of pneumococcal vaccines on exacerbations in persons with occupational lung diseases (pneumoconiosis, including anthracosilicosis, occupational bronchitis) showed that after vaccination with 2 vaccines (PPCV23 and PCV13 one year later) there was a decrease in the number of exacerbations by the end of the 1st year after PCV13; the obtained result was maintained during the next 3 years and the number of exacerbations decreased statistically significantly by the end of the 4th year. Retrospectively analyzed data of patients with pneumoconiosis who were first vaccinated with PCV13 alone show that the number of exacerbations significantly decreases by the end of the 1st year after vaccination, the decrease continued in subsequent years, by the end of the 5th year after vaccination reaching a similar result obtained in the group of persons vaccinated with PCV13 and PPCV23. The authors of the study developed the following recommendations for vaccination of patients in this group: PCV13 vaccination is indicated once for all patients with occupational lung diseases; when preventive vaccination is included in the treatment plan of patients with pulmonary dust disease, the number of exacerbations is significantly reduced [50].

Cost-effectiveness of PCV13 vaccination in adults

The cost-effectiveness of adult vaccination against pneumococcal infection was evaluated in different patient groups [51–65]. Thus, based on the data of an observational study conducted in the Chelyabinsk Region and including patients with COPD, the cost-effectiveness of PCV13 vaccination was evaluated. It was found that budget cost savings with vaccination could be as high as 89% in 3 years and 79% in year 4 of the estimated costs for these patients [52,53]. The identified savings are mainly due to a reduced incidence of COPD exacerbations after vaccination.

A modeling pharmacoeconomic cost-effectiveness study of PCV13 vaccination in men of the working age

Review

with chronic diseases was also conducted. The analysis was based on extrapolation of data from national and foreign studies for patients with chronic respiratory diseases, circulatory diseases, or diabetes mellitus and allowed predicting a significant reduction in the risk of complications of the underlying disease ($HR=0.58$, $p<0.05$), the number of hospitalizations ($HR=0.02$, $p<0.05$), and expected mortality after vaccination. The model analysis shows that budget savings are achieved from the second year after vaccination and increase in subsequent years [55,56].

Another modeling study was conducted on 20-, 40-, and 60-year-old patients with risk factors 1, 2, and 3. The study horizon was 15 years. The number of deaths averted when 100,000 patients with risk factors 1, 2, and 3 were vaccinated at age of 20 were 32, 64, and 132, respectively; at the age of 40–40, 88, and 207, respectively; and at the age of 60 — 95, 238, and 687, respectively. When analyzed from a healthcare system perspective, vaccination against pneumococcal infection with PCV13 followed one year later by PPCV23 in 60-year-old patients with at least 1 risk factor and in patients of any age with at least 2 risk factors can be considered cost-effective. Vaccination with 1 dose of PCV13 in patients of any age with at least 1 risk factor when analyzed from a healthcare system perspective can be considered a cost-effective intervention [59].

In 2021, the results of a cost-effectiveness evaluation of vaccination of the elderly were published. It demonstrated that PCV13 vaccination of 100,000 Russian citizens aged 65 years would prevent 547 cases of community-acquired pneumonia (CAP), 93 cases of invasive pneumococcal infection (IPI), and 72 deaths from pneumococcal infection over 5 years. PCV13 + PPCV23 vaccination of 100,000 individuals aged 65 years would prevent 611 cases of CAP, 161 cases of IPI, and 97 deaths from pneumococcal infection. The costs per one additional year of life with PCV13 vaccination amounted to 630.21 thousand rubles, and with PCV13+PPCV23 vaccination — 1050.90 thousand rubles. The costs per prevented lethal outcome of pneumococcal infection with PCV13 vaccination amounted to 1498.97 thousand rubles, and with PCV13+PPCV23 vaccination — 2488.59 thousand rubles. An additional quality-adjusted life year (QALY) with PCV13 vaccination costs 785.27 thousand rubles, and with PCV13+PPCV23 vaccination — 1303.06 thousand rubles. The calculation per 1 QALY is a universal measure; it is appropriate for any medical intervention because each intervention affects either life expectancy, quality of life, or both. When interpreting the results, it should be taken into account that, although the threshold of willingness to pay for 1 QALY has not been officially approved in the Russian Federation, in accordance with WHO recommendations, an intervention can be considered cost-effective if the cost of 1 QALY does not exceed GDP per capita, and economically

acceptable if it does not exceed triple GDP per capita [66]. At the time of the study [61] the value of GDP per capita in the Russian Federation amounted to about 731.8 thousand rubles (at the end of 2022 — 1047.9 thousand rubles). An assessment of the effect on the healthcare system budget showed that over 5 years, 24% of funds would be returned to the budget with PCV13+PPCV23 vaccination and 33% of funds with PCV13 vaccination [61].

Since individual risk factors differ somewhat in their impact on patient morbidity and prognosis, a detailed cost-effectiveness analysis of vaccination of 40- and 65-year-old patients with type 2 diabetes mellitus was performed, taking into account current Russian epidemiologic data. The evaluation was conducted from the perspective of the healthcare system. Vaccination regimens of 1 dose of PCV13 with 1 dose of pneumococcal PPCV23 administered 1 year later and vaccination with only 1 dose of PCV13 were evaluated. The study time horizon was 5 years. The study found that vaccinating 100,000 65-year-old patients with PCV13 + PPCV23 would prevent 3,454 cases of community-acquired pneumonia and 273 deaths of CAP over 5 years. PCV13 + PPCV23 vaccination of 100,000 individuals aged 40 years would prevent 2509 cases of CAP and 165 cases of CAP-related deaths. PCV13 vaccination of 100,000 individuals aged 65 years would prevent 3244 cases of CAP and 256 deaths from pneumococcal infection. PCV13 vaccination of individuals aged 40 years would prevent 2335 cases of CAP and 154 cases of CAP-related deaths per 100,000 vaccinated individuals.

Vaccination of 65-year-old patients with DM2 is extremely cost-effective: incremental costs per 1 additional QALY with PCV13 + PPCV23 vaccination are 189.27 thousand rubles, while PCV13 vaccination results in a cost reduction of 371.92 rubles per 1 vaccinated person. When vaccinating 40-year-old patients, the incremental cost per 1 additional QALY would be 491.31 thousand rubles for PCV13 + PPCV23 vaccination and 55.31 thousand rubles for PCV13. [62].

A cost-effectiveness evaluation of pneumococcal vaccination in patients with chronic heart failure was published in 2023. A vaccination regimen of 1 dose of PCV13 with 1 dose of PPCV23 administered 1 year later and vaccination with only 1 dose of PCV13 was evaluated. The study horizon was 5 years. The analysis showed that PCV13 + PPCV23 vaccination of 100,000 individuals aged 65 years would prevent 3986 cases of CAP and 315 lethal outcomes of CAP over 5 years. PCV13 + PPCV23 vaccination of 100,000 individuals aged 40 years would prevent 2461 cases of CAP and 162 cases of CAP-related deaths over 5 years.

PCV13 vaccination of 100,000 individuals aged 65 years would prevent 3559 cases of CAP and 281 lethal cases. PCV13 vaccination of patients aged 40 years would prevent 2163 cases of CAP and 142 cases of lethal outcomes per 100,000 vaccinated individuals.

The cost-effectiveness of vaccination of both 65-year-old and 40-year-old patients with CHF was found to be very high: incremental costs per 1 additional QALY with PCV13 + PPCV23 vaccination are 113.24 thousand rubles, while PCV13 vaccination results in a cost reduction of 556.50 rubles per one vaccinated person. In vaccination of 40-year-old CHF patients with PCV13 + PPCV23, the incremental costs per 1 QALY would be 519.72 thousand rubles, while with PCV13 — 99.33 thousand rubles. Thus, pneumococcal vaccination of patients with CHF is highly cost-effective [65].

Conclusion

The 10-year experience of using the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine has shown its efficacy and safety for both adults and children.

It has been demonstrated to be effective both when used in the format of selective immunization of children at risk (premature, with congenital disorders, and frequently ill) and within routine vaccination under the National Immunization Calendar. The necessity and safety of a timely start of vaccination (from 2 months of age) of newborns, including premature infants, the possibility of combining it with immunization against other infections according to the NIP, the importance of compliance with the recommended vaccination regimen in accordance with the age of the child are shown.

Regarding pharmacoeconomic efficacy, although all studies conducted have shown high cost-effectiveness of vaccination, in case of any changes in price and epidemiologic parameters (vaccine price, cost of pneumococcal infection therapy, morbidity, coverage of pneumococcal serotypes PCV13 and PCV23), new data on vaccine efficacy against infection caused by vaccine-specific pneumococcal serotypes and duration of effect, it is necessary to clarify the economic feasibility of vaccination under changed conditions. The reliability of the results obtained from modeling studies should be verified by analyzing their sensitivity to changes in model parameters within realistic limits.

When deciding whether to include certain populations in vaccination programs, it is important to consider that the cost-effectiveness of vaccination depends on the risk of pneumococcal infection in certain patient populations, the length of time that healthcare providers are willing to wait for a return on the funds invested in the vaccination program, the types of costs included in the analysis, the efficacy of the vaccine in certain patient subpopulations, and a number of other parameters.

Currently, the adult population at risk for pneumococcal infection is under-vaccinated, especially those with occupational risk factors (including healthcare professionals). At the same time, the effectiveness of this measure has been demonstrated both in terms of preventing aggravation of the underlying disease (exacerbations and associated need for hospitalization) in people with chronic conditions (bronchial asthma, COPD, including in combination with CHD, CHF, DM) and in reducing pneumonia morbidity in this population. It has been shown that maximum efficacy, including long-term results (4 years and more after vaccination), is achieved by using a combined regimen: first immunization with PCV13 followed by revaccination with PPCV23, as well as simultaneous vaccination against influenza and pneumococcal infection. However, it should be noted that revaccination with PPCV23 after PCV13 vaccination significantly increases the burden on the healthcare budget with a relatively small increase in the number of pneumococcal infections prevented.

Russian researchers have gained positive experience of immunization of adults from professional risk groups — healthcare professionals, military conscripts, and persons exposed to harmful production factors and having occupational lung diseases.

It seems advisable to further expand risk groups among adults who should be vaccinated against pneumococcal infections according to the National Immunization Calendar (vaccination for epidemic indications), to monitor the epidemiological and social effectiveness of routine immunization of the child population at the national level, and to monitor changes in the serological structure of circulating pneumococci under the influence of preventive vaccination.

References

1. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, 400(10369), 2221–2248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7)
2. Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal Infection in Russia: State of the Issue. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):28–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404> (In Russ).
3. *Epidemiologiya, klinika i profilaktika pnevmokokkovoj infekcii: Uchebnoe posobie dlja vrachej*. Pod red. Briko N.I.: Nizhnij Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2017 (In Russ.).
4. Drapkina O.M., Briko N.I., Kostinov M.P., et al. Immunizacija vzroslykh. Metodicheskie rekomendacii. M., FGBU «NMIC TPM» Minzdrava Rossii: 2020. 248 p. (In Russ).
5. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *PULMONOLOGIIYA*. 2019;29(1):19–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>
6. Andrés de Roux, et al. Comparison of Pneumococcal Conjugate Polysaccharide and Free Polysaccharide Vaccines in Elderly Adults: Conjugate Vaccine Elicits Improved Antibacterial Immune Responses and Immunological Memory. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 46, Issue 9, 1 May 2008, Pages 1488 <https://doi.org/10.1086/588219>
7. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International Vaccine Access Center (IVAC) Available at: <https://view-hub.org/map/?set=vaccine-product-current-planned&group=vaccine-introduction&category=pcv> Accessed: 14 June 2023.
8. Emily K Horn, Icon, Matt D, et al. Pages 1291–1309 | Received 03 Jun 2021, Accepted 19 Aug 2021, Accepted author version posted online: 23 Aug 2021, Published online: 11 Sep 2021 <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.197152>
9. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Prevenar 13 — vakcina trinadcativalentnaja pnevmokokkovaja polisaharidnaja konjugirovannaja adsorbirovannaja. LP 000798-031011. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa171426-1eca-44bc-81f4-6031a67504f1 Accessed: 14 June 2023. (In Russ).

10. Ruban H.P., Struch S.V. Vaccination as a solution of the issue of resistance *S. pneumoniae*. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(2):83–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-83-92>
11. Prikaz MZ RF ot 06 dekabrja 2021 g. № 122n «Ob utverzhenii nacional'nogo kalendara profilakticheskikh privivok i kalendara profilakticheskikh privivok po jepidemičeskim pokazanijam» Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> Accessed: 14 June 2023. (In Russ).
12. Il'ina S.V., Beleckaja O.A., Sabitov A.U. Rezul'taty ocenki jeffektivnosti i bezopasnosti primeneniya konjugirovannyh pnevmokokkovykh vakcin v Rossijskoj Federacii. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* № 6 /2013/S.55–59 (In Russ).
13. Salkina O.A., Snegova N.F., Il'ina N.I., Kostinov M.P., Leshkevich I.A. Kliniko-immunologičeskaja jeffektivnost' vakcinacii protiv pnevmokokkovoj infekcii u detej rannego vozrasta. *Detskije infekcii*. 2012. №1. (In Russ).
14. Kharit S.M., Okuneva M.A., Ruleva A.A., Perova A.L., Simakhodskiy A.S., Chkhidzheria I.G., Parkov O.V., Frolova E.Y. EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF THE COHORT PNEUMOCOCCAL VACCINATION PROGRAM FOR INFANTS IN ST. PETERSBURG. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):76–78. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i3.1013> (In Russ)
15. Article E. Resolution of Meeting the Public Coordinating Council for the Study on Pneumococcal Disease and Vaccination in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(1):75–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-1-75-77>
16. Semerikov V.V., Zubova E.S., Sofronova L.V. The Effect of Selective and Mass Immunization Against Pneumococcal Infection on the Morbidity and Mortality due to Community-Acquired Pneumonia in Children Under 5 Years of Age. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(4):216–228 (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v16i4.2051>
17. Chuchalin A.G., Onishhenko G.G., Kolosov V.P. Respiratornye infekcii u detej: rezul'taty realizacii regional'noj programmy vakcinoprofilaktiki PEDIATRIJA/2016/Tom 95/№ 4/S. 196–201 (In Russ)
18. Somova A.V., Romanova V.V., Golubkova A.A. Epidemiology of *S. Pneumoniae*-associated Pneumonias and the Analysis of Effectiveness of Vaccination against Pneumococcal Infection in Children under the Age of Six. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(1):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32>
19. Resolution of conference of advisory panel on pneumococcal disease and vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):614–616 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1678>
20. Briko N.I., Korshunov V.A., Namazova-Baranova L.S., et al. Estimation of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Efficiency in Infants within National Immunization Schedule. *Current Pediatrics*. 2019;18(3):203–211 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2038>
21. Briko N.I., Korshunov V.A., Namazova-Baranova L.S., et al. The Results of a Three-Year Pneumococcal Vaccination of Children in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):287–299 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1943>
22. Kharit S.M., Fridman I.V., Pavlyukova A.N., et al. Clinical Efficacy of Pneumococcal Conjugate 13-valent Vaccine in Young Children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):443–447 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v13i5.1639>
23. Il'ina S.V., Lyisanov Y.I. Vaccination of premature infants and children with congenital heart disease in Irkutsk using conjugated pneumococcal vaccines. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(3):12–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v10i3.692>
24. Semerikov V.V., Zubova E.S., Loshkareva V.L., et al. Bronchopulmonary Pathology Prevalence Among Premature Infants and Estimation of Prophylactic Efficacy and Reactogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(6):372–378 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v16i6.2075>
25. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Chercaeva A.H. Prevention of Pneumococcal Infection in Children with Chronic Diseases of the Nasopharynx Reduces the Incidence of Other Respiratory Tract Infections: Results of a Comparative Prospective Study. *Current Pediatrics*. 2015;14(5):557–563 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1439>
26. Fedoseenko M.V., Novikova D.A., Tkachenko N.E., et al. Experience of application and safety assessment of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in under-5 children. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):59–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v11i5.1166>
27. Kurdup M.K., Galitskaya M.G., Davydova I.V., et al. Pneumococcal vaccination of children with chronic heart disease. *Doctor.Ru*. 2022; 21(3): 17–21 (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-17-21
28. Rudakova A.V., Uskov A.N., Kharit S.M., Sidorenko S.V. Pharmacoeconomic aspects of vaccination against Pneumococcal Infection in Russia. *Journal Infectology*. 2011;3(4):78–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2011-3-4-78-83>
29. Romanenko V.V., Somova A.V. Ocenka jekonomičeskogo jeffektivnosti vakcinoprofilaktiki pnevmokokkovoj infekcii u detej do 5 let v Sverdlovskoj oblasti. *Ural'skij medicinskij žurnal*. 2012. № 10 (102). S. 98–100 (In Russ).
30. Rudakova A.V., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., et al. Pharmacoeconomic assessment of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in immunization of children in Russian Federation. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):51–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.911>
31. Bonten, M. J., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., et al. (2015). Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England Journal of medicine*, 372(12), 1114–1125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>
32. Ignatova G.L., Blinova E.V., Struch S.V., Syrochikina M.A. Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review. *Terapevtičeskii arhiv*. – 2022. – Vol. 94. – N. 3. – P. 448–453 (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2022.03.201447
33. Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologičeskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2022 g.» – M.: Federal'naja sluzhba ohrany po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija čeloveka, 2023. – 340 s. (In Russ)
34. Briko N.I., Korshunov V.A., Vasilyeva I.A., Vorobieva A.D. Vaccination against pneumococcal infection in adults from risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(5):15–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>
35. Demko I.V., Korchagin E.E., Gordeeva N.V., et al. An experience of vaccination against pneumococcal infection of adults at Krasnoyarsk kraj. *PULMONOLOGIYA*. 2017;27(1):21–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28>
36. Romashov B.B., Poljakova N.V. Osobennosti patogeneza, kliniki i lechenija sochetanija hroničeskoj obstruktivnoj bolezni legkih i saharnogo diabeta. *Molodoj učenij*. 2015;13:310–4 (In Russ).
37. Couillard A., Veale D., Muir J.F. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice. *Rev Pneumol Clin*. 201;67(3):143–53. doi: 10.1016/j.pneumo.2010.05.003
38. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Analiz otdalennyh rezul'tatov jeffektivnosti i formirovaniya adaptivnogo immuniteta pri primenenii raznyh preparatov i shem vakcinacii protiv pnevmokokkovoj infekcii u bol'nyh s hroničeskoj obstruktivnoj boleznju legkih. *Terapevtičeskij arhiv*. 2017. T. 89. № 12-2. S. 165–174. (In Russ)
39. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients. *Pulmonologiya*. 2018;28(2):193–199 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199>
40. Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Protasov A.D., et al. Comparison of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease vaccinated with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine or 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine. *PULMONOLOGIYA*. 2015;25(2):163–166 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-163-166>
41. Ignatova G.L., Antonov V.N. Analysis of compliance dynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of vaccination against pneumococcal infection. *Terapevtičeskii arhiv*. 2018. Vol. 90. N. 3. P. 47–52 (In Russ). doi: 10.26442/terarkh201890347-52
42. Ignatova G.L., Antonov V.N. Efficiency of vaccine prophylaxis concentrated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive lung disease and chronic heart failure. *Terapevtičeskii arhiv*. 2018. Vol. 90. N. 8. P. 53–62 (In Russ). doi: 10.26442/terarkh201890853-62
43. Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N., Grebneva I.V. Analysis of the impact of vaccination of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes. *Terapevtičeskii arhiv*. 2019. Vol. 91. N. 11. P. 49–54 (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2019.11.000424
44. Ignatova G.L., Antonov V.N. Impact of vaccination with pneumococcal vaccines on recurrent pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevtičeskii arhiv*. 2022. Vol. 94. N. 11. P. 1257–1261 (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2022.11.201932
45. Grabowska K, Högberg L, Penttinen P, Svensson A., Ekdahl K. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect Dis*. 2006;6:58. doi: 10.1186/1471-2334-6-58
46. Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V. Analysis of the effectiveness of joint or sequential vaccination with pneumococcal and influenza vaccines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevtičeskii arhiv*. 2019. Vol. 91. N. 8. P. 12–17 (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2019.08.000205
47. Zhestkov A.V., Zolotov M.O., Lyamin A.V., et al. Results of immunoprophylaxis of HIV-infected patients with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Terapevtičeskii arhiv*. 2021. Vol. 93. N. 11. P. 1300–1305 (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2021.11.201188
48. Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M., Zhogolev K.D., Kuzin A.A., Rubova S.R., Gorenchuk A.N., Mikheeva E.A. Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in conscripts in the modern period. Comparative evaluation of the effectiveness of pneumococcal vaccines. *Journal Infectology*. 2019;11(2):116–123 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123>
49. Shpagina, L. A., Kotova, O. S., Shpagin, I. S., et al. (2018). Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthcare workers. *Terapevtičeskii arhiv*, 90(11), 55–61 (In Russ). <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901155-61>
50. Ignatova G.L., Rodionova O.V., Antonov V.N., Kandakov S.G., Brovman N.M. An impact of pneumococcal vaccination on exacerbations of occupational lung diseases. *Pulmonologiya*. 2019;29(4):428–434 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-428-434>
51. Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Economic efficacy of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Pulmonologiya*. 2015;25(3):312–319 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-312-319>
52. Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Jeffektivnost' vakcinoprofilaktiki konjugirovannoj pnevmokokkovoj vakcinoy u bol'nyh hroničeskoj obstruktivnoj boleznju legkih za 3 goda. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 42–46 (In Russ).
53. Ignatova G.L., Antonov V.N. Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients vaccinated against pneumococcal infection. *Pulmonologiya*. 2017;27(3):376–383 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383>

54. Ignatova G.L., Zakharova I.A., Antonov V.N. Clinical and Economic Efficiency of Vaccination in a Pneumococcal 13-Valent Conjugate Vaccine in Patients with Chronic Bronchitis at a Young Age. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(2):17–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-17-22>
55. Briko N.I., Batoryshina L.R., Briko A.N. Ocenka prognosticheskoj jepidemiologicheskoj i jekonomicheskoj jeffektivnosti vakcinoproflaktiki pnevmokokkovoj infekcii u muzhchin trudospobnogo vozrasta s razlichnymi hronicheskimi zabojevanijami. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2018. № 1. S. 17–23 (In Russ).
56. Briko N.I., Batoryshina L.R., Briko A.N. Predpolagajama jeffektivnost' vakcinoproflaktiki pnevmokokkovoj infekcii u muzhchin trudospobnogo vozrasta. *Profilakticheskaja medicina*. 2018. T. 21. № 3. S. 10–15 (In Russ).
57. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Ju.V., et al. Vakcinacija vzroslyh protiv pnevmokokkovoj infekcii v Rossijskoj Federacii: social'nye i farmakoeconomicheskie aspekty. *Zhurnal infektologii*. 2018. T. 10. № 3. S. 11–22 (In Russ).
58. Rudakova A.V., Kharit S.M., Lobzin Yu.V. Vaccination against Pneumococcal Infections of High-Risk People: Pharmacoeconomic Aspects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(6):39–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-39-44>
59. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal infection of adults at risk within the federal and regional programs. *Journal Infectology*. 2019;11(4):6–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-6-18>
60. Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Abdullaev M.A. Pharmacoeconomic evaluation of anti-pneumococcal vaccination in risk groups for the prevention of community-acquired pneumonia among adults in the Astrakhan region. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):436–445 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-436-445>
61. Rudakova AV, Briko NI, Lobzin YuV, et al. Cost-effectiveness of vaccination of elderly citizens against pneumococcal infection in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(12):41–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed2021241241>
62. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., et al. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination among Patients with Diabetes Mellitus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5):78–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-78-88>
63. Orlova E.A., Dorfman I.P., Umerova A.R., et al. Economic damage of pneumococcal vaccination absence as a risk factor for complications of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):187–197. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-187-197>
64. Kolosov V.P., Kurganova O.P., Perelman Ju.M., et al. Prognoznaja ocenka jeffektivnosti vakcinoproflaktiki ostryh respiratornyh infekcij sredi stroitelej Amurskogo gazoperabatyvajushhego zavoda. V sbornike: *Sistemnyj analiz v medicine (SAM 2022)*. Materialy XVI mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii. Pod obshej redakciej V.P. Kolosova. Blagoveshensk, 2022. S. 177–182 (In Russ).
65. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination among patients with chronic heart failure. *Kardiologija*. 2023;63(5):19–26 (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.5.n2378>
66. *Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva; 2001. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf> Accessed: 14 June 2023.*

About the Authors

- **Nikolaj I. Briko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Public Health. F.F. Erismana, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia, 8, build. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia. briko_n_i@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.
- **Vladimir A. Korshunov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia, 8, build. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia. korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>.
- **Jurij V. Lobzin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of Federal State Budgetary Institution Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, 9 st. Professor Popov, St. Petersburg, 197022, Russia. niidi@niidi.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9524-7513>.
- **Lejla S. Namazova-Baranova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Faculty Pediatrics of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of Scientific and Clinical Center No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Russian Scientific Center for Surgery named after academician B.V. Petrovsky» of the Ministry of Science and Higher Education of Russia. ckb@ckbran.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>.
- **Alla V. Rudakova** – Dr. Sci. (Pharm.), professor, senior researcher of Department of the organization of medical care in the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, professor of Department of Management and Economics of Pharmacy, St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, 9, str. Professora Popova, St. Petersburg, 197022 Russia. rudakova_a@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0442-783X>.
- **Elena G. Simonova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and modern vaccination technologies, IPO First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>

Received: 30.06.2023. Accepted: 31.08.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Особенности системного подхода к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации и за рубежом

М. А. Давыдова*¹, Г. Д. Брюханова^{1,2}, В. Н. Городин¹

¹ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар

²ФГБОУ ВО Сочинский государственный университет Минобрнауки России, г. Сочи

Резюме

Актуальность. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются одной из глобальных проблем современного здравоохранения с негативным трендом роста этой патологии во всем мире, что обусловлено комплексом причин, среди которых важное значение имеют устойчивость возбудителей госпитальных инфекций к антимикробным препаратам, а также пробелы в организации эпидемиологического надзора в связи с рядом объективных и субъективных факторов (усложнением технологий и расширением практики инвазивных медицинских вмешательств, текучестью и дефицитом кадров в медицинских учреждениях и др.). **Цель.** Изучение особенностей системного подхода к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации и за рубежом. **Выводы.** Выявлены различия в подходах к профилактике ИСМП в России и за рубежом, касающиеся ресурсной обеспеченности молекулярно-биологического мониторинга возбудителей ИСМП, а также организационные особенности. Предложены мероприятия по повышению приверженности медицинского персонала и коллективов в целом, иных работников медицинских организаций к эпидемиологически безопасным навыкам в профессиональной деятельности, по разработке программ просвещения пациентов по личной профилактике ИСМП.

Ключевые слова: ИСМП, системный подход, эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности, программы профилактики

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Давыдова М. А., Брюханова Г. Д., Городин В. Н. Особенности системного подхода к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации и за рубежом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):140-148. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-140-148>

Features of a Systematic Approach to the Prevention of Healthcare-Associated Infections in the Russian Federation and abroad

MA Davydova**¹, GD Bryukhanova^{1,2}, VN Gorodin¹

¹Kuban state medical University, Russia

²Sochi state University, Russia

Abstract

Relevance. Health care-associated infections (HAIs) are one of the global problems of modern healthcare with a negative trend in the growth of this pathology throughout the world, which is due to a complex of reasons, among which the resistance of pathogens of hospital infections to antimicrobials is important, as well as gaps in organization of epidemiological surveillance due to a number of objective and subjective factors (complication of technologies and expansion of the practice of invasive medical interventions, turnover and shortage of personnel in medical institutions, etc.). **The purpose** of the work is to study the experience of organizing measures for the prevention of HCAI from the standpoint of a systematic approach in Russia and in foreign countries that have the best practices in this area. **The results** are based on the study of the basic principles of the system approach, its tools, functional organization and universalization, the use of a comprehensive analysis in relation to different areas of medical activity and types of medical care, the sequence of development and implementation of new methods in Russian and foreign experience in the implementation of epidemiological surveillance

* Для переписки: Давыдова Мария Алексеевна, врач эпидемиолог, аспирант первого года обучения кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и переподготовки преподавательского состава, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет, 350921, г. Краснодар, поселок Белозерный, д. 19, кв. 37. +7 (918) 997-33-57, dav_maria22@mail.ru. ©Давыдова М. А. и др.

**For correspondence: Davydova Maria A., doctor epidemiologist, postgraduate student of the 1st year students of department of infectious diseases and epidemiology of faculty of advanced training and retraining faculty Kuban state medical University, 19, apt. 37, Belozerny settlement, Krasnodar, 350921, Russia. +7 (918) 997-33-57, dav_maria22@mail.ru. ©Davydova MA, et al.

for HCAI. Problems in the field of organization and practical implementation of preventive measures to prevent the occurrence of HCAI have been identified, and urgent tasks for improving the epidemiological safety of medical activity have been identified.

Conclusion. Differences were noted in approaches to the prevention of HAIs in Russia and abroad, concerning the resource provision of molecular biological monitoring of HAI pathogens, as well as the features of teamwork, targeted communication in medical teams and in explanatory work, as well as the implementation of training programs for relatives to care for patients with HAI. Measures are proposed to increase the commitment of medical personnel and collectives in general, other employees of medical organizations to epidemiologically safe skills in their professional activities, to develop patient education programs for personal prevention of HCAI.

Keywords: HCAI, systemic approach, epidemiological safety of medical activity, prevention programs

No conflict of interest to declare.

For citation: Davydova MA, Bryukhanova GD, Gorodin VN. Features of a systematic approach to the prevention of Healthcare-associated infections in the Russian Federation and abroad. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):140-148 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-140-148>

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются одной из глобальных проблем современного здравоохранения во всем мире [1–5], что обусловлено комплексом причин, среди которых важное значение имеют устойчивость госпитальных инфекций к антимикробным препаратам [6,8], а также проблемы в области эпидемиологического надзора [7–10]. По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ни один тип медицинских учреждений ни в одной стране не может претендовать на то, чтобы быть свободным от риска возникновения ИСМП [4].

Системный подход в профилактике ИСМП – это целостный комплекс взаимосвязанных элементов, совокупность взаимодействующих объектов, факторов, профессиональных навыков и регулирующих норм законодательства, выражающийся в формировании стратегии, тактики и программ по профилактике ИСМП.

Цель – изучение особенностей системного подхода к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации и за рубежом.

Для реализации поставленной цели использовались касающиеся ИСМП, как официальные документы, так и отечественные и зарубежные научные публикации, представленные в ведущих медицинских базах данных.

Профилактика ИСМП в России

В Российской Федерации инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства представляют собой актуальную мультидисциплинарную проблему, важность которой не снижается на протяжении десятилетий [10]. ИСМП выявляют в среднем у 5–15% госпитализированных пациентов, расширяющийся спектр этой патологии занимает значимое место в структуре инвалидизации и смертности населения, ежегодно нанося

существенный социальный и экономический ущерб [2,4,5]. Официально регистрируемые показатели ИСМП в России в десятки раз меньше, чем показатели в Европейских странах, и, по мнению ряда авторов, не отражают реальной эпидемической ситуации вследствие недостаточного учета случаев [9,11].

Профилактика ИСМП – междисциплинарное научное направление, исследующее вопросы, связанные с закономерностями развития эпидемического процесса различных нозологических форм ИСМП в организациях здравоохранения различного профиля, с этиологией и свойствами возбудителей, обуславливающих развитие инфекционных заболеваний у пациентов и медицинского персонала, с анализом условий и факторов (медико-биологических, гигиенических, организационных, лечебно-диагностических и пр.), способствующих или препятствующих появлению и распространению ИСМП в организациях здравоохранения. Вместе с тем профилактика ИСМП – сфера практической деятельности, направленная на разработку и реализацию профилактических и противоэпидемических мероприятий для обеспечения безопасности пребывания пациентов, условий труда медицинских работников в организациях здравоохранения [9,12–14].

В Российской Федерации официальная регистрация внутрибольничных инфекций введена в 1999 г., когда была разработана и утверждена (06.01.1999) «Концепция профилактики внутрибольничных инфекций», разработанная под руководством академика В. И. Покровского. Россия 3 июля 2006 г. вступила во Всемирный Альянс по безопасности пациентов. Основным приоритетом Альянса является предупреждение осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи, среди которых ИСМП имеют важнейшее значение [11,13,15]. Государственная политика Российской Федерации по предупреждению ИСМП, ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным химическим и биологическим препаратам в последнее десятилетие осуществляется в соответствии

с основополагающими документами: «Национальной концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», утвержденной Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации в 2011 г., Распоряжением Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.»; системой добровольной сертификации «Качество и безопасность медицинской деятельности» (№ РОСС RU.V1589.05), зарегистрированной Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии 24 ноября 2016 года № 3802/16; Приказом Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [15–18].

Российский подход к профилактике ИСМП изначально был основан на системном подходе, разработанном отечественными исследователями в рамках социально-экологической концепции эпидемического процесса [19], который к настоящему времени глубоко проработан, развит и реализуется в контексте доктрины профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляющей собой декларацию о политике государства в области эпидемиологической безопасности медицинской помощи. Этот системный подход устанавливает направления профилактики ИСМП, способы и формы их реализации, перехода от стратегии вмешательства в эпидемический процесс на основе заболеваемости ИСМП (по случившемуся факту ИСМП) к стратегии оценки риска, разработки и внедрения системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской организации [16–21].

Приказом МЗ РФ от 29 ноября 2021 г. N 1108н «Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации» обозначены мероприятия по профилактике ИСМП [22].

Профилактика ИСМП, основанная на системном подходе, предусматривает строгий порядок выполнения комплекса мероприятий в рамках информационного, аналитического и организационно-исполнительного направлений деятельности здравоохранения. Содержательная часть системной профилактической работы направлена на обеспечение эпидемиологической безопасности при оказании медицинской помощи и охватывает следующие ключевые направления [11,14–17,23]:

1. Административно-управленческое, организационное и плано-техническое, которое включает обеспечение деятельности по профилактике

ИСМП; разработку планов по снижению риска заноса возбудителя инфекционных болезней в медицинскую организацию и предотвращению возникновения условий для формирования внутрибольничных штаммов микроорганизмов (а также штаммов, обладающих устойчивостью к противомикробным лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам); обеспечение эпидемиологической безопасности внешней среды медицинской организации (в том числе в рамках программ производственного контроля); предотвращение распространения (выноса) инфекционного заболевания за пределы медицинской организации; поддержание соответствия медицинской организации санитарно-эпидемиологическим требованиям к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования, а также условиям деятельности медицинской организации; обеспечение эпидемиологической безопасности медицинских технологий, применяемых в медицинской организации, в том числе соблюдение технологий проведения инвазивных вмешательств (регламентацию мероприятий по эпидемиологической безопасности для каждой медицинской технологии, предусмотренных в СОПах, СОСах, клинических рекомендациях, чек-листах, и при проведении аудиторских проверок); подготовку и повышение квалификации кадров; выполнение надлежащих организационных, технологических, практических мероприятий по безопасному обращению с медицинскими отходами.

2. Аналитико-прогнозное с учетом клинической специализации и особенностей применяемых методов диагностики и лечения, которое включает а) проведение оценки риска возникновения случаев ИСМП у пациента и принятие мер по их минимизации (установление соответствия адекватности планируемых мероприятий по эпидемиологической безопасности применяемым медицинским технологиям; условиям больничной среды); б) проведение микробиологического мониторинга с определением свойств возбудителей и резистентности микроорганизмов к противомикробным лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам (в т.ч. с использованием молекулярно-биологических и генетических методов); в) эпидемиологический мониторинг колонизации кишечника новорожденных, мониторинг микрофлоры патологических очагов у пациентов разного возраста; г) предупреждение случаев ИСМП у работников медицинских организаций.
3. Клинико-диагностическое, которое предусматривает выявление и элиминацию возбудителя из организма больного ИСМП путем рационального применения противомикробных лекарственных препаратов, химических и биологических средств; обеспечение пребывания

пациента в условиях изоляции (при необходимости) и оказания ему надлежащей медицинской помощи.

4. Санитарно-противоэпидемическое гарантирует соблюдение правил гигиены рук в медицинской организации, наличие оборудованных мест для мытья и обработки рук; проведение профилактических дезинфекционных, стерилизационных мероприятий в медицинской организации; проведение противоэпидемических мероприятий при возникновении случая внутрибольничного инфицирования.
5. Коммуникационное поддерживает деятельность медицинских экспертно-информационных ресурсов (институциональных и профессиональных обществ специалистов); осуществление информационно-разъяснительной работы в организованных немедицинских коллективах, а также среди населения.

В целях повышения эффективности выявления и регистрации случаев ИСМП, а также улучшения качества профилактических мероприятий медицинские работники с высшим и средним профессиональным образованием проходят обучение по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации по вопросам эпидемиологии и профилактики ИСМП со сроком обучения не реже 1 раза в 3 года не менее 36 часов [24].

Элементы глобальной задачи по обеспечению безопасности пациентов включают: обязательства стран на уровне министерств; национальные стратегии профилактики ИСМП; руководства по совершенствованию программ гигиены рук, безопасности крови, инъекций, иммунизации; укрепление программ по водоснабжению, санитарии и удалению отходов; обеспечение безопасности клинических процедур [2;5].

Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», разрабатываемая в рамках пилотного проекта «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи» [25] автоматизированная система сбора данных об ИСМП позволяет упростить и сократить время ввода данных из компьютера или любого мобильного устройства, при этом проверка и корректировка вводимых данных предусмотрены на начальном этапе ввода информации. Эта система нацелена на проведение сложного анализа (корреляционного, факторного и кластерного), что позволит обеспечить формирование реестра ИСМП в целом по России.

В России в 2013 г. создано Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»), которое на междисциплинарной основе содействует развитию медицинской науки и практики с использованием системного подхода

в сфере эпидемиологической безопасности пациентов и персонала медицинских учреждений по ИСМП, включая разработку теоретических основ, практической реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий в клинической практике, подготовку кадров в рамках Национальной концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [17,26]. НП «НАСКИ» обеспечивает коммуникацию между специалистами клинического звена (по клинико-диагностическому, организационному направлениям профилактики инфекций в медицинских организациях) и производственного сектора (персоналом предприятий – производителей дезинфицирующих средств, диагностического и специализированного высокотехнологического оборудования, средств индивидуальной защиты и др.) на площадках конференций, круглых столов, формируя на формальной и неформальной основе высококвалифицированное сообщество профессионалов в сфере эпидемиологической безопасности медицинской деятельности, достигая консолидированного мультипликативного эффекта благодаря росту взаимопонимания между разными службами и ведомствами, уполномоченными и заинтересованными в минимизации существующих и прогнозируемых эпидемиологических рисков.

Зарубежный опыт системного подхода к профилактике ИСМП

В настоящее время в зарубежных странах профилактика инфекций, связанных со здравоохранением (healthcare-associated infection – HAI), является ключевым вопросом безопасности пациентов и находится в центре внимания глобальных усилий по минимизации вреда, который они наносят, поскольку этот вред генерирует рост человеческих и социальных затрат, наносит ущерб поставщикам медицинских услуг. Необходимость внедрения мероприятий по профилактике и контролю ИСМП, как и актуальность проблемы сохранения эффекта антимикробной терапии, обоснованы в принятых в ряде зарубежных стран руководящих документах по профилактике и контролю таких инфекций (infection prevention and control – IPC), которые основаны на фактических данных мониторинга и осуществляются системами здравоохранения в рамках клинического контекста и имеющихся ресурсов [27]. Для разработки решений этой сложной проблемы, нацеленных на повышение эффективности эпидемиологического надзора, используют методологии системного мышления – это, по сути, процесс моделирования, который направлен на создание возможностей для получения результата через оценку перспективы и признание того, что сложные проблемы представляют собой комплекс взаимосвязанных факторов [28]. Обоснованные научным системным подходом управленческие решения, практические рекомендации, алгоритмы и протоколы действий

Таблица 1. Сильные и слабые стороны профилактики ИСМП в Российской Федерации и за рубежом

| Сильные стороны в системных подходах к профилактике ИСМП | |
|---|--|
| Российский опыт | Зарубежный опыт |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Вертикальная регистрация ИСМП снизу доверху (от учреждения до уровня государственной статистики) 2. Разработана «Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» 3. Создано первое в России профессиональное объединение специалистов, занимающихся вопросами контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) – некоммерческая организация НАСКИ 4. Осуществляется государственный надзор по ИСМП Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 5. Профилактика ИСМП имеет комплексный общенациональный характер, обеспеченный разработкой и внедрением санитарных норм и правил 6. Разрабатывается реестр ИСМП в целом по России 7. Оперативность реагирования надзорных органов и медицинской службы на эпидемические ситуации по вакциноуправляемым инфекциям в рамках плановой и подчищающей иммунизации 8. Наличие специализированных дермато-венерологических, инфекционных, противотуберкулезных стационаров, педиатрических клиник | <ol style="list-style-type: none"> 1. Передача данных по ИСМП в Национальную сеть по безопасности здравоохранения (NHSN) США, в сети стран Европы 2. Внедрены программы, которые обеспечивают образование по профилактике ИСМП для пациентов и их семей, включая участие пациентов в программах «гигиены рук» 3. Организована деятельность сети по улучшению безопасности пациентов в Европе, объединяющая 17 стран и 20 сетей надзора 4. Реализуются межгосударственные проекты в области надзора по ИСМП 5. Внедряются новейшие технологии и методы микробиологического мониторинга в клиническую практику крупных клиник 6. Проводится целенаправленная работа по повышению мотивации персонала по профилактике, этически ориентированная и исключающая карательные меры в отношении исполнителей клинического звена 7. Проводятся многоцентровые совместные мероприятия и обучающие программы для персонала медицинских учреждений по повышению качества инфекционного контроля 8. Проводится поощрение персонала медицинских учреждений за внедрение и приверженность организационно-поведенческой культуре профилактики ИСМП 9. Подключаются финансовые и иные механизмы стимулирования медицинских организаций и персонала к выполнению требований по профилактике и контролю ИСМП |
| Слабые стороны в системных подходах к профилактике ИСМП | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Закрытость данных, что затрудняет их использование при анализе и обмене опытом на уровне профильных и многопрофильных медучреждений, регионов 2. Разные возможности медицинских организаций по диагностике ИСМП с использованием современных технологий и методов 3. Недостаточная мотивированность медицинского персонала к мерам профилактики ИСМП 4. Отсутствие программ просвещения пациентов по проблеме ИСМП 5. Отсутствие программ подготовки родственников по уходу за больными 6. Профессиональная дистанцированность между эпидемиологами и врачами -клиницистами 7. Текучесть и дефицит кадров младшего, среднего, врачебного звеньев, эпидемиологов, клинических фармакологов | <ol style="list-style-type: none"> 1. Чрезмерная увлеченность стандартными операциями процедур без оценки конкретного риска влияния на пациента в разных ситуациях 2. Разный уровень ресурсной обеспеченности по отдельным медицинским учреждениям и странам 3. Различия в подходах к обучению персонала по программам контроля за ИСМП 4. Запоздывание мероприятий по новым рискам, обусловленным ростом угроз заносных инфекций и внедрением спорных относительно эпидемиологической безопасности технологий и практик 5. Развитость выездного медицинского туризма в страны с более низкой стоимостью медицинских услуг и более слабым контролем за ИСМП с закономерными заносами штаммов микроорганизмов, полирезистентных к антимикробной терапии |

персонала в конкретных ситуациях сведены в международные и национальные руководства по контролю ИСМП [29].

Зарубежный опыт профилактики ИСМП свидетельствует о стремлении медицины к внедрению устойчивых систем (технических, технологических, поведенческих), которые способствуют обмену между клиническими и научными центрами техническими решениями, технологиями, знаниями и обеспечивают медицину архитектурой эпидемиологически безопасной деятельности, которая стимулирует соответствующее поведение медицинского персонала и организаторов здравоохранения.

В Европе, по оценкам Европейского бюро ВОЗ, 3,4 млн пациентов ежегодно страдают от ИСМП. Однако проблема в целом остается недооцененной. Так, согласно исследованию, проведенному на основе прогнозирующих статистических

моделей, в котором представлены оценки для 204 стран и территорий по 23 бактериальным патогенам и 88 комбинациям патоген-лекарство, в 2019 г. насчитывалось 4,95 млн смертей, связанных с устойчивостью бактерий к противомикробным препаратам (УПП) [30]. Эти данные показывают, что УПП представляет собой проблему для здравоохранения, масштабы которой, по меньшей мере, не уступают экономическим затратам на лечение таких широко распространенных инфекционных заболеваний, как ВИЧ и малярия, вместе взятых. Более того, распространенность УПП существенно выше, поскольку в экономически слабо развитых странах она обусловлена недоступностью новейших антибиотиков [30].

В европейском регионе реализуются программы профилактики ИСМП как на уровне отдельных государств, так и сетевые проекты. Швейцарские

Table 1. Strengths and weaknesses of HAI prevention in the Russian Federation and abroad

| Strengths in systemic approaches to the prevention of HAI | |
|---|--|
| Russian experience | Foreign experience |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Vertical registration of HAI is carried out from bottom to top (from the institution to the level of state statistics) 2. «National Concept for the Prevention of infections related to the provision of medical care» has been developed 3. First professional association of specialists in Russia dealing with the control of infections related to the provision of medical care (HAI) has been created – the non-profit organization NASKI 4. State supervision is carried out by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being 5. prevention of HAI has a comprehensive nationwide character, provided by the development and implementation of sanitary norms and rules 6. HAI registry is being developed in Russia as a whole 7. Responsiveness of the supervisory authorities and the medical service to epidemic situations of immune-controlled infections within the framework of planned and cleaning immunization 8 Availability of specialized dermato-venereological, infectious, tuberculosis hospitals, pediatric clinics | <ol style="list-style-type: none"> 1. Data is being transmitted via HAI to the National Health Safety Network (NHSN) of the USA, in the network of European countries 2. Programs have been implemented that provide education on the prevention of HAI for patients and their families, including the participation of patients in «hand hygiene» programs 3. Network for improving patient safety in Europe has been organized, uniting 17 countries and 20 surveillance networks 4. interstate projects are being implemented in the field of HAI supervision 4.5. Latest technologies and methods of microbiological monitoring are being introduced into the clinical practice of large clinics 5. 6. Purposeful work is being carried out to increase the motivation of prevention personnel, ethically oriented and excluding punitive measures against the performers of the clinical link 6.7. Multi-center joint events and training programs are held for the staff of medical institutions to improve the quality of infection control 7.8. Staff of medical institutions is being encouraged for the introduction and commitment to the organizational and behavioral culture of prevention of HAI 8. 9. Financial and other mechanisms are being used to stimulate medical organizations and personnel to meet the requirements for prevention and control of HAI |
| Weaknesses in systemic approaches to the prevention of HAI | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Closeness of data, which makes it difficult to use them in the analysis and exchange of experience at the level of specialized and multidisciplinary medical institutions, regions 2. Various possibilities of medical organizations for the diagnosis of HAI using modern technologies and methods 3. Insufficient motivation of medical personnel to measures of prevention of HAI 4. Lack of patient education programs on the problem of HAI 5. Lack of training programs for relatives to care for the sick 6. Professional distance between epidemiologists and clinicians 7. Turnover and shortage of junior, middle, medical staff, epidemiologists, clinical pharmacologists | <ol style="list-style-type: none"> 1. Excessive enthusiasm for standard operations procedures without assessing the specific risk of influencing the patient in different situations 2. Different levels of resource availability for individual medical institutions and countries 3. Differences in approaches to personnel training in HAI control programs 4. Delay in measures for new risks caused by the growing threats of infectious diseases and the introduction of controversial technologies and practices regarding epidemiological safety 5. Development of outbound medical tourism to countries with lower cost of medical services and weaker control over HAI with regular drifts of strains of microorganisms resistant to antimicrobial therapy |

федеральные ведомства общественного здравоохранения и Швейцарский центр профилактики инфекций Swissnoso в настоящее время возглавляют национальную программу «Стратегия NOSO» (National Strategy for the Monitoring, Prevention and Control of Healthcare-Associated Infections) по снижению инфекционного риска в швейцарской системе здравоохранения посредством управления, мониторинга, профилактики, образования и исследований. Катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей (CAUTI), вентилятор-ассоциированные пневмонии (VAP), инфекция кровотока, связанная с центральной линией (CLABSI), инфекция хирургического участка (SSI) являются основными целями для большинства программ профилактики ИСМП, поскольку инвазивные процедуры представляют собой модифицируемые факторы риска. Кроме того, установлено, что *Clostridioides difficile* вызвала вспышки в больницах разных стран мира, что актуализирует задачу совершенствования организационной

культуры медицинского учреждения как важного звена успешного внедрения надлежащей практики профилактики инфекций [31].

Сеть по улучшению безопасности пациентов в Европе (Improving Patient Safety in Europe network – IPSE, 2008) объединяет 17 стран и 20 сетей надзора, с 2002–2003 гг. продолжают действовать 2 проекта: HELICS-SSI – система надзора за инфекциями в области хирургического вмешательства (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance – HELICS) и HELICS-ICU – система надзора за инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии [32].

В настоящее время в США действует Национальная сеть по безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety Network – NHSN), объединяющая Национальную систему эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями (National Nosocomial Infections Surveillance system), систему надзора за диализом (Dialysis Surveillance eNetwork), Национальную

систему надзора за работниками здравоохранения (National Surveillance System For Healthcare Workers) [32]. В США исследователи пришли к выводу о том, что 30–35% ИСМП можно предотвратить с помощью эффективных программ эпиднадзора и контроля [33].

Основные виды деятельности в рамках реализуемых в ряде зарубежных стран программ включают [33]: микробиологический, молекулярно-биологический, генетический, иммунологический мониторинг, надзор; повышение производительности труда персонала для снижения распространения ИСМП, внедрение стандартных процедур в клиническую практику; ответные меры на острые события, включая расследование вспышки; обучение как медицинского персонала, так и пациентов клиник; отчетность о ИСМП в Национальную сеть безопасности здравоохранения Центров по контролю и профилактике заболеваний.

Образование и подготовка персонала являются важнейшими функциями национальных центров и сетей для предотвращения возникновения ИСМП. Регулярное обучение без отрыва от производства охватывает врачей, парамедиков, медсестер. Это обучение включает основанные на фактических данных методы сокращения ИСМП, включая гигиену рук и все задачи, за которые отвечает персонал, и предусматривает оценку четко определенных компетенций для каждой задачи. Студенты-врачи, студенты-медсестры и другие стажеры, работающие в учреждении, обязаны получать инструкции по профилактике ИСМП. Понимание, руководство и содействие улучшению рабочих процессов в клиниках с использованием таких методов являются ключевыми функциями современных программ подготовки медицинского персонала в странах Европы и США, представленных как модель 4-Es («вовлечь, обучать, выполнять, оценивать»). В таблице 1 отражен опыт России и зарубежных стран по профилактике ИСМП.

Таким образом, в основе российского и зарубежного опыта к профилактике ИСМП прослеживаются общие и индивидуальные инструменты и функционально-структурные элементы системного подхода. При этом заслуживающими внимания в зарубежном опыте профилактики ИСМП являются программы по личной профилактике для пациентов и их родственников, а также разделы руководства по внедрению и тиражированию «позитивных отклонений» (положительных девиаций), отличных от общепризнанных практик, формирование цифровой среды по межстрановому мониторингу резистентности возбудителей инфекционных заболеваний к противомикробным препаратам. Так, в настоящее время в практическую деятельность медицинских учреждений и персонала внедряются «позитивные отклонения» (PD). Эта тактика основана на наблюдениях, свидетельствующих о том, что в каждом коллективе есть определенные люди или группы, чьи

необычные методы позволяют им находить лучшие решения проблем профилактики ИСМП, чем их коллегам, несмотря на равноценный доступ к тем же ресурсам [34].

Необходимо отметить, что системный подход по профилактике ИСМП в России обеспечивается не только усилиями сферы здравоохранения, но и регулярной деятельностью других министерств, ведомств и служб в рамках их компетенций и ответственности за сохранение санитарно-гигиенического благополучия населения. Так, российский системный подход формируется на основе государственного характера санитарно-эпидемиологического надзора и защиты прав потребителей с его вертикальной структурой и формируемой системой защиты от инфекционных угроз в будущем «Санитарный щит». Важнейшее значение в поддержании санитарного состояния городов и населенных мест имеет слаженная и безаварийная работа коммунальных служб с гарантированным водопотреблением и отведением и т.д. Кроме того, планово-архитектурными решениями заложено преобладающее автономное расположение инфекционных стационаров на отдельных территориях и в отдельных оборудованных корпусах, что является недооцененным преимуществом в периоды эпидемических осложнений, в том числе (с учетом прогнозов и современных тенденций) по инфекционным болезням, обусловленным новыми, а также устойчивыми к противомикробным препаратам возбудителями.

Заключение

Системный подход к надзору и профилактике ИСМП в России и за рубежом динамично эволюционирует по мере накопления новых знаний об условиях и движущих силах отдельных эпидемических процессов и общих закономерностях интенсификации этого вида инфекции.

Проблема ИСМП приобрела в XXI столетии глобальный характер и проявляет тенденцию к росту на всех континентах, что требует от отечественной медицины углубления научных исследований по вопросам полноты и качества регистрации этой патологии, материально-технического и кадрового обеспечения лечебно-диагностического процесса и мотивации персонала медицинских учреждений в целях совершенствования системного подхода к профилактике ИСМП.

В структуре ИСМП за рубежом доля инфекционных болезней, обусловленных устойчивыми к противомикробным препаратам и дезинфицирующим средствам микроорганизмами, выше, чем предполагалось ранее. В связи с этим приоритетной задачей отечественной медицины является усиление междисциплинарного и межотраслевого взаимодействия (в том числе по научному сотрудничеству с коллективами из секторов экономики с рисками формирования УПП) во избежание утраты контроля за экологией таких микроорганизмов и обострения ситуации по ИСМП.

Зарубежный и отечественный опыт профилактики ИСМП свидетельствует о необходимости формирования приверженности медицинского персонала и иных работников практического здравоохранения к эпидемиологически безопасной профессиональной деятельности (согласно алгоритму: знания, отношение, восприятие, практическое применение) с продуманной и не ущемляющей принципы профессиональной этики системой контроля

индивидуального поведения работников в условиях действия многофакторных рисков.

В отечественную систему профилактики ИСМП целесообразно расширить обмен опытом медицинских работников (тиражирование лучших практик), а также программы обучения пациентов (и лиц, осуществляющих уход за ними) профилактике ИСМП в целях снижения рисков распространения этой патологии.

Литература

1. Карпун Н. А., Мороз В. В., Климова Г. М. и др. Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей. *Общая реаниматология* 2007; 3(3): 100–4.
2. Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ефимов Г. Е. и др. Критерии эпидемиологической безопасности медицинской помощи: общее содержание и ключевые компоненты, Управление качеством в здравоохранении. 2014; 4: 24–31.
3. Шмакова М. А., Штернис Т. А., Желнина Т. П., Брусина Е. Б. Распространенность бактерий рода *Acinetobacter* в медицинских организациях Кемеровской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (3): 27–31. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-27-31.
4. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. World Health Organization; 2011.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals -HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017. Доступно на: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-surgical-site-infections-and-prevention-indicators-european>.
6. Крыжановская О. А., Лазарева А. В., Алябьева Н. М. и др. Устойчивость к антибиотикам и молекулярные механизмы резистентности у карбапенем-нечувствительных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных: в педиатрических ОРИТ г. Москвы. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61(7–8): 22–26.
7. Ряховских С. А., Любимова А. В. Факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов отделений онкогематологии и трансплантации костного мозга. *Пермский медицинский журнал*. 2017. №4. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-infektsiy-svuzazannyh-s-okazaniem-meditsinskoj-pomoschi-u-patsientov-otdeleniy-onkogematologii-i>
8. Акимкин В. Г., Тутельян А. В., Орлова О. А. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Информационный бюллетень за 2018 г. *bulleten-HAI-22.11.2019_old.pdf* (crie.ru)- 52 с.
9. Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П. и др. Стратегия обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности. *Вестник Росздравнадзора*. 2017. № 4. С. 15–21.
10. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И. и др. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011. № 1. С. 4–7.
11. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям: монография. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. – 84 с.
12. Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П. и др. Госпитальный штамм - непознанная реальность. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013. Т. 12, № 1. С. 30–35.
13. Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ефимов Г. Е., Ковалишина О. В., Стасенко В. Л. и др. Эпидемиологическая безопасность – важнейшая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи. *Вестник Росздравнадзора*. 2014; 3: 27–32.
14. Брусина Е. Б., Барбараш О. Л. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-менеджмент). *Медицинский альманах*. 2015. №5 (40). С. 12–16.
15. Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишина О. В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 1. Исторические предпосылки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (5): 17–24 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-17-24.
16. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Изонина Е. П. и др. Надзор за соблюдением санитарно-эпидемиологического законодательства при оказании медицинской помощи в целях обеспечения ее качества и безопасности. *Вестник Росздравнадзора* 2016; (1): 74–8.
17. «Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2011). Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126013/b512aae6b2832ad4e8f703ebe4686bcea8255377/
18. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.». Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201710030067>
19. Система добровольной сертификации «Качество и безопасность медицинской деятельности» (№ РОСС RU.Б1589.05). Доступно на: <http://government.ru/docs/all/49145/>
20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности». Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010020017>
21. Черкасский Б. Л. Системный подход в эпидемиологии. – М.: Медицина, 1988, 288с.
22. Приказ МЗ РФ от 29 ноября 2021 г. N 1108н «Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации». Доступно на: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=411465>
23. Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишина О. В. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (6): 4–10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10>
24. Найговзина Н. Б., Попова А. Ю., Бирюкова Е. Е. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018. № 1. С. 6–14.
25. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». Доступно на: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06_-s-podpisyu_.pdf
26. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ») <http://nasci.ru/>
27. Loveday, HP. The evidence for infection prevention and control, *International Journal of Evidence-Based Healthcare*: июнь 2019 - Vol 17. P. S24–S25. doi: 10.1097/XEB.0000000000000184
28. Khalil H, Lakhani A. Using systems thinking methodologies to address health care complexities and evidence implementation *JBI Evid Implement*. 2021 Nov 29;20(11):3–9. doi: 10.1097/XEB.0000000000000303
29. *Infection prevention and control practice handbook*. IPC Practice Handbook v.3, Jan. 2020, 229 p.
30. Murray C. J L, Shunji K. I., Sharara F. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis// *Lancet*, January 20, 2022; 399: 629–55 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
31. Sax, H., Schreiber, P., Clack, L., et al. (2020). Preventing healthcare-associated infection in Switzerland: Results of a national survey. *Infection Control & Hospital Epidemiology* (2020), 41, 597–600 doi:10.1017/ice.2019.351
32. Schreiber P. W, Sax H., Wolfensberger A., et al. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005–2016: Systematic review and meta-analysis. *Necessary Infrastructure of Infection Prevention and Healthcare Epidemiology Programs: A Review* 2018 Nov;39(11):1277–1295. doi: 10.1017/ice.2018.183. *Epub* 2018 Sep 20.
33. Bryant KA, Harris AD, Gould CV, et al. *Necessary Infrastructure of Infection Prevention and Healthcare Epidemiology Programs: A Review*. april 2016;37(4).
34. Марра А. П., Гуастелли Л. П., Араужо К. М. Н. и др. Положительное отклонение: новая стратегия улучшения соблюдения гигиены рук. *Эпидемиологический комитет по борьбе с инфекциями* 2010; 31 (1): 12–20. doi: 10.1086/649224

References

1. Karpun N.A., Moroz V.V., Klimova G.M., et al. Prevention of nosocomial respiratory tract infections. *General Resuscitation* 2007; 3(3): 100–4 (In Russ.).
2. Briko N. I., Brusina E. B., Zueva L. P., et al. Criteria for epidemiological safety of medical care: general content and key components, *Quality management in healthcare*. 2014; 4: 24–31 (In Russ.).

3. Shmakova M.A., Shternis Tatyana A., Tatyana. P. Zhelnina, Elena B. Brusina. Prevalence *Acinetobacter* spp. in Kemerovo Region Healthcare. *Settings Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (3): 27–31 (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-27-31
4. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. World Health Organization; 2011. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals -HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-surgical-site-infections-and-prevention-indicators-european>.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals -HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-surgical-site-infections-and-prevention-indicators-european>.
6. Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., Alyabieva N.M., et al. Antibiotic Resistance and Its Molecular Mechanisms in Carbapenem-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* Isolated in Pediatric ICUs in Moscow. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(7–8):22–26 (In Russ.).
7. Ryakhovskikh S.A., Lyubimova A.V. Risk factors for development of healthcare-associated infection in patients of oncogematology and bone marrow transplantation units// *Perm Medical Journal*. 2017. №4. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-infektsiy-svyazannyh-s-okazaniem-meditsinskoy-pomoshchi-u-patsientov-otdeleniy-onkogematologii-i>.
8. Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Orlova O.A., Golubkova A.A., Kvasova O.A., et al. Infections associated with the provision of medical care (HCAI) / Newsletter for 2018 G. *bulleten-HAI-22.11.2019_old.pdf* (crie.ru)– 52 p. (In Russ.).
9. Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P. and other. Strategy for ensuring the epidemiological safety of medical activity. *Bulletin of Roszd-Ravnadzor*. 2017. No. 4. P. 15–21. (In Russ.).
10. Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Briko N.I. Nosocomial infections: new horizons of prevention. *Epidemiology and infectious diseases*. 2011. No. 1. S. 4–7 (In Russ.).
11. Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Briko N.I. et al. National concept for the prevention of infections associated with the provision of medical care, and information material on its provisions: monograph / Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhye, 2012. – 84 p. (In Russ.).
12. Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P. and others. Hospital strain – an unknown reality. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2013. V. 12, No. 1. S. 30–35 (In Russ.).
13. Briko N. I., Brusina E. B., Zueva L. P., Efimov G. E., Kovalishena O. V., Stasenko V. L., et al. Epidemiological safety is the most important component of ensuring the quality and safety of medical care. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014; 3: 27–32.
14. Brusina E.B., Barbarash O.L. Management of the risk of infections associated with the provision of medical care (risk management). *Medical Almanac*. 2015. No. 5 (40). pp.12–16 (In Russ.).
15. Brusina E. B., Zuyeva L. P., Kovalishena O. V., et al. Healthcare – Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part I. Historical Background. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (5): 17–24 (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-17-24
16. Popova A.YU., Ezhlova E.B., Igonina E.P., et al. Supervision of compliance with sanitary and epidemiological legislation in the provision of medical care in order to ensure its quality and safety. *Bulletin of Roszdravnadzor* 2016; (1): 74–8(In Russ.).
17. National concept of prevention of infections associated with the provision of medical care. (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 06.11.2011) (In Russ.). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126013/b512a9e6b2832ad4e8f703ebe4686bcea8255377/
18. Decree of the Government of the Russian Federation No. 2045-r dated September 25, 2017 «On the Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030» (In Russ.). Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201710030067>
19. I Voluntary certification system «Quality and safety of medical activity» (No. ROSS RU.B1589.05) (In Russ.). Available at: <http://government.ru/docs/all/49145/>
20. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 785n dated July 31, 2020 «On Approval of Requirements for the organization and conduct of internal quality control and safety of medical activities» (In Russ.). Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010020017>
21. Cherkassky B.L. System approach in epidemiology. *M. Medicine*, 1988, 288 s. (In Russ.).
22. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1108n dated November 29, 2021 «On approval of the procedure for preventive measures, detection and registration in a medical organization of cases of infectious diseases associated with the provision of medical care, the nomenclature of infectious diseases associated with the provision of medical care to be detected and registered in a medical organization» (In Russ.). <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310011>
23. Brusina E. B., Zuyeva L. P., Kovalishena O. V. et al. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 4–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10> (In Russ.)
24. Najgovzina N.B., Popova A.YU., Biryukova E.E., et al. Optimizatsiya sistema mer bor'by i profilaktiki infektsii, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi, v Rossijskoj Federacii. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2018. 1: 6–14. (In Russ.)
25. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020» (In Russ.). Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06_s-podpisyu_.pdf
26. National Association of Specialists in the control of infections related to the provision of medical care (NP «NASKI») (In Russ). Available at: <http://nasci.ru/>
27. Loveday, HP. The evidence for infection prevention and control, *International Journal of Evidence-Based Healthcare: июнь 2019 - Vol 17. P.524–525. doi: 10.1097/XEB.0000000000000184*
28. Khalil H, Lakhani A. Using systems thinking methodologies to address health care complexities and evidence implementation *JBI Evid Implement*. 2021 Nov 29;20(1):3–9. doi: 10.1097/XEB.0000000000000303
29. Infection prevention and control practice handbook. *IPC Practice Handbook v.3, Jan. 2020*, 229 p.
30. Murray C. J.L., Shunji K. I., Sharara F. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis// *Lancet*, January 20, 2022; 399: 629–55 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
31. Sax, H., Schreiber, P., Clack, L., Ratz, D., Saint, S., Greene, M., Kuster, S. (2020). Preventing healthcare-associated infection in Switzerland: Results of a national survey. *Infection Control & Hospital Epidemiology* (2020), 41, 597–600 doi:10.1017/ice.2019.351
32. Schreiber P. W, Sax H., Wolfensberger A., et al. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005–2016: Systematic review and meta-analysis. *Necessary Infrastructure of Infection Prevention and Healthcare Epidemiology Programs: A Review* 2018 Nov;39(11):1277–1295. doi: 10.1017/ice.2018.183. Epub 2018 Sep 20.
33. Bryant KA, Harris AD, Gould CV, et al. *Necessary Infrastructure of Infection Prevention and Healthcare Epidemiology Programs: A Review*. april 2016;37(4).
34. Marra A.R., Guastelli L.R., Araujo K.M.N., etc. Positive deviation: a new strategy for improving hand hygiene. *Epidemiological Committee for the Control of Infections* 2010; 31 (1):12–20 (In Russ). doi: 10.1086 / 649224.

Об авторах

- **Мария Алексеевна Давыдова** – врач-эпидемиолог, аспирант первого года обучения кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и переподготовки преподавательского состава Кубанского государственного медицинского университета, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. +7 (918) 997-33-57, dav_maria22@mail.ru.
- **Галина Дмитриевна Брюханова** – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и переподготовки преподавательского состава Кубанского государственного медицинского университета; профессор кафедры управления и технологий в туризме и рекреации Сочинского государственного университета. 354000, г. Сочи, ул. Пластунская, 94. +7 (918) 919-67-81, bryukhanov2@mail.ru.
- **Владимир Николаевич Городин** – д. м. н., заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и переподготовки преподавательского состава Кубанского государственного медицинского университета, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. +7 (861) 255-44-23, vgorodin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>.

Поступила: 22.06.2022. Принята к печати: 18.01.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria A. Davydova** – doctor epidemiologist, postgraduate student of the 1st year students of department of infectious diseases and epidemiology of faculty of advanced training and retraining faculty of the Kuban state medical University, 204, Sedina str., Krasnodar, 350015, Russia. +7 (918) 997-33-57, dav_maria22@mail.ru.
- **Galina D. Bryukhanova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of department of infectious diseases and epidemiology of faculty of advanced training and retraining faculty of the Kuban state medical University; Professor of Department of management and technology for tourism and recreation Sochi state University, 94, Plastunskaya str., Sochi, 354000, Russia. +7 (918) 919-67-81, bryukhanov2@mail.ru.
- **Vladimir N. Gorodin** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Infectious diseases and Epidemiology of Kuban State Medical University, 204, Sedina str., Krasnodar, 350015, Russia. +7 (861) 255-44-23, vgorodin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>.

Received: 22.06.2022. Accepted: 18.01.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-149-152>

Древнее происхождение вируса иммунодефицита человека

В. П. Сергиев*

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

Резюме

Анализ научной литературы показал, что циркуляция ВИЧ наблюдается среди людей в течение нескольких столетий, а, возможно, и тысячелетий. Это подтверждают не только молекулярно-генетические исследования, но и наличие у людей совершенной генетической защиты от ВИЧ. Формирование подобных изменений в геноме требует длительной ко-эволюции между человеком и патогеном. Вероятно, что этот человеческий вирус (ВИЧ) позднее попал от человека в популяцию обезьян и приматов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, эволюция

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергиев В. П. Древнее происхождение вируса иммунодефицита человека. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):149-152. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-149-152>

The Ancient Origin of HIV

VP Sergiev

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

Abstract

Analysis of scientific publications is revealed that HIV transmission been present among humans for centuries or thousand years. This evidence had been proved by molecular and genetic methods. Additionally, to molecular methods the fact been proved by the presence in humans of a perfect genetic defense against HIV. There is a long co-evolution between humans and their pathogens needed to develop genetic defense mechanisms.

Keywords: HIV, evolution

No conflict of interest to declare.

For citation: Sergiev VP. The Ancient Origin of HIV Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(4):149-152 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-149-152>

Общепринятые мнения и то, что каждый считает делом давно решенным, чаще всего заслуживают исследования.

Г. Лихтенберг.

Ничто так не мешает видеть, как точка зрения.

А. Аминадо.

Молекулярно-генетический анализ большинства линий ВИЧ-1, ВИЧ-2 и SIV подтверждают эволюционное развитие указанных выше вирусов по направлению от человека к шимпанзе и дымчатым мангобеям.

P.W. Ewald

За почти 55 лет «текущей» хронической эпидемии ВИЧ-инфекции вирусом иммунодефицита

человека, как полагают, могли заразиться более 70 млн человек. Из них смерть около половины зараженных некоторые эксперты, хотя бы косвенно, пытаются связать с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), открытым Люком Монтанье (L. Montagnier) в 1983 г. Однако эти, достаточно большие цифры, о которых сообщает программа ООН по ВИЧ и СПИД (UNAIDS или ONUSIDA), не делают ВИЧ-инфекцию «самой смертельной инфекцией, поразившей человечество». Достаточно вспомнить, что «испанка» в начале XX в. только за один год привела к гибели более чем 20 млн людей. В XIV в. «черная смерть» стала причиной гибели примерно 30% жителей Западной Европы [1]. Согласно данным ВОЗ, в настоящее время от туберкулеза умирает около 3 млн человек в год.

Роль инфекций в эволюции человека огромна. Даже само отделение *Homo sapiens*

* Для переписки: Сергиев Владимир Петрович – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). v.sergiev@yandex.ru ©Сергиев В. П.

** For correspondence: Sergiev Vladimir P. – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). v.sergiev@yandex.ru ©Sergiev VP

от других гоминид было вызвано воздействием инфекционных патогенов [2]. Инфекционные болезни навсегда изменили генофонд населения целых континентов. Защитные мутации в человеческом геноме, управляющие иммунной системой, увеличивали вероятность выживания. Поэтому люди наследовали эти изменения.

Первым обратил внимание на причинную связь полиморфизма человека и инфекций Дж.Б.С. Халдан (J.B.S. Haldane) в 1949 г. Этот исследователь постулировал, что инфекции являются одним из основных селективных прессов для человеческой эволюции и приводят к полиморфизму *Homo sapiens* [3]. В настоящее время в человеческом геноме обнаружено более 2 млн нелетальных мутаций, большинство из которых достаточно редки. Однако несколько сотен известных генных вариантов или однонуклеотидных полиморфизмов встречаются у 5–50% населения. Некоторые из этих генетических aberrаций непосредственно влияют на течение инфекций [4].

Инфекцией, имевшей наибольшее значение в формировании человека, бесспорно, является малярия. Полагают, что за всю историю человечества именно малярия унесла больше человеческих жизней, чем любая другая причина, включая эпидемии, войны и голод. По оценке, кумулятивное число умерших от малярии составляет 27 млрд человек, что примерно в 5 раз превосходит численность современного человечества [5]. Наибольший пресс возбудителей малярии испытали представители негроидной расы, проживающие в тропическом поясе Земли, у которых малярия выступала в качестве основного фактора генетического отбора. Однако специфические генетические аномалии выявлены у всех человеческих рас, среди населения, проживавшего на территории интенсивных очагов малярии. Высказывается обоснованное предположение, что даже группы крови человека сформировались в ответ на селективный пресс малярии. Неудивительно, что три из четырех наиболее частых генетических aberrаций у человека связаны с малярией и предотвращают летальный исход тропической малярии [6].

Не только малярия, но и другие инфекции активно участвовали в эволюции *Homo sapiens*. Основным фактором генетического отбора у «европеоидов» выступал туберкулез. Эту болезнь белая раса получила после одомашнивания скота примерно 7–9 тысяч лет назад на территории Южной Европы и Ближнего Востока [7]. Пик эпидемии туберкулеза пришелся на XVII–XVIII вв., когда эта болезнь являлась причиной смерти 20% взрослых европейцев. В дальнейшем смертность от туберкулеза сохранялась на высоком уровне. По оценкам, между 1850 и 1950 гг. от туберкулеза умерли свыше 1 млрд человек [8]. В настоящее время от туберкулеза продолжает умирать больше людей, чем от всех остальных инфекций.

Исчезновение лепры из Европы было связано с распространением туберкулеза на этом континенте

и наличием перекрестного иммунитета между *Mycobacterium tuberculosis* и *M. leprae* [9].

В последние годы роль полиморфизма человека в возникновении, развитии и особенностях клинического течения установлена для многих болезней. Однако все подобные защитные генетические aberrации появились только в процессе многовековой ко-эволюции человека и конкретного инфекционного агента.

Единственным исключением является ВИЧ, который, согласно доминирующей гипотезе, появился только в середине XX века в Африке. В то же время наибольшее распространение генетическая защита от любого способа заражения ВИЧ имеет на севере Европы. Эта генетическая защита определяется наличием мутации хемокинового рецептора CCR5, связанной с утратой 32 пар нуклеотидов и обозначаемая как CCR5Δ32.

Официальная догма, что ВИЧ появился только в середине или даже в последней трети XX в. в Африке, в которую уверовали отдельные исследователи, не связанные с молекулярной вирусологией, не может считаться научно приемлемой. Исходя из нормальных естественных темпов эволюции *Homo sapiens*, генетическая защита от ВИЧ-инфекции за столь короткий исторический период в несколько десятилетий просто не могла сформироваться.

Гипотеза о недавнем происхождении ВИЧ на западе Центральной Африки от SIV madril основывается на данных о наибольшей вариативности SIV в этом регионе [10]. Это не укладывается в каноны эпидемиологии, согласно которым пораженность в эпицентре распространения возбудителя не может быть спорадической. В то же время в конце XX в. на западе Африки наблюдалась только единичная встречаемость ВИЧ-позитивности [11].

Молекулярные исследования показывают: ВИЧ заражал людей на протяжении многих десятилетий, а возможно, и веков до своего официального обнаружения. Генетический анализ геномов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 показал, что эти вирусы выделились от своего вируса-предшественника около 900 лет назад [12]. Другие исследования показали более позднее выделение – от двух веков до нескольких десятилетий [13].

Основная загадка состоит в том, что не установлено, от кого вирус (SIV), обнаруженный у шимпанзе, попал в популяцию этих приматов – от других обезьян или от человека? Вирус ВИЧ (ANT 70), изолированный в Камеруне, отделился от линии «человек–шимпанзе» до того, как появилась более поздняя линия «шимпанзе–человек» [14]. Это доказывает, что между человеком и ВИЧ-предшественником существовала продолжительная ассоциация (тысячи лет). Впоследствии, примерно тысячу лет назад, этот вирус внедрился в обезьян (SIV white-crowned mangobey – дымчатый мангобей) и приматов (SIVcpz). Молекулярно-генетический анализ большинства линий ВИЧ-1, ВИЧ-2 и SIV,

проведенный D. Mindel, J. Shultz и P.W. Ewald, подтверждает эволюционное развитие указанных выше вирусов по направлению от человека к шимпанзе и дымчатым мангобеям [13]. Французские исследователи под руководством Л. Монтанье (L. Montagnier), получившего Нобелевскую премию за открытие ВИЧ, также независимо от американских ученых подтвердили направление эволюции указанной группы ретровирусов от человека к обезьянам и приматам [15]. Косвенно эволюционное развитие от человека к обезьянам и приматам подтверждает изучение обезьяньего CCR5Δ32.

SIVcpz так же, как и ВИЧ, для проникновения в клетку нуждается не только в CD4 рецепторе, но и в ко-рецепторе – хемокиновом рецепторе CCR5. По аналогии с защитой от ВИЧ-инфекции людей, обеспечиваемой мутантным CCR5Δ32, было предположено, что дефектный рецептор CCR5 у обезьян также может оказывать протективное действие в отношении ВИЧ/SIVcpz.

Специальное исследование было проведено на шимпанзе разных подвидов в сопоставлении с ранее полученными данными у людей в отношении хемокинового рецептора CCR5 по 50 соответствующим генетическим регионам у людей и шимпанзе. Сопоставление данных по вариабельности 5'CCR5 выявило принципиальные различия между человеком и шимпанзе. Если у человека этот регион находился на протяжении многих лет в сбалансированном состоянии, то аналогичный регион генома шимпанзе только в последнее время оказался под сильным селективным давлением.

Это обстоятельство указывает на продолжительное время присутствия какого-то селективного давления у человека и отсутствие такового у шимпанзе, что свидетельствует о том, что причина, воздействующая на фенотипический признак и на соответствующий участок генома, появилась у приматов только недавно, и, следовательно, не человек приобрел ВИЧ от шимпанзе, а наоборот, этот патоген недавно проник в популяцию обезьян и наиболее вероятно – от человека [16].

О недавнем проникновении ВИЧ в Африку также свидетельствует отсутствие у африканцев аллеля CCR5Δ32. Географическое распространение данного аллеля (CCR5Δ32) является парадоксальным. Распространенность этой мутации в популяциях человека в Европе убывает по направлению с севера на юго-восток [17,18].

Только в Северной Европе данная мутация встречается в гомозиготном состоянии примерно

у 1% населения. На севере европейской России мутация CCR5Δ32 распространена достаточно широко. Среди русских она встречается в 17–24,4% в гетерозиготном состоянии и в 1–2% – в гомозиготном [19]. Единичные гомозиготы CCR5Δ32/CCR5Δ32 были выявлены, кроме русских, среди басков (Испания), бельгийцев, венгров, литовцев, итальянцев, французов и шведов [20]. Гетерозиготное распространение аллеля CCR5Δ32 широко представлено на северо-востоке Западной Европы: Латвия, Финляндия, Швеция, Эстония. Эта мутация обнаружена у коренных жителей Беларуси, а также в Московской и Рязанской областях и Волго-Уральском регионе [21].

В Европе данный аллель присутствует у людей по крайней мере почти три тысячи лет, что подтверждают исследования сохранившихся скелетов того времени [22]. Расчетное моделирование показывает, что появление и успешное первичное распространение мутации CCR5Δ32 было связано с преимуществами в выживании в условиях длительного воздействия некоей смертельной причины (23). Детальный разбор предлагавшихся различных патогенов в качестве причины древнего (несколько тысяч лет назад) появления мутации хемокинового рецептора CCR5 показал, что единственной научно обоснованной причиной происхождения мутантного аллеля CCR5Δ32 была циркуляция ВИЧ среди людей Бронзового века на севере Европы [24].

Распространение ВИЧ на севере Европы несколько тысяч лет назад привело к появлению мутантного CCR5Δ32 аллеля, который обеспечивал выживание какой-то доли местной популяции людей Бронзового века. Персистенция вируса в виде длительного носительства происходила в организме гетерозигот. Этим объясняется относительно медленная диффузия мутантного аллеля, так как данная мутация была нейтральна и не давала никаких преимуществ носителю вне эпидемического распространения ВИЧ до появления новой эпидемии ВИЧ-инфекции, которую человечество переживает в настоящее время.

Доказанная древность первичной циркуляции возбудителя ВИЧ-инфекции на севере Европы является научно обоснованной. При этом эта древняя циркуляция ВИЧ никоим образом не влияет на характер и целесообразность применения разработанных в последние годы мер по сдерживанию распространения ВИЧ-инфекции и лечебных мероприятий по продлению жизни ВИЧ-инфицированных.

Литература

1. Васильев К. Г., Сегал А. Е. История эпидемий в России. М.: МедГиз, 1960, 398 с.
2. Lederberg J. Infectious diseases as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 1997;3:417–423.
3. Haldane J.B.S. Disease and evolution. *Ric. Scient. Suppl.*, 1949;18:68–76.
4. Сергеев В. П., Филатов Н. Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы. М.: Наука, 2006, 572 с.
5. Hyde J.E. *Molecular parasitology*. Buckingham: Open Univ. Press, 1999, 302 p.
6. Сергеев В. П., Филатов Н. Н. Человек и его паразиты. Соперничество геномов и молекулярное взаимодействие. М.: Наука, 2010, 398 с.
7. White E., Brown D.M. *The first men*. Nederland: Time-Life Intern, 1973, 354 с.

8. Iseman M.D. Evolution of drug-resistant tuberculosis: a tale of two species. In: Roisman B. (ed.) *Infectious diseases in the age of change. Impact of human ecology and behavior on disease transmission*. Washington: National Academy Press, 1995, pp. 135–140.
9. Benenson A.S. (ed.). *Control of communicable diseases in man*. Washington: APHA, 1990. 532 p.
10. Stenberg S. HIV comes in five family groups. *Science* 1992. 256:966.
11. Mavongou D. AIDS epicenter. *Science* 1992. 257:598–599.
12. Eigen M., Nieselt-Struwe K. How old is the immunodeficiency virus? *AIDS*, 1990. 4, (Suppl. 1):S85–S93.
13. Ewald P.W. *Evolution of infectious diseases*. NY: Oxford, 1994, 298 p.
14. Myers G., Maclnnes K., Korber B. The emergence of simian/human immunodeficiency viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1992. 8:373–386.
15. Agut H., Rabanel B., Remy G., et al. Isolation of atypical HIV-1-related retrovirus from AIDS-patient. *Lancet*. 1992. 340:681–682.
16. Wooding S., Stone A.C., Dunn D.M., et al. Contrasting effect of natural selection on human and chimpanzee CCR5 chemokine receptor. *S. Am. J. Hum. Genet.* 2005. 76:291–301.
17. Кофиади И. А., Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. и др. Иммуногенетика человека: чувствительность и устойчивость к ВИЧ/СПИД. *Физиол. и патол. иммун. сист.* 2009, т. 13, с. 3–9.
18. Stephens J.C., Reich D.E., Goldstein D.B., et al. Dating the origin of the CCR5Δ32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 1998. 62:1507–1515.
19. Бобкова М. Р. Молекулярно-генетические методы в изучении эпидемиологии инфекций, возбудители которых передаются парентеральным путем. Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. М., 2002, 42 с.
20. Liber F., Cochaux P., Beckman G., et al. The ΔCCR5 mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian population has a single and recent origin in Northeast Europe. *Hum. Mol. Genet.* 1998. 7:399–406.
21. Limbovska S.A., Balanovsky O.P., Balanovskaya E.V., et al. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographical factors. *Hum. Hered.* 2002. 53:49–54.
22. Hummel S., Schmidt D., Kremeyer D., Herrmann B., Oppermann V. Detection of the CCR5-Delta32 HIV resistance gene in Bronze Age skeletons. *Genes Immunol.* 2005. 6:371–374.
23. November J., Galvani A.P., Slatkin M. The geographical spread of the CCR5 32 HIV-resistance allele. *PLoS Biol.* 2005. 3:1954–1963.
24. Сергиев В. П. Гипотеза о внеафриканском происхождении вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) Ж. инфектологии. 2012. 4(4):97–104.

References

1. Vasiliev K.G., Segal A.E. The history of epidemics in Russia. M.: MedGiz. 1960, 398 p. (In Russ.).
2. Lederberg J. Infectious diseases as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 1997;3:417–423.
3. Haldane J.B.S. Disease and evolution. *Ric. Scient. Suppl.*, 1949;18:68–76.
4. Sergiev V.P., Filatov N.N. Infectious diseases at the century's boundary. M.: Nauka, 2006, 571 p. (In Russ.).
5. Hyde J.E. *Molecular parasitology*. Buckingham: Open Univ. Press, 1999, 302 p.
6. Sergiev V.P., Filatov N.N. Man and its parasites. Genomes competition and molecular cooperation. M.: Nauka, 2010, 398 p. (In Russ.).
7. White E., Brown D.M. *The first men. Nederland: Time-Life Intern*, 1973, 354 c.
8. Iseman M.D. Evolution of drug-resistant tuberculosis: a tale of two species. In: Roisman B. (ed.) *Infectious diseases in the age of change. Impact of human ecology and behavior on disease transmission*. Washington: National Academy Press, 1995, pp. 135–140.
9. Benenson A.S. (ed.). *Control of communicable diseases in man*. Washington: APHA, 1990. 532 p.
10. Stenberg S. HIV comes in five family groups. *Science* 1992. 256:966.
11. Mavongou D. AIDS epicenter. *Science* 1992. 257:598–599.
12. Eigen M., Nieselt-Struwe K. How old is the immunodeficiency virus? *AIDS*, 1990. 4, (Suppl. 1):S85–S93.
13. Ewald P.W. *Evolution of infectious diseases*. NY: Oxford, 1994, 298 p.
14. Myers G., Maclnnes K., Korber B. The emergence of simian/human immunodeficiency viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1992. 8:373–386.
15. Agut H., Rabanel B., Remy G., et al. Isolation of atypical HIV-1-related retrovirus from AIDS-patient. *Lancet*. 1992. 340:681–682.
16. Wooding S., Stone A.C., Dunn D.M., et al. Contrasting effect of natural selection on human and chimpanzee CCR5 chemokine receptor. *S. Am. J. Hum. Genet.* 2005. 76:291–301.
17. Kofiadi I.A., Khaitov R.M., Alekseev L.P., et al. Man's immunogenetic: susceptibility and resistance to HIV/AIDS. *Physiol. and pathol. of immune syst.* 2009, 13:3–9 (In Russ.).
18. Stephens J.C., Reich D.E., Goldstein D.B., Shin H.D., Smith M.W. и др. Dating the origin of the CCR5Δ32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 1998. 62:1507–1515.
19. Bobkova M.R. Molecular-genetic methods in the study of pathogens transmitted by parenteral rout. *DSci (biol) thesis M.*, 2002, 42 p. (In Russ.).
20. Liber F., Cochaux P., Beckman G., et al. The ΔCCR5 mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian population has a single and recent origin in Northeast Europe. *Hum. Mol. Genet.* 1998. 7:399–406.
21. Limbovska S.A., Balanovsky O.P., Balanovskaya E.V., et al. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographical factors. *Hum. Hered.* 2002. 53:49–54.
22. Hummel S., Schmidt D., Kremeyer D., Herrmann B., Oppermann V. Detection of the CCR5-Delta32 HIV resistance gene in Bronze Age skeletons. *Genes Immunol.* 2005. 6:371–374.
23. November J., Galvani A.P., Slatkin M. The geographical spread of the CCR5 Δ32 HIV-resistance allele. *PLoS Biol.* 2005. 3:1954–1963.
24. Sergiev V.P. Hypothesis of out of Africa origin of HIV-1. *J. infectol.* 2012, 4(4):97–104 (In Russ.).

Об авторе

- **Владимир Петрович Сергиев** – академик РАН, д. м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). v.sergiev@yandex.ru

Поступила: 29.05.2023. Принята к печати: 03.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Vladimir P. Sergiev** – Academician of the Russian Academy of Sciences Dr. Sci. (Med.), Professor I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). v.sergiev@yandex.ru

Received: 29.05.2023. Accepted: 03.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



**Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, Заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
почетный директор Института
медицинской паразитологии, тропических
и трансмиссивных заболеваний
им. Е. И. Марциновского Сеченовского
Университета,
ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ СЕРГИЕВ
в июле отметил 80-летний юбилей**

Владимир Петрович Сергиев родился 31 июля 1943 г. в Москве. В 1966 г. Владимир Петрович окончил санитарно-гигиенический факультет 1-го Московского медицинского института имени И. М. Сеченова (ныне – Сеченовский Университет) и по распределению был направлен в Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского (ИМПиТМ им. Е. И. Марциновского), где защитил кандидатскую диссертацию, посвященную созданию вакцины против зоонозного кожного лейшманиоза. В 1974 г. В. П. Сергиев был переведен в Минздрав СССР, где первоначально занимал должность начальника эпидемиологического отдела Главного санитарно-эпидемиологического управления, а затем руководил Главным управлением карантинных инфекций.

В 1995 г. В. П. Сергиев был избран членом-корреспондентом РАМН, в 1999 г. академиком РАМН (с 2013 г. – академик РАН).

С 1988 г. по 2014 г. академик В. П. Сергиев руководил ИМПиТМ им. Е. И. Марциновского. С 2014 г. по настоящее время является почетным директором и главным научным сотрудником ИМПиТМ им. Е. И. Марциновского.

Академик В. П. Сергиев – признанный специалист в области паразитологии, эпидемиологии и профилактики паразитарных и инфекционных болезней человека. Обширная сфера научной деятельности ученого включает стратегию и тактику эпидемиологического надзора за паразитарными и инфекционными болезнями, изучение проблем эпидемиологии гельминтозов и тропических болезней, их профилактику, а также медицинскую географию и молекулярную паразитологию. Ученый внес значительный вклад в создание противопаразитарных препаратов и определение параметров целесообразного применения профилактических медикаментозных мероприятий по снижению заболеваемости гельминтозами.

В 1987 г., когда в стране сложилась неблагоприятная ситуация по ВИЧ-инфекции, В. П. Сергиеву пришлось организовывать работу по борьбе с этой болезнью на Всесоюзном уровне. Ему же, как председателю Государственной независимой комиссии, было доверено докладывать и доказывать Европейской комиссии, что Россия свободна от полиомиелита.

В. П. Сергиевым определена социально-экономическая значимость болезней и динамика эпидемической ситуации при трансформации природной среды и среды обитания человека. Им создана законодательная база профилактики паразитарных болезней на территории России с учетом экологических предпосылок распространения этой патологии и новых социально-экономических реалий; впервые в мире подготовлены и утверждены Санитарные правила и нормы по профилактике паразитозов.

Владимир Петрович доказал определяющее влияние массовых паразитарных болезней на задержку роста, физического и психического развития детей. Сформулирована концепция оздоровления детей Севера России от социально-значимых гельминтозов, которая в настоящее время реализуется.

В последние 10 лет академиком В. П. Сергиевым была разработана концепция современной трактовки проблем биологической безопасности, установлена географическая зональность трансмиссивного гельминтоза – дирофиляриоза на территории РФ, а также эпидемиологически значимых переносчиков опасных вирусных лихорадок – комаров *Aedes aegypti* на территории Краснодарского края. Под руководством В. П. Сергиева были внедрены в практику новые для России методы молекулярной паразитологии,

Anniversary

необходимые для своевременной диагностики паразитарных заболеваний и предупреждения возникновения эпидемических вспышек.

Академик В. П. Сергиев – создатель научной школы эпидемиологов и паразитологов, автор 15 монографий и руководств, имеет более 400 научных публикаций. Под его руководством защищено 5 докторских и 7 кандидатских диссертаций.

Владимир Петрович был членом Бюро Отделения профилактической медицины, членом Научного совета по эпидемиологии, паразитарным и инфекционным заболеваниям и председателем проблемной комиссии «Паразитарные болезни» РАМН, заместителем председателя Комиссии по санитарно-гигиеническому нормированию Минздрава России, экспертом ВАК России, экспертом ВОЗ.

Владимир Петрович – главный редактор журнала «Медицинская паразитология и паразитарные болезни», член редколлегии журналов «Молекулярная медицина», «Эпидемиология и инфекционные болезни», «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии» и др.

Заслуги академика РАН В. П. Сергиева отмечены государственными наградами: орденами Почета (2003 г.) и Дружбы (2018 г.), медалью «За трудовую доблесть» (1980 г.), премиями Правительства Российской Федерации в области науки и техники (в составе группы, 2005 г.) за научное обоснование, разработку и внедрение системы защиты населения Российской Федерации от новых биологических угроз, Правительства Российской Федерации в области образования (в составе группы, 2013 г.) за цикл трудов «Учебно-методическое обеспечение непрерывного образовательного процесса по подготовке медицинских кадров по специальности «Паразитология», премией имени К. И. Скрабина (2011 г.) за «Атлас клинической паразитологии и тропической медицины».

Личность Владимира Петровича многогранна – он выдающийся ученый и педагог, обладатель колоссального объема исторических знаний, любитель философии и искусства.

**Редакционная коллегия журнала «Эпидемиология и вакцинопрофилактика»
присоединяется к многочисленным поздравлениям юбиляра
и искренне желает ему крепкого здоровья,
воплощения в жизнь всего задуманного!**



**Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
директор Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана,
заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ БРИКО
в августе отметил 70-летний юбилей**

Н. И. Брико родился 9 августа 1953 г. в д. Мирославка Минской области. В 1976 г. окончил Первый Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова (ныне – Сеченовский Университет) и остался в стенах альма-матер, связав с ней всю свою научную и педагогическую деятельность.

Сразу после окончания вуза Николай Иванович стал аспирантом кафедры эпидемиологии, успешно защитив впоследствии кандидатскую диссертацию.

В 1979–1982 гг. работал ассистентом кафедры эпидемиологии. С 1986 г. и по 2017 г. Николай Иванович заведовал лабораторией по изучению стрептококковых инфекций и в 1995–1997 гг. – курсом эпидемиологии на кафедре информатизации и управления охраной здоровья населения Медико-профилактического факультета последиplomного образования. С 1997 г. по 2008 г. являлся профессором кафедры эпидемиологии.

С 12 июля 2004 г. по июнь 2005 г. Н. И. Брико работал в должности зам. начальника отдела по вопросам благополучия человека Департамента фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования Минздравсоцразвития России, при этом оставаясь верным Сеченовке, продолжая быть профессором кафедры эпидемиологии.

Н. И. Брико – с 2007 г. член-корреспондент РАН, с 2011 г. – академик РАН и с 2013 г. – академик РАН. В 2013 г. ученый получил звание «Заслуженный деятель науки» Российской Федерации.

С 2009 г. Николай Иванович успешно руководит кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета и с 2019 г. не менее успешно Институтом общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана.

Академик Н. И. Брико – один из ведущих эпидемиологов страны. Сфера его научных интересов обширна и касается как теоретических, так и практических вопросов общей эпидемиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней (шигеллез, стрептококковой и пневмококковой инфекций, болезней с преимущественно половым путем передачи, инфекций, управляемых средствами активной иммунизации). Ученым обоснованы подходы и сформулированы методические основы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у взрослого населения. Николай Иванович постоянно уделяет много внимания совершенствованию Национального календаря профилактических прививок. Под руководством академика Брико проводятся многоцентровые исследования по оценке приверженности вакцинопрофилактике разных групп населения и медицинских работников. Николай Иванович принимал участие в разработке Концепции риск коммуникации по обеспечению приверженности к вакцинопрофилактике и мобильного приложения «Прививки-личный календарь». Под его руководством создан экспертно-информационный ресурс-интернет-сайт: <http://www.yaprivit.ru>, включен в Vaccine Safety Net WHO (<http://www.vaccinesafetynet.org>).

Им сформулирована современная теоретическая концепция эпидемиологии, определены ее содержание и структура, разработаны концептуальные основы эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями. Н. И. Брико автор парадигмы «глобализация – инфекционные болезни». Принимал участие в разработке нового паспорта научной специальности 14.02.02 «Эпидемиология», утвержденного Минобрнауки в 2009 г. и 3.2.2. «Эпидемиология», утвержденного Минобрнауки в 2022 г.

Под его руководством и при его непосредственном участии сформулирована новая концепция профилактики внутрибольничных инфекций; выполнены фундаментальные исследования по эпидемиологии пневмококковой и стрептококковой инфекций, инфекций, передаваемых половым путем, вакциноуправляемых инфекций; впервые в России проведены исследования по молекулярной эпидемиологии стрептококковой (группы А) инфекции.

Н. И. Брико с соавторами впервые подготовил уникальный комплект междисциплинарных учебных материалов по инфекционным болезням и эпидемиологии, предназначенный для трех уровней подготовки медицинских специалистов: учащихся медицинских училищ и колледжей, высшего сестринского образования и студентов медицинских вузов по специальности «лечебное дело». Учебники выдержали три издания и в настоящее время широко используются в учебном процессе во всех медицинских вузах, училищах и колледжах Российской Федерации и в ряде зарубежных стран (Казахстане и Узбекистане). Ему дважды присуждалась ежегодная премия в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание». Николай Иванович является соавтором и соредактором руководства для врачей по эпидемиологии инфекционных болезней.

Н. И. Брико – автор 700 научных работ. 5 монографий, 8 книг, 6 учебников, 23 руководств и пособий для врачей и студентов, 9 программ подготовки специалистов, 7 патентов и авторских свидетельств.

Под руководством профессора Брико выполнены 17 кандидатских и 8 докторских диссертаций. В настоящее время руководит выполнением 2 докторских и 6 кандидатских диссертаций.

В 2018 г. за плодотворную педагогическую деятельность решением Ученого Совета Первого МГМУ им. Сеченова профессору Н. И. Брико присвоено звание «Заслуженный профессор Первого МГМУ им. И. М. Сеченова». В 2023 г. награжден медалью «За заслуги перед Первым МГМУ им. И. М. Сеченова».

Многогранна и общественная деятельность Н. И. Брико: в 1996–2007 гг. – председатель правления Московского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов микробиологов и паразитологов; член Национальной комиссии по сертификации ликвидации полиомиелита в России; с 2007 г. по 2021 г. – Главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава России; председатель профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России.

В 2014 г. Николай Иванович был избран президентом Национальной ассоциации специалистов по контролю за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (НАСКИ). Он член президиума Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, правления Национального научного общества инфекционистов, Европейского респираторного общества, Международной организации специалистов медицины путешествий.

Николай Иванович входит в совет по профессиональным квалификациям в здравоохранении Национального совета при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям; в Совет по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата»; в экспертный совет ВАК (с 1999 г. по 2021 г.). Николай Иванович – член бюро, заместитель руководителя секции профилактической медицины отделения медицинских наук РАН (с 2017 г.), эксперт РАН и Министерства науки и образования, председатель Учебно-методической комиссии по эпидемиологии координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», член Центральной аттестационной комиссии по инфекционным болезням, член Ученого Совета и Председатель диссертационного совета по эпидемиологии и гигиене МГМУ им. И. М. Сеченова, член ученого совета Роспотребнадзора, член Диссертационного совета при ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Ученый неоднократно выезжал в кратковременные служебные командировки за рубеж. В 1982–1985 гг. работал консультантом по эпидемиологии в Алжире. За участие в ликвидации полиомиелита в России и Европейском регионе ВОЗ имеет благодарность регионального директора ВОЗ д-ра Marc Danzона.

За плодотворную деятельность в качестве координатора по реализации Братиславских договоренностей Президентов России и США – В. В. Путина и Дж. Буша о помощи третьим странам в борьбе с ВИЧ/СПИДом и другими опасными заболеваниями имеет благодарность Минздравсоцразвития России и руководства Центров по контролю за инфекционными болезнями, США.

Преданность юбиляра своему делу, целеустремленность, профессионализм, большой вклад в развитие эпидемиологии и подготовки кадров были отмечены целым рядом правительственных и ведомственных наград и благодарностей. Академик Брико Н. И. награжден Почетной грамотой Минздравсоцразвития России (2008 г.), знаком «Отличник здравоохранения России» (2009 г.), он лауреат премии Правительства России в области образования (2009г); имеет диплом премии РАМН им. Н. Ф. Гамалеи за лучшую работу по микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (2009 г.), Благодарность Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (2010 г.); награжден памятной медалью «90 лет Государственной санитарно-эпидемиологической службе России» (2012 г.), Почетной грамотой РАМН (2013 г.), высшей ведомственной наградой – медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2013 г.), Почетной грамотой ВАК при Минобрнауки России за большие

заслуги в работе по аттестации научных и научно-педагогических кадров (2018 г.), Почетной грамотой РАН за добросовестный труд, высокий профессионализм и большой личный вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией (COVID 19) (2020 г.), Почетной грамота Роспотребнадзора «За оказание существенной помощи в подготовке кадров для органов и организаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (2020 г.). В 2021 г. Николай Иванович получил Благодарственное письмо Президента Российской Федерации. В 2021 г. награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, в 2022 г. – Почетной грамотой ВАК при Минобрнауки России «За большие заслуги в работе по аттестации научных и научно-педагогических кадров».

Академик Брико Н. И. – Главный редактор журнала «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», заместитель Главного редактора журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», член редколлегий 19 научно-практических журналов. Николай Иванович гордится тем, что он врач-эпидемиолог высшей категории и Почетный донор России.

К сожалению, все направления научной и педагогической деятельности академика Н. И. Брико в рамках журнала невозможно отразить, но очевидны невероятное трудолюбие юбиляра, его высокое чувство ответственности и организаторские способности, что обеспечило ему заслуженный авторитет и уважение со стороны медицинской общественности страны.

Из всех человеческих качеств Николая Ивановича особо хотелось выделить его порядочность и доброту.

**Редакционная коллегия журнала «Эпидемиология и вакцинопрофилактика»
присоединяется к многочисленным поздравлениям юбиляра
и искренне желает ему крепкого здоровья, новых научных идей и свершений,
успешной педагогической деятельности!**



НАСКИ

Национальная ассоциация
специалистов по контролю инфекционных
и неинфекционных болезней



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Сеченовский Университет
НАУК О ЖИЗНИ

25–27 октября
2023 года

Москва, Конгресс-центр
Сеченовского Университета

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

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 г. Москва на площадке Конгресс-центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, ул. Трубецкая, д.8)

Организаторами Конференции являются Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ).

Программа конференции охватывает различные аспекты эпидемиологии, общественного здоровья, гигиены, микробиологии в области профилактики инфекционных и неинфекционных болезней.

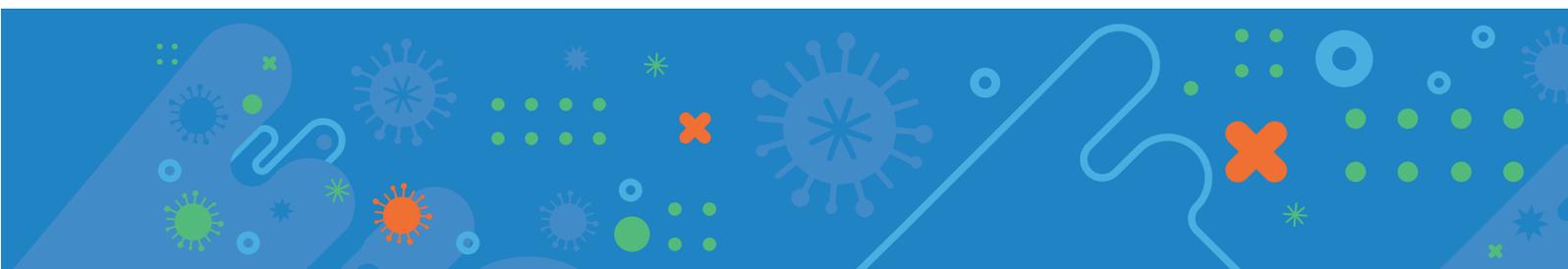
Конференция включена в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2023 год (п. 92) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2022 г. №818. В рамках Конференции состоятся учебные мероприятия, которые будут представлены для аккредитации в системе непрерывного медицинского образования с присвоением зачетных единиц (кредитов).

Научно-образовательная программа будет полезной для широкого круга специалистов: врачи-эпидемиологи и врачи-гигиенисты органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора, врачи лечебного профиля, врачи-бактериологи, клинические микробиологи, врачи клинической лабораторной диагностики, дезинфектологи, паразитологи, организаторы здравоохранения, специалисты Росздравнадзора, Роспотребнадзора, организаторы и специалисты сестринского дела и другие.

УЧАСТИЕ всех зарегистрированных специалистов БЕСПЛАТНОЕ.

Ждем Вас на мероприятии!

Сайт мероприятия <https://nasci.confreg.org>



Федеральному бюджетному учреждению науки «Центральный Научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – 60 лет

В 1963 г. постановлением Совета Министров СССР от 12 июня на базе Центральной противочумной наблюдательной станции и соответствующих отделов Московского научно-исследовательского института вакцин и сывороток был образован Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Министерства здравоохранения СССР.

ЦНИИ Эпидемиологии был создан для выполнения функции ведущего научного учреждения в области изучения проблем эпидемиологии и инфекционной патологии, разработки научных основ противоэпидемического обеспечения населения страны.

Первым директором ЦНИИ Эпидемиологии была назначена профессор Т. А. Николаева (1963–1965 гг.), ее сменил профессор А. А. Сумароков (1966–1970 гг.). С 1971 г. по 2018 г. Институт возглавлял академик РАН В. И. Покровский. На протяжении многих лет (1985–2009 гг.) правой рукой Валентина Ивановича была его заместитель по научной работе член-корреспондент РАМН Н. А. Семина.

Благодаря блестящим научным и организаторским способностям, высокому профессионализму, целеустремленности и трудолюбию В. И. Покровского, возглавляемый им на протяжении 47 лет Центральный НИИ Эпидемиологии завоевал статус ведущего научного учреждения в России и мире в области эпидемиологии и инфекционной патологии.

В 2018 г. директором был назначен академик РАН В. Г. Акимкин, с приходом которого начался новый блестящий этап развития ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

За годы существования Институт приобрел широкую известность не только в нашей стране, но и за рубежом, как разработчик новых перспективных направлений эпидемиологии и инфекционной патологии.

Постоянно расширялась структура Института. В 1967 г. было организовано клиническое отделение инфекционной патологии взрослых, в 1976 г. – клиническое отделение детей. В 2008 г. взрослое и детское отделения были объединены в клинический отдел инфекционной патологии.

В 1987 г. была организована Специализированная научно-исследовательская лаборатория эпидемиологии и профилактики СПИДа.

В 1989 г. лаборатория стала выполнять функцию Всесоюзного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в 2000 г. она была реорганизована в Федеральный научно-методический центр Минздрава России по профилактике и борьбе со СПИДом. В 1992 г. была создана лаборатория молекулярной диагностики инфекционных заболеваний человека и животных, деятельность которой положила начало развитию молекулярной диагностики в России. В 2001 г. открыта научно-производственная лаборатория по разработке и производству препаратов для диагностики инфекционных заболеваний, на базе которой организовано производство диагностических наборов реагентов на основе ПЦР. К 2023 г. ассортимент производимой продукции насчитывает более 800 наименований. Количество выпускаемых наборов реагентов возросло с 30 000 до 800 000 в год.

Сегодня на базе Института функционируют: Центр геномных исследований мирового уровня по обеспечению биологической безопасности и технологической независимости, Научный центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Научно-методический центр иммунопрофилактики Роспотребнадзора, 4 проблемных комиссии Ученого совета Роспотребнадзора, 17 научно-исследовательских лабораторий и 8 научных групп. В структуре Института 11 Всероссийских референс-центров Роспотребнадзора по мониторингу социально-значимых инфекций (ВИЧ и ВИЧ-ассоциированные инфекции; вирусные гепатиты; острые кишечные инфекции; сальмонеллез; инфекции верхних и нижних дыхательных путей; бактериальные менингиты; инфекции, передающиеся половым путем; инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; VZV-инфекция) и отслеживающие остаточное количество антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах, а также риски межвидовой передачи патогенных организмов человеку.

В 2022 г. ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора стал девятым в мире международным Референс-центром Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединённых Наций (ФАО) по устойчивости к противомикробным препаратам.

В Институте функционирует Всероссийский учебный центр по молекулярной диагностике инфекционных болезней для повышения квалификации

NASC Information

врачей в области клинической лабораторной диагностики. При Институте успешно работает Совет по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальностям «Эпидемиология» и «Инфекционные болезни». ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора вносит большой вклад в подготовку кадров высшей квалификации, только сотрудниками Института защищено более 300 кандидатских и докторских диссертаций. Большое число сотрудников практического здравоохранения, научно-исследовательских институтов, преподавателей ВУЗов выполняли и выполняют диссертационные работы под руководством сотрудников Института.

В Институте проводится обучение в аспирантуре, клинической ординатуре по программам дополнительного профессионального образования по специальностям «Эпидемиология», «Инфекционные болезни», «Педиатрия».

Аспиранты и соискатели Института стали докторами наук, профессорами, академиками; руководят научными отделами, кафедрами, институтами. Многие из них создали свои научные школы, являясь продолжателями научных направлений ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

С привлечением учебной базы Института проходят обучение специалисты из стран Ассоциации государств Юго-Восточной Азии (ASEAN) в области использования современных молекулярно-генетических технологий для обеспечения биологической безопасности населения. ВОЗ и UNICEF активно используют лабораторную базу Института для проведения в России обучающих курсов в области молекулярной диагностики.

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора ежегодно проводит более 90 образовательных мероприятий, в том числе 6 ежегодных научно-практических конференций с международным участием и 10 научно-практических семинаров по программе НМО (для более 25 000 специалистов).

В 2008 г. создано «Национальное научно-практическое общество инфекционистов», с 2022 г. переименованное в «Национальную ассоциацию специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского». С 2009 года проводятся ежегодные Всероссийские конгрессы и пленумы по инфекционным болезням, определяющие направления и перспективы изучения инфекционной патологии.

В ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии трудятся высококвалифицированные специалисты, составляющие мощный научный потенциал – 6 действительных членов РАН (В. Г. Акимкин, В. В. Малеев, В. В. Покровский, А. В. Горелов, Н. И. Брико, А. А. Берлин) и 2 член-корреспондента РАН (А. В. Тутельян, М. И. Михайлов), более 170 докторов и кандидатов наук, 6 лауреатов Государственных премий, 24 лауреата премий Правительства РФ и Москвы. Многие десятилетия сохраняют верность Институту С. В. Шабалина, доктор медицинских наук, ведущий

научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, руководитель Локального этического комитета, И. С. Королева, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов; И. В. Михеева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунопрофилактики; А. Т. Подколзин, доктор медицинских наук, заместитель директора по эпидемиологии и др.

Успешно ведет свою деятельность Совет молодых ученых, которые составляют 56% коллектива научных сотрудников Института. Молодые ученые неоднократно занимали призовые места на российских и зарубежных научно-практических конференциях, и конгрессах, становились лауреатами премий Правительства г. Москвы среди молодых ученых.

Институт является учредителем научно-практических журналов «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии» «Вопросы вирусологии» (входят в международную библиографическую базу данных Scopus). Сотрудники Института возглавляют редакционные коллегии журналов «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», «Инфекционные болезни», «Вопросы практической педиатрии», входят в состав редколлегии и редсовета журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика».

Сотрудники Института находятся в Топ-100 самых цитируемых российских ученых в категории «Медицина и здравоохранение», являются признанными лидерами мнений в области эпидемиологии и инфекционной патологии в российском медицинском и общественном медиаполе.

Научная и практическая деятельность Института направлена в первую очередь на решение современных проблем эпидемиологии, создание инновационных методов диагностики для борьбы с социально значимыми инфекционными заболеваниями, внедрение их в практическое здравоохранение и систему санитарно-эпидемиологического надзора.

Одним из приоритетных направлений работы Института – создание инновационных научных технологий и разработка на их основе отечественных медицинских изделий. Сегодня ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора является одним из крупнейших в России высокотехнологичных импортозамещающих биотехнологических предприятий по производству современных диагностических препаратов. Наборы реагентов и тест-систем для диагностики инфекционных болезней, разработанные и произведенные ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, широко используются в клинико-диагностических лабораториях системы Минздрава России, ФМБА, Роспотребнадзора, ФСИН, учреждениях службы крови, Центрах по профилактике и борьбе со СПИДом, частных медицинских центрах и др.

Большой вклад внес Институт в борьбу с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В период пандемии были оперативно разработаны 5 тест-систем для диагностики, в том числе технология, позволяющая обнаружить коронавирус при минимальных концентрациях, что позволило диагностировать COVID-19 на самых ранних стадиях заболевания. Разработана и внедрена методика дифференцирования вариантов «омикрон» и «дельта» SARS-CoV-2. Создана NGS-панель для секвенирования генома SARS-CoV-2. Создана всероссийская платформа по агрегации данных о геномах SARS-CoV-2 «VGARuS», позволяющая проводить мониторинг эволюции возбудителя новой коронавирусной инфекции на территории РФ и стран СНГ.

В рамках поддержки Нацпроекта по импортозамещению в сфере информационно-коммуникационных технологий ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора создает собственные программные продукты и решения для оперативного и ретроспективного анализа эпидемиологической обстановки как на территории отдельных субъектов Российской Федерации, так и страны в целом.

Институт активно участвует в реализации федеральных государственных программ по обеспечению биобезопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения нашей страны «Санитарный щит» и «Обеспечение химической и биологической безопасности РФ».

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора осуществляет плодотворное международное сотрудничество со странами Восточной Европы, Закавказья и Центральной Азии в направлении противодействия распространению антибиотикорезистентности бактерий в пищевой продукции; с Республикой Гвинея и Социалистической Республикой Вьетнам в борьбе с особо опасными и природно-очаговыми болезнями; оказывает научно-практическую помощь зарубежным странам в области эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики COVID-19. Институт ведет активную совместную работу со структурами ООН и ВОЗ по профилактике ВИЧ/СПИД в странах Восточной Европы и Центральной Азии.

В период пандемии COVID-19 ЦНИИ Эпидемиологии осуществил поставку наборов реагентов для выявления новой коронавирусной инфекции в более чем 40 стран мира.

Сегодня ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора – крупный развивающийся научно-производственный комплекс, решающий задачи в области эпидемиологического надзора, диагностики, профилактики и лечения широкого спектра инфекционной и неинфекционной патологии человека.

Высокие достижения Центрального научно-исследовательского института Эпидемиологии демонстрируют его неограниченные возможности для дальнейшего роста и развития.

~ **8**
КАЖДЫЙ
заболевший ГФМИ* в РФ умирает².

~ **20%**
ПАЦИЕНТОВ
выживших после перенесенной
инфекции, сталкиваются
с необратимыми серьезными
осложнениями³.

**МЕНИНГОКОККОВАЯ
ИНФЕКЦИЯ
МОЖЕТ УНЕСТИ
ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА
за 24 ЧАСА¹**

**ДЕТИ
ДО 5 ЛЕТ**

являются одной из основных групп
риска по ГФМИ*. В 2021 г. уровень
смертности в данной возрастной группе
превысил средний показатель в 9 раз².

 Вакцинация является одним
из основных способов борьбы
с менингококковой инфекцией⁴.

 Ранняя иммунизация против
менингококковой инфекции
(в 9 и 12 месяцев жизни)
направлена на защиту детей
до 5 лет, которые наиболее
уязвимы к менингококковой
инфекции среди всех
возрастных групп^{5, 6}.

 Согласно СанПин 3686-21,
в условиях большого
серогруппового разнообразия
циркулирующих штаммов
N. meningitidis, иммунизацию
населения следует проводить
вакцинами с наибольшим
набором серогрупп возбудителя,
что, в свою очередь, нацелено на
достижение максимальной
эффективности иммунизации
и формирование популяционного
иммунитета⁷.

* Генерализованная форма менингококковой инфекции.

1. Thompson M.J., Ninis N., Perera R. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // Lancet. 2006. Vol. 367 (9508). P. 397–403. 2. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2021 г. Информационно-аналитический обзор. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, 2022. 3. Sadarangani M et al., Clin Infect Dis. 2015;60(8):e27–e35. 4. Позиция ВОЗ по менингококковым вакцинам, 2011 // Ежегодный эпидемиологический отчет. № 47, том 86. С. 521–540. 5. Сайт Союза педиатров России. Информация для родителей. Вакцинация. Идеальный календарь вакцинации // Электронный ресурс: https://www.pediatr-russia.ru/parents_information/vaksinatsiya/kalendar-vaksinatsii/index.php (дата обращения: 29.05.2023). 6. Методические рекомендации «Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей». Союз педиатров России, 2019. 7. СПЗ 3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXIX «Профилактика менингококковой инфекции».

АО «Санофи Россия», 125375, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495)721-14-00, факс: (495)721-14-11.
СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
MAT-RU-2203460_v2.0_12_2022.