

2024

МАРТ–АПРЕЛЬ
MARCH–APRIL

Том 23, № 2

Vol. 23, No 2

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) / Sechenov University
Ассоциация «Национальная ассоциация специалистов по контролю
инфекционных и неинфекционных болезней» (НАСКИ)
National Association of Specialists on Control of Infectious
and Non-communicable Diseases (NASCI)

|| Эпидемиологические аспекты и основные
направления разработки профилактических
и лекарственных препаратов в отношении
оспы обезьян

4

|| Вакцинация против кори пациентов
с онкологическими заболеваниями

71

|| Эпидемиологическая оценка факторов,
ассоциированных с миопией,
у студентов-медиков

78

|| Национальная концепция развития
вакцинопрофилактики в России

114

12+

www.epidemvac.ru

ГРИППФЕРОН®

Рекомбинантный интерферон альфа-2b

КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ

ПАМЯТКА ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ГРИППФЕРОН® — оригинальный лекарственный препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b для экстренной профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Механизм действия препарата основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути.

ГРИППФЕРОН® выпускается в удобном индивидуальном флаконе-капельнице или спрее.



Рес. Уд. Р № 000009/01 Рег. Уд. № 01503

ИнTRANАЗАЛЬНОЕ применение рекомбинантного интерферона альфа-2b рекомендовано Минздравом РФ для экстренной профилактики и лечения ОРВИ (в т.ч. коронавирусной инфекции COVID-19) и гриппа у взрослых и детей.^{1,2}

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у беременных рекомендовано инTRANАЗАЛЬНОЕ применение рекомбинантного интерферона альфа-2b¹

Экстренная профилактика ОРВИ и гриппа рекомбинантным интерфероном альфа-2b (препарат **ГРИППФЕРОН®**, капли и спрей назальные)



Возрастная группа	Разовая возрастная доза (капли и спрей назальные)
Взрослые, в т.ч. беременные	3 капли/впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная доза — 6000 МЕ)
Дети от 0 до 1 года	1 капля/впрыскивание в каждый носовой ход 2 раза в день (разовая доза — 1000 МЕ, суточная доза — 2000 МЕ)
Дети от 1 года до 14 лет	2 капли/впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 4000 МЕ)

При необходимости профилактические курсы повторяют.

Лечение ОРВИ и гриппа рекомбинантным интерфероном альфа-2b (препарат **ГРИППФЕРОН®**, капли и спрей назальные) при неосложненных формах заболевания легкой и средней степени тяжести

Возрастная группа	Разовая возрастная доза (капли и спрей назальные)
Взрослые, в т.ч. беременные	3 капли/впрыскивания в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней
Дети от 0 до 1 года	1 капля/впрыскивание в каждый носовой ход (1000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней
Дети от 1 года до 3 лет	2 капли/впрыскивания в каждый носовой ход (2000 МЕ) 3–4 раза в день в течение 5 дней
Дети от 3 лет до 14 лет	2 капли/впрыскивания в каждый носовой ход (2000 МЕ) 4–5 раз в день в течение 5 дней

При первых признаках острого респираторного вирусного заболевания необходимо обратиться к врачу.



¹Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19»



²Временные методические рекомендации МЗ РФ «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19»



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гриппферон», капли назальные



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гриппферон», спрей назальный

ОТПУСК БЕЗ РЕЦЕПТА
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firnm.ru



Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Научно-практический журнал

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 (Нижний Новгород, 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); Семененко 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: Балахонов 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); Дубровина В. И., д. б. н., (Иркутск, 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 (Грайсвальд, Германия); Львов Д. К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер Linden M., 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); Наттэлл П. А., профессор (Оксфорд, Великобритания); Онищенко Г. Г., академик 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. Erismann Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University (Moscow, Russia)

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF: Vasiliy 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 (Nizhniy 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. Tsvirkun, 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); Valentina I. Dubrovina, Dr. Sci. (Biol.) (Irkutsk, Russia); Fengmin Zhang, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); Vitaliy V. Zverev, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.) (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. Kolomieci, 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

Проблемная статья

- Эпидемиологические аспекты и основные направления разработки профилактических и лекарственных препаратов в отношении оспы обезьян
Л. Ф. Стовба, А. А. Петров, Н. К. Черникова, А. Л. Хмелев, С. Л. Кузнецов, С. В. Борисевич 4

Оригинальные статьи

- Система мониторинга постинъекционных инфекционных осложнений и ее совершенствование
Е. И. Сисин, А. А. Голубкова, И. И. Козлова, Н. А. Остапенко, Р. Р. Ахмалетдинов 15
- Территориальное распределение заболеваемости урогенитальным хламидиозом, гонореей и связанных с ними осложнений в Российской Федерации
А. А. Абрамов 25
- Коронавирусная инфекция, вызванная вариантом «омикрон» и его дочерними геновариантами в России (2022–2023 гг.)
Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова, К. М. Волик, К. А. Столяров 36
- Иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 и его влияние на клеточный состав крови
В. Б. Татарникова, В. И. Дубровина, Н. О. Киселева, В. А. Вишняков, Д. Д. Брюхова, А. Б. Пятидесятникова, А. Н. Бондарюк, С. В. Балахонов 50

- Мультицентровое агентное моделирование шести волн COVID-19 в Нижегородской области
А. В. Хилов, Н. В. Саперкин, О. В. Ковалишена, Н. А. Садыкова, В. В. Перекатова, Н. В. Перехожева, Д. А. Куракина, М. Ю. Кириллин 61

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

- Вакцинация против кори пациентов с онкологическими заболеваниями
С. М. Харит, И. В. Фридман, А. А. Рулема 71

- Эпидемиологическая оценка факторов, ассоциированных с миопией, у студентов-медиков
С. Т. Агиуллина, К. А. Лушанина, Г. Р. Хасанова, А. В. Шулаев, Д. Ю. Плотников 78

- О возможности применения топической формы препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в профилактике острых респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах

- М. П. Костинов, Е. В. Маркелова, С. В. Кныш, Ю. А. Ли, А. А. Хасанова, И. Л. Соловьева, Е. С. Коровкина, А. В. Линок, М. Н. Локтионова, И. А. Храпунова, Г. Г. Харсеева 87

Обзор

- Ревакцинация против COVID-19: современное состояние проблемы
Н. П. Андреева, С. Р. Раджич, С. В. Леженина, Т. Г. Денисова 94

- Современные стратегии вакцинопрофилактики Лайм-боррелиоза

- Н. М. Колясникова, Е. А. Артамонова, А. А. Еровиченков, С. К. Пылаева, А. В. Белякова, А. А. Ишмухаметов 102

НАСКИ к Всемирной неделе иммунизации

- Национальная концепция развития вакцинопрофилактики в России
Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм 114

Юбилей

- В. И. Сергеевин – 75 124

Информация ВОЗ

- Всемирная неделя иммунизации 77

Информация для авторов:

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

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-79582 от 27 ноября 2020 г.

©Учредители: ООО "Нумиком", ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. ©Издатель ООО «Нумиком»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика». Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская.

Адрес: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Тел. +7 926 480 73 84.

E-mail: epidemvac@yandex.ru. Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en

Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь. Россия. Подписка через ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС».

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Epidemiological Aspects and Basic Directions of the Protective Medications against Monkeypox Development
LF Stovba, AA Petrov, NK Chernikova, AL Khmelev, SL Kuznetsov, SV Borisevich 4

Original Articles

- Improvement the Monitoring System of Post-Injection Infectious Complications
EI Sisin, AA Golubkova, II Kozlova, NA Ostapenko, RR Ahmaletdinov 15
- The Territorial Distribution of Incidence with Urogenital Chlamydia, Gonorrhea, and their Associated Complications in the Russian Federation
AA Abramov 25
- Coronavirus Infection Caused by the Omicron Variant and its Daughter Genovariants in Russia (2022–2023)
LS Karpova, MYu Pelikh, NM Popovtseva, TP Stolyarova, KM Volik, KA Stolyarov 36
- Effect of Immunity to SARS-CoV-2 Virus on Blood Cellular Composition
VV Tatarnikova, VI Dubrovina, NO Kiseleva, VA Vishnyakov, DD Bryukhova, AB Pyatidesyatnikova, AN Bondaryuk, SV Balakhonov 50
- Multicentral Agent-Based Model of Six Epidemic Waves of COVID-19 in the Nizhny Novgorod Region of Russian Federation
AV Hilov, NV Saperkin, OV Kovalishena, NA Sadykova, VV Perekatova, NV Perekhzheva, DA Kurakina, MJu Kirillin 61

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Vaccination against Measles in Patients with Oncological Disease
SM Kharit, IV Fridman, AA Ruleva 71

Epidemiological Assessment of Factors Associated with Myopia in Medical Students

- ST Agliullina, KA Lushanina, GR Khasanova, AV Shulaev, DYu Plotnikov 78

On the Possibility of Using the Topical form of the Recombinant Interferon alpha-2b Drug in the Prevention of Acute Respiratory Viral Infections in Organized Groups

- MP Kostinov, EV Markelova, SV Knysh, YuA Lee, AA Khasanova, IL Soloveva, ES Korovkina, AV Linok, MN Loktionova, IA Khrapunova, GG Kharseeva 87

Review

Revaccination against COVID-19: Current Status of the Problem

- NP Andreeva, SR Radzhich, SV Lezhenina, TG Denisova 94

Current Strategies for Vaccine Prophylaxis of Lyme Disease

- NM Kolyasnikova, EA Artamonova, AA Erovichenkov, SK Pylaeva, AV Belyakova, AA Ishmukhametov 102

NASC to World Immunization Week

National Concept of Development of Vaccine Prophylaxis in Russia

- NI Briko, IV Feldblyum 114

Anniversary

- V. I. Sergevni – 75 124

WHO information

European Immunization Week

- Humanly Possible: Saving Lives through Immunization 77

Information for Authors:

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

The journal is registered by Roskomnadzor of the Russian Federation: Certificate of Registration PI No. FS 77-79582 dated November 27 2020.
©Founders: LLC «Numikom», I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Noncommercial partnership «National Association of the Specialists in Control of Health Care-Associated Infections»: <http://nasci.ru>. © Publisher LLC «Numikom»: Verkhnaya Krasnoselskaya str. 10-1-57, 107140, Moscow, Russia. Editorial staff of the journal «Epidemiology and Vaccinal Prevention»: Layout – O. Krainova. Proofreader – E. Yasinskaya.
Verkhnaya Krasnoselskaya str. 10-1-57, 107140, Moscow, Russia. Tel. +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru. Websites: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
Circulation: 2500 copies. Printed in LLC «Tver factory of print»: Belyakovskiy lane, 46, Tver. Russia.



Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. Том 23. № 2/Epidemiology and Vaccinal Prevention. Vol. 23, No 2

Эпидемиологические аспекты и основные направления разработки профилактических и лекарственных препаратов в отношении оспы обезьян

Л. Ф. Стобба¹, А. А. Петров¹, Н. К. Черникова¹, А. Л. Хмелев¹,
С. Л. Кузнецов², С. В. Борисевич^{*1}

¹ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны обороны России, г. Сергиев Посад-6

²Управление начальника Войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации, Москва

Резюме

Актуальность. После ликвидации натуральной оспы в условиях отсутствия популяционного иммунитета вирус оспы обезьян (ВОО) стал наиболее значимым ортопоксвирусом, поражающим человека, поэтому обобщение данных о районах вспышек инфекции, заболеваниях людей и способах профилактики и лечения оспы обезьян является актуальной задачей. **Цель.** Охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию в мире на основе анализа зарубежных научных публикаций за последние 20 лет. **Материалы и методы.** В работе использовались публикации, представленные в основных международных медицинских информационных базах PubMed, Web of Science, Embase и др. Для анализа публикаций применялся аналитический эпидемиологический метод. **Результаты и обсуждение.** Вирус оспы обезьян, выделенный и идентифицированный в 1958 г., по генетическим и фенотипическим различиям делится на два клайда: западноафриканский с летальностью 3,6% и центральноафриканский (бассейна реки Конго) с летальностью 10%. Оспа обезьян эндемична только на Африканском континенте, но в 2003 г. первая вспышка болезни, насчитывающая 47 подтвержденных случаев, зафиксирована в неэндемичной стране – США, а в сентябре 2017 г. началась крупнейшая вспышка в Нигерии, которая продолжается по сей день. Штаммы, выделенные у пациентов в неэндемичных странах, генетически близки к западно-африканским штаммам, принадлежащим ко II клайду и происходят от общего предка. Многие случаи заболевания людей в нынешней вспышке связаны с передачей вируса половым путем, особенно среди мужчин, которые идентифицируют себя как геи или бисексуалы. Основной метод выявления возбудителя – ПЦР-РВ с праймерами на ген рецептора фактора некроза опухоли. Обычно оспа обезьян у человека протекает легко, как самоограничивающаяся инфекция. Симптомы заболевания разнообразны и неспецифичны. Основной клинический симптом – сыпь на лице и лимфатическая гиперплазия. Большинство людей выздоравливают в течение нескольких недель. Однако при утяжелении болезни или лицам с ослабленным иммунитетом для лечения назначают специфические препараты – тековиримат (ST-246) и бринцидофовир (CMX-001). Для предупреждения заболевания в настоящее время применяются вакцины JYNNEOSTM, ACAM2000R и Aventis Pasteur (APSV). **Заключение.** Согласно современным рекомендациям ВОЗ, повсеместную вакцинацию для борьбы с оспой обезьян развертывать нецелесообразно. Для сдерживания распространения вируса в очаге заражения среди населения рекомендуется проводить кольцевую вакцинацию. Для предотвращения глобального распространения заболевания, обладающего эпидемическим потенциалом, необходима международная координация действий, направленных на мониторинг эпидемиологической ситуации по оспе обезьян.

Ключевые слова: оспа обезьян, вирус оспы обезьян, ортопоксвирусы, эпидемиология, вспышка инфекции, филогенетический анализ, клинические симптомы.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Стобба Л. Ф., Петров А. А., Черникова Н. К. и др. Эпидемиологические аспекты и основные направления разработки профилактических и лекарственных препаратов в отношении оспы обезьян. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):4-14. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-4-14>

Epidemiological Aspects and Basic Directions of the Protective Medications against Monkeypox Development

LF Stovba^{*1}, AA Petrov¹, NK Chernikova¹, AL Khmelev¹, SL Kuznetsov², SV Borisevich¹

* Для переписки: Борисевич Сергей Владимирович, д. б. н., профессор, академик РАН, начальник ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д.11. +7(496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ©Стобба Л. Ф. и др.

** For correspondence: Sergey V. Borisevich, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Academician of RAS, Chief of the FSBE «Central Scientific Research Institute No. 48» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 11, Octyabrskaya Street, SergievPosad-6, Moscow region, 141306, Russia. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ©Stovba LF, et al.

¹ FSBI «Central Scientific Research Institute No. 48» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Russia

² Directorate of the Chief of the Radiation, Chemical, and Biological Defense Troops of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. After smallpox eradication, in conditions of population immunity to orthopoxviruses absence, Monkeypox virus became most significant orthopoxvirus, pathogenic for humans. Therefore the generalization of data on the areas of infection outbreaks, human diseases and methods of prevention and treatment of monkey pox is important task. **Aim.** To characterize the problem of monkeypox in the world based on an analysis of foreign scientific publications over the past 20 years. **Materials and methods.** The work used publications presented in the main international medical information databases PubMed, Web of Science, Embase, etc. To analyze the publications, the analytical epidemiological method was used. **Results and discussion.** Monkeypox virus, obtained and identified in 1958, by genetic and phenotypic differences divides on two clades: West-African with lethality 3.6% and Central-African (Congo Basin) with lethality 10%. Monkeypox virus transmission to men happens in two ways, either from animal-to-human or human-to-human. Monkey pox is endemic only on African continent, but in 2003 year the first outbreak, numbering 47 confirmed cases, was occurred in non-endemic country – USA and the largest monkeypox outbreak began in Nigeria in September 2017 year and continue to the present. Comparison of the genome sequences of strains, isolated from patients in non-endemic countries, showed, that it genetically close to West-african strains, belong to II clades and were descended from a common ancestor. Many cases of disease in humans in the current outbreak have been traced to sexual transmission especially among men, who identify ourselves as gay or bisexual. The basis method for identification of agent in present time is PCR-RT targeting on the tumor necrosis factor (TNF) receptor gene. Usually monkeypox of human is mild, self-limiting disease. The symptoms of monkeypox are varied and non-specific. One of the most frequently observed clinical symptoms is lymphadenopathy. Most patients recover during some weeks. However, specific antiviral treatment – tecovirimat (S-246) and brincidofovir (CMX-001) – may be used for seriously ill or immunocompromised individuals. For prophylactic disease in present time are use vaccines JYNNEOSTM, ACAM2000R and Aventis Pasteur (APSV). **Conclusion.** General vaccination against monkeypox don't develop accordingly to modern recommendations WHO. Ring vaccination is recommended to conduct for suppression of spread virus in nidus of infection among population. Timely international coordination is needed to prevent the global spread of a disease with epidemic potential.

Keywords: monkeypox, monkeypox virus, orthopoxviruses, epidemiology, outbreak of infection, phylogenetic analysis, clinical symptoms
No conflict of interest to declare.

For citation: Stovba LF, Petrov AA, Chernikova NK, et al. Epidemiological aspects and basic directions of the protective medications against monkeypox development. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):4-14 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-4-14>.

Введение

После ликвидации натуральной оспы вирус оспы обезьян (ВОО) стал наиболее значимым ортопоксвирусом, поражающим человека [1]. В связи с этим актуально представлять масштабы проблемы для человечества в настоящее время и в случае широкого распространения ВОО. Необходимо отслеживать динамику заболеваемости оспой обезьян, перспективы диагностики, профилактики, включая иммунизацию, и лечения.

Цель работы – охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по оспе обезьян в мире на основе анализа зарубежных научных публикаций за последние 20 лет.

Материалы и методы

В работе использовались публикации, представленные в основных международных медицинских информационных базах PubMed, Web of Science, Embase и др. Для анализа публикаций применялся аналитический эпидемиологический метод.

Результаты и обсуждение

Вирус оспы обезьян принадлежит к семейству *Poxviridae*, подсемейству *Chordopoxviridae*, роду *Orthopoxvirus*. Геном вируса оспы обезьян представлен двухцепочечной ДНК размером 196–206 тысяч

пар оснований в зависимости от штамма. По концам генома, как и у всех ортопоксвирусов, расположены одноцепочечные инвертированные повторы, которые flankируют центральную консервативную область для всех ортопоксвирусов. В центральной области содержатся гены, кодирующие процесс репликации возбудителя, а в терминальных областях – гены, кодирующие синтез молекулярных факторов вирулентности, белков-иммуномодуляторов и белков, участвующих во взаимодействии с рецепторами клеток-мишеней [2,3].

Вирус оспы обезьян (ВОО) впервые был выделен и идентифицирован в 1958 г. Болезнь, вызванная ВОО, получила название «оспа обезьян», так как была выявлена у заболевших новой везикулярной болезнью обезьян, привезенных из Сингапура в Данию для исследовательских целей [4].

Природный хозяин и циклы сохранения вируса в природе пока полностью не изучены, поскольку он был выделен только дважды от животных в дикой природе: от веревочных белок (*Rope scuirrels*) в Заире в 1985 г. [5] и от черных мангобеев (*Sooty mangabeys*) в Кот-д'Ивуаре в 2012 г. [6]. К этому вирусу чувствительны многие животные (табл. 1). Зарубежные и отечественные ученые считают, что природными хозяевами являются все-таки грызуны, а не обезьяны [7]. По генетическим



Таблица 1. Природные хозяева и животные, чувствительные к заражению вирусом оспы обезьян
Table 1. Hosts and susceptible animals to monkeypox virus infection

Отряд/семейство Order/Family	Виды Species	Метод исследования Method of investigation*	Передача человеку Association to human infection**
Приматы/ Hominidae	Люди Humans (Homo sapiens)	Выделение вируса Viral isolation	Да yes
Приматы/ Cercopithecidae	Орангутаны Orangutans	Выделение вируса Viral isolation	Да yes
Приматы/ Callitrichidae	Шимпанзе Chimpanzees	Выделение вируса Viral isolation	Нет no
Грызуны/ Rodentia/Muridae	Черные мангобеи Sooty mangabeys	ПЦР/Выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no
Грызуны/ Rodentia/Chinchillidae	Обезьяны циномолусы Cynomolgus monkeys	Выделение вируса Viral isolation	Да yes
Грызуны/ Rodentia/Chinchillidae	Белохвостые мармозетки White-tufted marmosets	Лаб. инфек. Lab. infect.	Нет no
Грызуны/ Rodentia/Cricetidae	Кролики Rabbits	Лаб. инфек. Lab. infect.	Нет no
Грызуны/ Rodentia/Muridae	Инбредные мыши Inbred mouse	Лаб. инфек. Lab. infect.	Нет no
Грызуны/ Rodentia/Cricetidae	Хомячки Hamsters	Лаб. инфек. Lab. infect.	Нет no

Отряд/семейство Order/Family	Виды Species	Метод исследования Method of investigation*	Передача человеку Association to human infection**
Грызуны/ Rodentia/Nesomyidae	Гигантские сумчатые крысы Giant-pouched rats	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no
Грызуны Rodentia/Gliridae	Африканские сони African dormice	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no
Грызуны Rodentia/Sciuridae	Веревонные белки Rope squirrels	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Да yes
	Чернохвостые степные собачки Black-tailed prairie dog	ПЦР PCR	Да Yes
	Лесные птицы Armota monach	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no
Грызуны Rodentia/Dipodidae	Тушканчики Jerboas (Jaculus sp.)	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no
Грызуны Rodentia/Histricidae	Дикобразы Porcupines (Atherurus africanus)	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no
Неполнозубые Pilosa/Macrosceillidae	Муравьеды Ant-eaters	Выделение вируса Viral isolation	Нет no
Опоссумовые Didelphimorphia/Didelphidae	Южные опоссумы Southern opossums	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no
Ежовые Morphla/Erinaceidae	Короткохвостые опоссумы Short-tailed opossums	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no
	Африканский еж African hedgehogs	ПЦР/выделение вируса PCR/ viral isolation	Нет no

Примечание. *Метод исследования: вирусная инфекция показана методом ПЦР или при выделении вируса из проб, полученных от животных, инфицированных в природе; Лаб. инфек.: чувствительность к инфекционному вирусом ости обезьян наблюдалась в экспериментальных лабораторных исследованиях. ** Передача к человеку уже описана в литературе.
 * Method of investigation viral infection demonstrated by molecular assay (PCR) or viral isolation using samples obtained from naturally infected animals; Lab. infec. : MPXV infection susceptibility was observed during experimental studies in laboratory. **Transmission to humans already reported in the literature.



Таблица 2. Вспышки оспы обезьян у людей в Африканских странах
Table 2. Outbreaks monkeypox in humans in African countries

Государство State	Дата вспышки, год Date of outbreak year	Эпизоотические вспышки, количество человек Epizootic outbreak, Quantity of man			Источник литературы References
		Лабораторно подтвержденные Laboratory confirmed	Предполагаемые Assuming	С летальным исходом With lethal out come	
Демократическая Республика Конго (ДРК) Democratic Republic of Congo (DRC)	1970	1	Нет данных No date		10
Центрально-Африканская Республика (ЦАР), Камерун, Нигерия, Кот д'Ивуар, Либерия, Сьерра-Леоне, ДРК, Габон Central African Republic (CAR), Cameroon, Nigeria, Cote d'Ivoire, Liberia, Sierra-Leone, DRC, Gabon	1970–1999	404	~500		37
ДРК и граничащие страны, Республика Конго, Южный Судан DRC and frontier countries, Republic of Congo, South Sudan	2000–2010	Многочисленные Numerous		Нет No	37,38
Республика Конго Republic of Congo	2010	2	8		39
ЦАР CAR	2010	2	Нет No		40
ДРК DRC	2010–2016	Многочисленные Numerous			41
Сьерра-Леоне Sierra Leone	2014				
ЦАР CAR	2015–2016	12	Несколько Several	3	37,43,44
Республика Конго Republic of Congo	2017	7	88	6	45
Нигерия Nigeria	2017–2018	122	Нет данных No date	7	46
ЦАР CAR	2017–2020	27		2	47
Нигерия Nigeria	2017–2020	181		7	48
Сьерра-Леоне Sierra Leone	2017–2020	1		Нет No	49
Либерия Liberia	2017–2020	2		2	50
Камерун Cameroon	2017–2020	1		Нет No	51
ДРК DRC	2017–2020	Многочисленные Numerous		321	52,53
Нигерия Nigeria	2021	502		8	18

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Государство State	Дата вспышки, год Date of outbreak year	Эпизоотические вспышки, количество человек Epizootic outbreak, Quantity of man			Источник литературы References
		Лабораторно подтвержденные Laboratory confirmed	Предполагаемые Assuming	С летальным исходом With lethal out come	
Камерун Cameroon	15 декабря 2021–22 декабря 2022 December 15, 2021– December 22, 2022	26			Нет No
ДРК DRC	1 января– 1 мая 2022 January 1– May 1, 2022	1238			
Нигерия Nigeria	1 января– 30 апреля 2022 January 1– April 30, 2022	46			
ЦАР CAR	4 марта– 10 апреля 2022 March 4– April 10, 2022	6			
Нигерия Nigeria	1 января– 8 мая 2022 January 1– May 8, 2022	111			
Камерун Cameroon	На 21 октя- бря 2022 As of October 21, 2022	10		2	
ЦАР CAR		11		0	
ДРК DRC		206		4	
Гана Ghana		104		0	
Либерия Liberia		3		0	
Марокко Morocco		3		54	
Мозамбик Mozambique		1		7	
Нигерия Nigeria		552		0	
Республика Конго Republic of Congo		5			
Южная Африка South Africa		5			
Судан Sudan		17			

и фенотипическим различиям вирус оспы обезьян делится на два клайда: западноафриканский и центральноафриканский (бассейн реки Конго) [8]. Заболевание, вызванное вирусом центральноафриканского клайда, протекает тяжелее, с 10% летальностью, чем обусловленное возбудителями западноафриканского клайда (с летальностью 3,6%) [7]. Несмотря на то, что клайды занимают разные ареалы обитания, произошли они из одной и той же страны – Камеруна [7].

Возбудители этих двух клайдов различаются по генам вирулентности и кругу хозяев. Ген круга хозяев B10RZA196 содержит делецию, приводящую к преждевременному stop-кодону во всех представителях клайда II.

Различия в вирулентности обусловлены ортологом гена VCP/C34 вируса, который найден у представителей клайда I, но делецирован в клайде II [3]. Преждевременный stop-кодон также найден в комплемент-подобном домене и у вируса клайда II. Кроме различий, обусловленных делециями, имеются сотни одноклеточных замен и малые вставки/делеции, которые также вносят вклад в различные биологические свойства штаммов.

Два основных африканских клайда состоят из нескольких линий и множества вариантов внутри каждой линии [3].

Передача ВОО к человеку происходит двумя путями: от животного к человеку или от человека к человеку. Между животными вирус передается аэрогенно [7]. Зоонозная передача происходит при контактах с инфицированными животными или употреблением их в пищу. Передача вируса от человека к человеку может происходить при контакте с пораженными кожными покровами, биологическими жидкостями, воздушно-капельным и бытовым путем. Однако передача инфекции от человека к человеку не может поддерживать сохранение эндемического заболевания без повторных интродукций в животный резервуар [9].

Первый случай заболевания человека оспой обезьян был зафиксирован у девятилетнего ребенка в 1970 г. в Демократической Республике Конго (ДРК) [10]. Начиная с 1970 г. случаи оспы обезьян у людей были зарегистрированы в 11 африканских странах [7,11]. Описание эпизоотических вспышек оспы обезьян у людей в африканских странах представлено в таблице 2.

В 2003 г. первая вспышка оспы обезьян, насчитывающая 47 подтвержденных случаев, произошла в неэндемичной стране – США. Люди в этом случае инфицировались от луговых собачек, завезенных из Ганы и содержавшихся в зоомагазинах [12,13]. В сентябре 2017 г. в Нигерии началась крупнейшая вспышка оспы обезьян, которая продолжается и поныне. На рисунке 1 представлены данные по количеству заболевших в разных странах на 15 октября 2022 г. – всего 74 931 человек [14]. На рисунке 2 показано

соотношение заболевших в разных частях света: в Северной Америке – 42,6%, Европе – 32,8%, Южной Америке – 22,7%, Азии и Австралии – 0,5%. Уже через неделю число заболевших увеличилось и на 21 октября 2022 г. составляло 75348 человек в 109 странах [15]. Все завозные случаи связаны с посещением стран Западной Африки. У многих выделенных штаммов определена первичная нуклеотидная последовательность геномов. В международной базе данных GenBank депонировано 1071 полногеномных последовательностей вируса оспы обезьян [16].

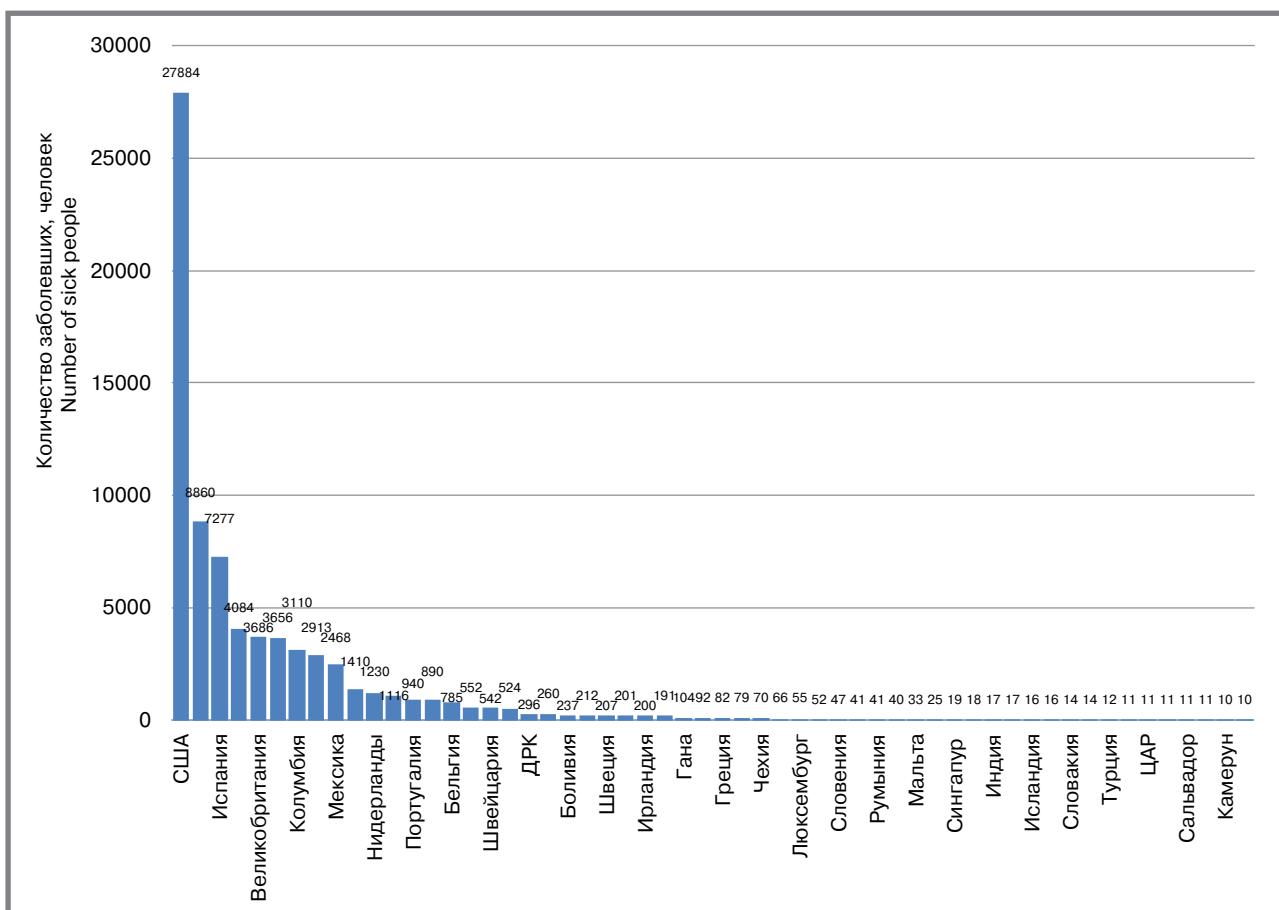
Сравнение последовательностей геномов штаммов, выделенных от первых пациентов в неэндемичных странах (в Израиле и Великобритании в 2018 г., Сингапуре – 2019 г.), показало, что они генетически близки западноафриканским штаммам. Филогенетический анализ этих же штаммов и других западноафриканских штаммов, выявил, что они происходят от общего предка [17]. Сравнение нуклеотидных последовательностей геномов штаммов, выделенных в Сингапуре, Израиле и Великобритании, со штаммами, выделенными в 2022 г. в Португалии, Бельгии, США, Австралии, Германии определило наличие 47 одноклеточных замен, нонсенс-мутаций и мутаций со сдвигом рамки, что приводило к потере кодирующих или регуляторных белков, которые, возможно, связаны с функцией трансмиссии от человека к человеку [18]. Однако какие изменения и в каких именно генах в геномах штаммов, выделенных в настоящее время, отличают их от геномов штаммов, выделенных в прошлом, и каковы различия в геномах штаммов, выделенных в различных неэндемичных странах, пока не известно [19].

Обычно начальные симптомы оспы обезьян включают лихорадку, головную боль, мышечные боли, боль в спине, опухшие лимфатические узлы, озноб и истощение. Затем может появиться сыпь, зачастую локализующаяся первоначально на лице, впоследствии распространяясь по всему телу. Сыпь переходит в струп, а затем отпадает [20].

Среди заболевших около 75% мужчин в возрасте 20–50 лет, зачастую нетрадиционной ориентации. Поэтому в текущей вспышке многие случаи были нетипичными, связаны с передачей вируса половым путем, с характерной сыпью, начинающейся в генитальной и прианальной областях с распространением или без распространения на другие части тела [21], хотя оспа обезьян не являлась заболеванием, передающимся, в первую очередь, половым путем [22]. Ответ на вопрос, почему в основном болеют мужчины, имеющие секс с мужчинами, возможно, заключается в том, что вирус был случайно внесен в это сообщество и продолжает циркулировать там, тем более, что подтверждено его наличие в семенной жидкости [19].

Заболевания, вызываемые вирусами натуральной оспы (ВНО) и оспы обезьян, подобны по клиническим проявлениям и потенциально опасны для

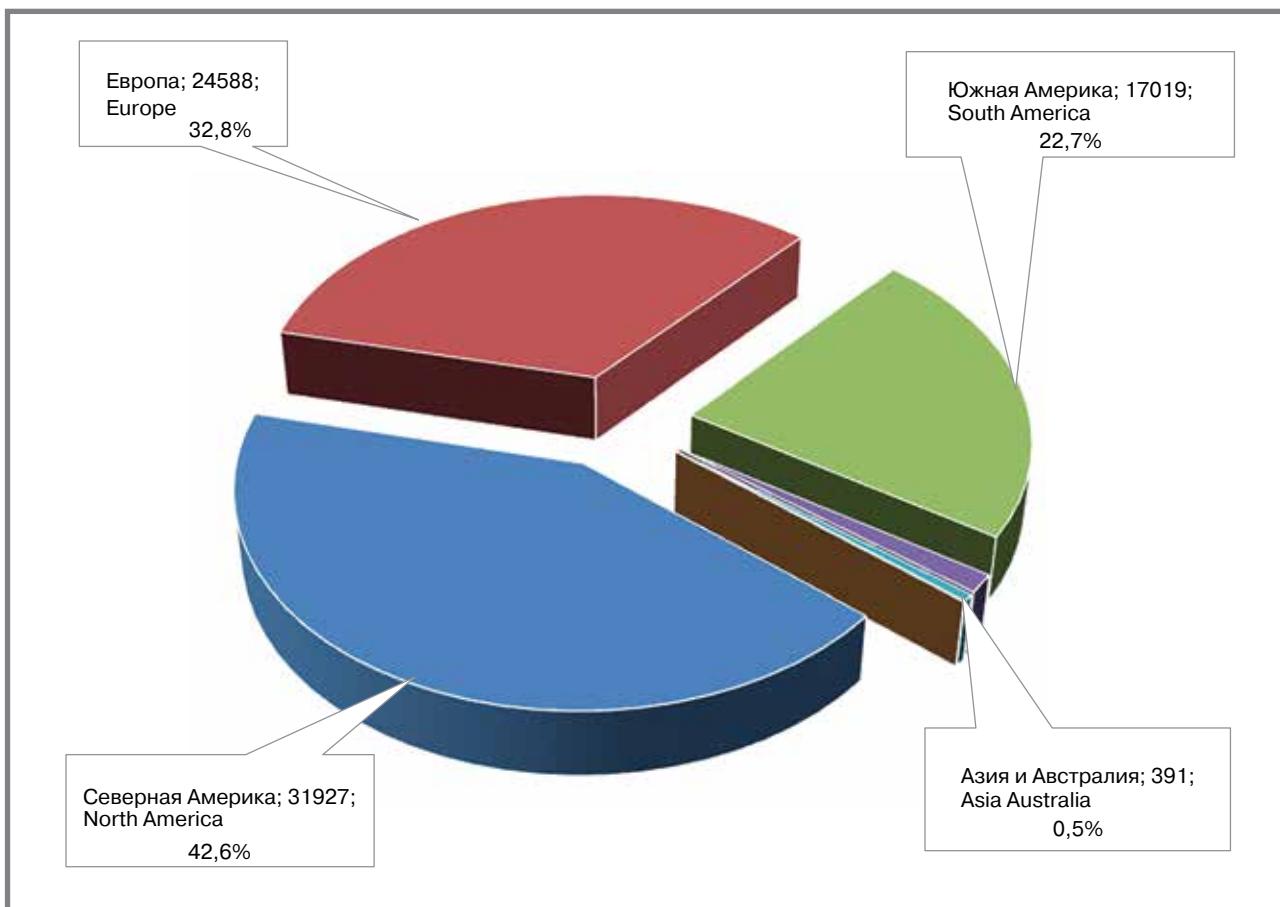
Рисунок 1. Количество людей, заболевших оспой обезьян, в разных странах на 15 октября 2022 г. [14]
Figure 1. Quantity of man illness monkeypox in different countries on 15 October 2022 years [14]



Страна	Количество заболевших
Босния и Герцеговина	9
Хорватия	9
Коста-Рика	8
Япония	7
Саудовская Аравия	6
Болгария	6
Гибралтар	6
Латвия	6
Гондурас	6
Катар	5
Республика Конго	5
Кипр	5
Литва	5
Украина	5
Филиппины	4
Тайвань	4
Андорра	4
Куба	4
Марокко	3
Бенин	3
Сигакао	3
Либерия	3
Монако	3
Аруба	3

Страна	Количество заболевших
Куракао	3
Грузия	2
Южная Корея	2
Молдова	2
Черногория	2
Россия	2
Багамы	2
Гайана	2
Парагвай	2
Бахрейн	1
Китай	1
Гонконг	1
Индонезия	1
Иран	1
Иордания	1
Новая Кaledония	1
Вьетнам	1
Египет	1
Мозамбик	1
Гренландия	1
Сан-Марино	1
Барбадос	1
Мартиника	1

Рисунок 2. Количество человек и процентное соотношение заболевших оспой обезьян в разных частях света
Figure 2. Quantity of man and percentage correlation of man illness monkeypox in different parts of world



человека, однако они имеют разные биологические свойства и различаются по кругу хозяев и патогенности для человека. Сравнение геномов этих двух вирусов показало, что в геноме ВНО присутствуют ортологи генов вируса K3L и ANK/F-box ген 3#, которые отсутствуют в геноме ВОО. Ортологи генов вируса E3L и VCP частично делетированы в геноме ВОО, но могут поддерживать определенную активность. Эти различия вносят вклад в повышенную вирулентность и трансмиссиность ВНО по сравнению с ВОО для человека. Гены круга хозяев, которые присутствуют в геноме ВОО, представлены ортологами генов вируса K1L, MYXV M-T4 (полная рамка трансляции найдена только в штаммах клайда 1) и ANK/F-box гены #1, #7, #8 и #9. Эти гены определяют широкий круг хозяев ВОО [3].

Симптомы, проявляемые при заболевании оспой обезьян, разнообразны и неспецифичны и напоминают таковые при натуральной оспе, ветряной оспе, кори, риккетсиозах, стафилококковых инфекциях, чесотке. Однако одним из наиболее распространенных клинических симптомов оспы обезьян, который характерен для 90% больных этим заболеванием, является лимфатическая гиперплазия, на которую обращают внимание при постановке первичного диагноза [23,24]. Основным же методом определения возбудителя сейчас является полимеразная цепная реакция в реальном

времени (ПЦР-РВ). Для первой ПЦР-РВ используется набор Real Star *Orthopoxvirus* PCR Kit, праймеры которого гибридизуются с фрагментом, общим для всех ортопоксвирусов. Вторая ПЦР-РВ нацелена на ген рецептора фактора некроза опухоли (G2R-G) и используется в качестве подтверждающей [25].

Большинство людей после перенесенного заболевания оспы обезьян выздоравливают в течение нескольких недель. Однако при тяжелой форме болезни или при ослабленном иммунитете, когда заболевание протекает тяжело, применяются специфические препараты и вакцины. На сегодняшний день специфического лечения оспы обезьян не существует, поэтому используют препараты, рекомендованные для лечения всех ортопоксвирусных инфекций. Это одобренный в 2018 г. управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA) и Европейским медицинским агентством в 2022 г. тековиримат (также известный, как TROXX или ST-246) и бринцидофовир (CMX-001) [26,27]. Тековиримат можно применять в комбинации с иммуноглобулином против ВОО [28].

Поскольку современные данные свидетельствуют о том, что предшествующая иммунизация противооспенной вакциной может оказывать защитное действие против оспы обезьян, уменьшая клинические проявления у больных людей [29],

то в настоящее время применяются три вакцины: JYNNEOSTTM, ACAM2000^R и Aventis Pasteur (APSV).

JYNNEOSTTM – это вакцина третьего поколения против натуральной оспы и оспы обезьян, представляющая собой живой аттенуированный штамм вируса коровьей оспы MVA-BN, не реплицирующийся в клетках млекопитающих, настолько безопасный, что может применяться у лиц с ослабленным иммунитетом [30]. Вакцина лицензирована в США FDA в сентябре 2019 г. Кроме того, применяется Европейский аналог этой вакцины – IMVAMUNE[®], который производится компанией IDT Biologica GmbH (Dessau-Roßlau, Germany) и поставляется фирмой Bavarian Nordic [31].

ACAM2000^R – это вакцина второго поколения, также лицензирована в США FDA в августе 2007 г., представляет собой современную версию применяемой до 1980 г. вакцины против оспы. Может вызывать системные и местные побочные реакции, поэтому ее не рекомендуют лицам с ослабленным иммунитетом [32].

Вакцина Aventis Pasteur (APSV) против натуральной оспы может применяться в тех случаях, если первые две вакцины недоступны или противопоказаны [33]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендует применение вакцин с возраста 18 лет и старше с высоким риском развития оспы обезьян в течение четырех дней после заражения, что может предотвратить развитие болезни, и в течение двух недель с целью уменьшения тяжести симптомов заболевания [34].

В качестве доконтактной профилактики рекомендуется проводить вакцинацию только отдельных групп населения: сотрудников научных

и клинических лабораторий, медперсонал, лиц, подверженных риску заражения [28]. Помимо вакцин может применяться гипериммунный оспенный иммуноглобулин, хотя его действие изучено мало [35].

Согласно современным рекомендациям ВОЗ, проводить массовую вакцинацию для борьбы с оспой обезьян нецелесообразно. Для сдерживания распространения вируса в очаге заражения среди населения рекомендуется проводить кольцевую вакцинацию [18].

Заключение

За последние 40 лет после ликвидации натуральной оспы в мире и прекращения оспопрививания уровень популяционного противооспенного иммунитета приблизился к нулю на фоне активизации других патогенных для человека ортопоксвирусов (оспа обезьян, оспа коров, оспа буйволов, оспа верблюдов) [36]. Оспа обезьян, которая раньше фиксировалась только в Африке, причем в беднейших ее странах, вдруг стала проблемой в странах Европы, Америки и Азии. Население мира будет по-прежнему подвергаться риску таких вспышек, поскольку случаи заболевания за пределами Африки связаны с расширением международных поездок и ввозом экзотических животных. Для сдерживания глобального распространения вируса оспы обезьян, обладающего эпидемическим потенциалом, необходима своевременная международная координация, включающая повышенную осведомленность, активное наблюдение за болезнью, раннюю диагностику и быструю передачу данных системам здравоохранения для реализации любых мер общественного вмешательства.

Литература/References

1. Costello V, Sowash M, Gaur A, et al. Imported monkeypox from International Traveler, Maryland, USA. 2021. *Emerg. Infect. Dis.* 2022;28(5):1002–1005. doi: 10.3201/eid2805.220292
2. Gubser C, Hue S, Kellam P, Smith GL, et al. Poxvirus genomes: A phylogenetic analysis. *J. Gen. Virol.* 2004;85:105–117. doi: 10.1099/vir.0.19565-0
3. Haller SL, Peng C, McFadden G, et al. Poxviruses and the evolution of host range and virulence. *Infect. Genet. Evol.* 2014;10:15–40. doi:10.1016/j.meegid.2013.10.014
4. Von Magnus P, Andersen EK, Petersen KB, et al. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 2009;46(2):156–176. doi:10.1111/j.1699-0463.1959.tb00328.x
5. Khodatakevich L, Jezek Z, Kinzanzka K. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *Lancet.* 1986;1(8472) 98–99. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90748-8
6. Radonic A, Metzger S, Dabrovski PW, et al. Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Cote d'Ivoire, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2014;20(6):1009–1011. doi: 10.3201/eid2006.13-1329
7. Theves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014;20(3):210–218. doi: 10.1111/1469-0691.12536
8. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J. Gen. Virol.* 2005;86(Pt 10): 2661–2672. doi: 10.1099/vir.0.81215-0
9. Mahy BWJ. An overview on the use of a viral pathogen as a bioterrorism agent: why smallpox? *Antiviral Res.* 2003;57(1-2):1–5. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00194-8
10. Ladnyi ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull. World Health Organ.* 1972;46(5):593–597. PMCID: PMC2480792
11. Hraib M, Jouni S, Albitar M, et.al. The outbreak of monkeypox 2022: An overview. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2022;79:104069. doi:10.1016/j.amsu.2022.104069
12. Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al. The detection of monkeypox in human Western Hemisphere. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(4):342–350. doi: 10.1056/NEJMoa032299
13. Bunge EM, Hoet B, Chen L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox – A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022;16(2): e0010141. doi:10.1371/journal.pntd.0010141
14. Доступно на/ Available at: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>. Accessed: 12 July 2022.
15. Доступно на/ Available at: <https://www.ourworldindata.org/monkeypox> Accessed: 21 October 2022.
16. Доступно на/ Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore>. Accessed: 21 October 2022.
17. Mauldin MR, McCollum AM, Nakazava YJ, et al. Exportation of Monkeypox Virus From the African Continent. *J. Infect. Dis.* 2022;225(8):1367–1376. doi:10.1093/infdis/jiaa559
18. Velavan TP, Meyer CG. Monkeypox 2022 outbreak: An update. *Trop. Med. Int. Health.* 2022; 27(7):604–605. doi:10.1111/tmi
19. Kozlov M. Monkeypox goes global: why scientists are on alert. *Nature.* 2022;606(7912):15–16. doi: 10.1038/d41586-022-01421-8
20. Mahase E. Seven monkeypox cases are confirmed in England. *BMJ.* 2022;377:o1239. doi:10.1136/bmj.o1239
21. Monkeypox virus infections in the united states and other non-endemic countries 2022. Доступно на/ Available at: <https://www.emergency.cdc.gov/han/2022han00466.asp>. Accessed May 25 2022.
22. Dye C, Kraemer MUG. Investigating the monkeypox outbreak. *BMJ.* 2022;377:o1314. doi:10.1136/bmj.o1314
23. Nalca A, Rimoin AW, Bavari S, et al. Reemergence of monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41(12):1765–1771. doi:10.1086/498155
25. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022 separator commenting unavailable. *Euro Surveill.* 2022;27(22):2200421. doi:10.2807/1560-7917.EU.2022.27.22.2200421

Problem-Solving Article

26. Moore M, Rathish B, Zahra F. *Mpox (Monkeypox)*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2022 Nov 30. PMID: 34662033. Bookshelf ID: NBK574519.
27. McCollum AM, Damon IK. *Human monkeypox*. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(2):260–267. doi:10.1093/cid/cit703
28. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, et al. *Prevention and Treatment of Monkeypox*. *Drugs.* 2022;82(9):957–963. doi: 10.1007/s40265-022-01742-y
29. Hammarlund E, Lewis MW, Carter SV, et al. *Multiple diagnostic techniques identify previously vaccinated individuals with protective immunity against monkeypox*. *Nat. Med.* 2005;11(9):1005–1011. doi:10.1038/nm1273
30. JYNNEOS [Package Insert]. Kvistgaard, Denmark: Bavarian Nordic A/S;2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/131078/download>. Accessed: 25 May 2022.
31. Volz A, Sutter G. *Modified Vaccinia virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development*. *Adv. Virus. Res.* 2017;97:187–243. doi: 10.1016/bs.avir.2016.07.001
32. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. *Vaccination for the HIV-Infected Adult: A Revive of the Current Recommendations, Part I*. *Infect. Dis. Ther.* 2017;6(3):303–331. doi: 10.1007/s40121-017-0166-x
33. US Centers For Disease Control and Prevention (CDC). *Smallpox vaccines*. Updated December 2, 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccines.html>. Accessed: 25 May 2022.
34. *Smallpox/Monkeypox Vaccine (JYNNEOS™): What You Need to Know*. Доступно на: Available at: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox>. Accessed: 25 May 2022.
35. Wittek R. *Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy*. *Int. J. Infect. Dis.* 2006;10(3):193–201. doi:10.1016/j.ijid.2005.12/0/01
36. Oliveira SNI, de Oliveira JS, Kroon EG, et al. *Here, There, and Everywhere: The Wide Host Range and Geographic Distribution of Zoonotic Orthopoxviruses*. *Viruses.* 2021;13(1):43. doi:10.3390/v13010043
37. Sklenovska N, Van Ranst M. *Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans*. *Front. Public. Heal.* 2018;6:241. doi: 10.3389/fpubh.2018.00241
38. World Health Organization (WHO). *Human monkeypox in Kasai Oriental, Democratic Republic of the Congo (former Zaire): Preliminary report of October, 1997 investigation*. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 1997;72(49):369–372. PMID: 9426474
39. Reynolds MG, Emerson GL, Pukata E, et al. *Detection of human monkeypox in the Republic of the Congo following intensive community education*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013;88(5):982–985. doi: 10.4269/ajtmh.12-0758
40. Berthet N, Nakoune E, Whist E, et al. *Maculopapular lesions in the Central African Republic*. *Lancet.* 2011;378(9799):1354. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61142-2
41. McCollum AM, Nakazava Y, Nlongala GM, et al. *Case report: Human monkeypox in the kivus, a conflict region of the Democratic Republic of the Congo*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015;93(4):718–721. doi: 10.4269/ajtmh.15-0095
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *About Monkeypox*. Доступно на: Available at: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/about.html>. Accessed: 24 September 2020.
43. Kalthan E, Dondo-Fongbia JP, Yambele S, et al. *Twelve cases of monkeypox virus outbreak in Bangasou District (Central African Republic) in December 2015*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2016;109(5):358–363. doi: 10.1007/s13149-016-0516-z
44. World Health Organization (WHO). *Monkeypox in Central African Republic*. Доступно на: Available at: <https://www.who.int/csr/don/13-october-2016-monkeypox-caf/en>. Accessed: 25 September 2020.
45. World Health Organization (WHO). *Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies, Week 48*. 2017. Доступно на: Available at: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259557/OEW482504122017.pdf>. Accessed: 25 September 2020.
46. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. *Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report*. *Lancet Infect. Dis.* 2019;19:872–879. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4
47. World Health Organization (WHO). *Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies, Week 22*. 2019. Доступно на: Available at: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325086/OEW22-270502062019.pdf>. Accessed: 25 September 2020.
48. World Health Organization (WHO). *Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies, Week 11*. 2020. Доступно на: Available at: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255579/OEW11-0915032020.pdf>. Accessed: 25 September 2020.
49. World Health Organization (WHO). *Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies, Week 21*. 2017. Доступно на: Available at: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255579/OEW21-20262017.pdf>. Accessed: 25 September 2020.
50. World Health Organization (WHO). *Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies, Week 08*. 2018. Доступно на: Available at: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260335/OEW8-1723022018.pdf>. Accessed: 26 September 2020.
51. World Health Organization (WHO). *Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies, Week 39*. 2018. Доступно на: Available at: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/275136/260335/OEW39-2228092018.pdf>. Accessed: 25 September 2020.
52. World Health Organization (WHO). *Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies, Week 01*. 2018. Available at: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/278952/260335/OEW01-29122018-04012019.pdf>. Accessed: 26 September 2020.
53. World Health Organization (WHO). *Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies, Week 37*. 2020. Available at: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334303/OEW37-0713092020.pdf>. Accessed: 26 September 2020.
54. Доступно на: Available at: <https://www.ourworldindata.org/monkeypox>. Accessed: 26 September 2020.

Об авторах

- Людмила Федоровна Стобва – к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>
- Александр Анатольевич Петров – д. м. н., начальник управления, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9714-2085>.
- Наталья Константиновна Черникова – к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-6293>.
- Алексей Леонидович Хмелев – к. м. н., научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>.
- Сергей Леонидович Кузнецов – д. м. н., начальник отдела, Управление начальника Войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-8774>.
- Сергей Владимирович Борисевич – д. б. н., профессор, академик РАН, начальник института, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>.

Поступила: 06.06.2023. Принята к печати: 21.01.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Ludmila F. Stobva – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>.
- Alexander A. Petrov – Dr. Sci. (Med.), Chief of the Directorate, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9714-2085>.
- Natalia K. Chernikova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-6293>.
- Alexey L. Khmelyev – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>.
- Sergey L. Kuzneцов – Dr. Sci. (Med.), Chief of the Department, Department of the Head of the Nuclear, Chemical, and Biological Protection Troops of the Russian Armed Forces. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-8774>.
- Sergey V. Borisevich – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Academician of RAS, Chief of the Institute, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mil.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>.

Received: 06.06.2023. Accepted: 21.01.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Система мониторинга постинъекционных инфекционных осложнений и ее совершенствование

Е. И. Сисин^{*1,4}, А. А. Голубкова^{2,3}, И. И. Козлова⁴, Н. А. Остапенко⁴, Р. Р. Ахмалетдинов¹

¹ БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск

² ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре», г. Ханты-Мансийск

Резюме

Актуальность. Высокая интенсивность лечебно-диагностического процесса в медицинских организациях (МО) сопровождается повышением манипуляционной нагрузки на пациентов и, соответственно, увеличением риска возникновения постинъекционных инфекционных осложнений (ПИО). В Российской Федерации в структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), постинъекционные осложнения (ПИО) в последние десять лет (до пандемии COVID-19) занимали 7,0–11,0% [1]. Вопрос о влиянии на распространенность ПИО условий оказания медицинской помощи, изменившихся в период пандемии COVID-19, остается открытым для обсуждения и изучения. **Цель.** Дать эпидемиологическую характеристику постинъекционных инфекционных осложнений в медицинских организациях, определить их место в структуре потерь здоровья пациентов для совершенствования системы мониторинга ИСМП. **Материалы и методы.** Проанализированы формы статистического наблюдения №№ 1, 2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости», № 30 «Сведения о медицинских организациях» за 1994–2022 гг., 101 карта эпидемиологического расследования случаев постинъекционных осложнений за 2015–2022 гг. В работе использованы эпидемиологический и статистический методы исследования. **Результаты.** За исследуемый период распространенность ПИО в амбулаторно-поликлинических организациях ХМАО – Югры составляла 0,10 на 100 тыс. посещений и 3,85 на 100 тыс. пролеченных больных. Группой риска возникновения ПИО были лица старше 60 лет, а местом риска – процедурные, прививочные кабинеты и неврологические отделения. В структуре ПИО преобладали абсцессы (85,4%) с наиболее частой локализацией ПИО в ягодичной области (47,7%). При лабораторном исследовании материала из очага инфекции в 72,9% случаев выделяли грамположительные микроорганизмы, наибольшую долю из которых составлял золотистый стафилококк (74,3%), в том числе MRSA. В 80,5% случаев ПИО требовали оперативного вмешательства, в том числе 77,8% – в условиях стационара. Предпосылками возникновения ПИО были избыточная манипуляционная нагрузка, назначение пациентам более 5 препаратов и несоблюдение инструкции по проведению инъекций в 4,8%. Сложность мониторинга за ПИО обусловлена отсутствием стандартного определения случая (СОС) при большинстве нозологических форм, преднамеренным скрытием случаев инфекционных осложнений и несовершенством лабораторной диагностики.

Ключевые слова: постинъекционные инфекционные осложнения, структура, этиология, предпосылки, обстоятельства возникновения, риски, стандартное определение случая, система мониторинга

Конфликт интересов не заявлен

Для цитирования: Сисин Е. И., Голубкова А. А., Козлова И. И. и др. Система мониторинга за постинъекционными инфекционными осложнениями и ее совершенствование. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):15-24. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-15-24>

Improvement the Monitoring System for Post-Injection Infectious Complications

El Sisin^{*1,4}, AA Golubkova^{2,3}, II Kozlova⁴, NA Ostapenko⁴, RR Ahmaletdinov¹

* Для переписки: Сисин Евгений Игоревич, к. м. н., доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; врач-эпидемиолог отдела обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре», 628011, Тюменская область, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40. +7 (904) 450-453-8, evg-sisin1@yandex.ru. ©Сисин Е. И. и др.

** For correspondence: Yevgeniy I. Sisin, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Infectious Diseases with the course of Epidemiology of the Khanty–Mansiysk State Medical Academy of the Khanty–Mansiysk autonomous okrug- Yugra; epidemiologist of the Department of epidemiological surveillance of the Center for hygiene and epidemiology in the Khanty–Mansiysk autonomous okrug – Yugra, 40, Mira str., Khanty–Mansiysk, Tyumen region, 628011, Russia. +7 (904) 450-453-8, evg-sisin1@yandex.ru. ©Sisin El, et al.

¹Khanty-Mansiysk State medical academy, Khanty-Mansiysk, Russia

²Central Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Center for hygiene and epidemiology in the Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Yugra», Khanty-Mansiysk, Russia

Abstract

Relevance. The high intensity of the therapeutic and diagnostic process in medical organizations is accompanied by an increase in the manipulation load on patients and, accordingly, an increase in the risk of post-injection infectious complications. In the Russian Federation, in the structure of infections associated with medical care, post-injection complications in the last ten years before the pandemic of a new coronavirus infection occupied 7.0–11.0% [1]. The question of the impact on the prevalence of post-injection complications of medical care conditions that changed during the COVID-19 pandemic remains open for discussion and study. The purpose of this study is to give an epidemiological characterization of post-injection infectious complications in medical organizations, to determine their place in the structure of patient health losses in order to improve the monitoring system for infections associated with medical care. **Materials and methods.** The forms of statistical observation No. 1, 2 «Information on infectious and parasitic morbidity», No. 30 «Information on medical organizations» for the period 1994–2022, 101 forms of epidemiological investigation of cases of post-injection complications for the period 2015–2022 are analyzed. Epidemiological and statistical research methods were used in the work. **Conclusions.** During the study period, the prevalence of post-injection complications in outpatient polyclinic organizations of the Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Ugra was 0.10 per 100 thousand visits and 3.85 per 100 thousand treated in hospital. The risk groups for post-injection complications were persons of older age groups, and the place of risk was procedural, vaccination rooms, and neurological departments. Abscesses prevailed in the structure of post-injection complications (85.4%), with the most frequent localization of post-injection complications in the gluteal region (47.7%). During laboratory examination of the material, gram-positive microorganisms were isolated from the focus of infection in 72.9% of cases, the largest proportion of which was *Staphylococcus aureus* (74.3%), including MRSA. In 80.5% of cases of post-injection complications, surgical intervention was required, including 77.8% in a hospital setting. The prerequisites for the occurrence of post-injection complications were excessive manipulation load, prescribing more than 5 drugs to patients and non-compliance with the instructions for injections in 4.8%. The complexity of monitoring post-injection complications is due to the lack of a standard definition of the case in most nosological forms, deliberate concealment of cases of infectious complications and imperfection of laboratory diagnostics.

Keywords: post-injection infectious complications, structure, etiology, prerequisites, circumstances of occurrence, risks, standard case definition, monitoring system

No conflict of interest to declare.

For citation: Sisin EI, Golubkova AA, Kozlova II, et al. Monitoring system for post-injection infectious complications and its improvement. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):15-24 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-15-24>

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в силу значительного распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства представляют мультидисциплинарную проблему, актуальность которой не снижается на протяжении десятилетий [2].

Высокая интенсивность лечебно-диагностического процесса привела к повышению манипуляционной нагрузки на пациентов при оказании первичной медико-санитарной, специализированной и особенно высокотехнологичной медицинской помощи. Наибольшую долю среди всех манипуляций, которые проводятся пациентам, составляют инъекции. Именно они сопряжены с риском развития гнойно-септических осложнений. На протяжении последних лет до пандемии COVID-19 в структуре ИСМП в России постинъекционные осложнения (ПИО) составляли 8,0–10,0% [1,3,4].

Во время пандемии происходило перепрофилирование структурных подразделений МО, изначально не предназначенных для госпитализации инфекционных больных, к работе привлекали

специалистов, зачастую не имеющих достаточного опыта работы с такими пациентами, увеличился объем медицинской помощи на дому, в том числе в виде неотложной и скорой медицинской помощи, оперативно внедрялись новые лекарственные препараты, проводилась массовая вакцинация населения против COVID-19*.

Следует отметить, что работа с больными, зараженными возбудителем II группы патогенности, осуществляли в средствах индивидуальной защиты, включающих две пары перчаток, что требовало переосмысления подходов к гигиенической обработке рук при проведении инвазивных манипуляций, в том числе инъекции лекарственных препаратов**.

Цель исследования – дать эпидемиологическую характеристику постинъекционных инфекционных осложнений в медицинских организациях,

* Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».

** Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022).

определить их место в структуре потерь здоровья пациентов для совершенствования системы мониторинга ИСМП.

Материалы и методы

Ретроспективный эпидемиологический анализ проведен с использованием данных форм статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости», № 30 «Сведения о медицинской организации» за 1994–2022 гг., 101 карты эпидемиологического расследования случаев ПИО в 2015–2022 гг. предоставленных филиалами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре» и администрациями МО, а также составленных нами в ходе активного эпидемиологического наблюдения за ПИО.

Проанализированы результаты 79 бактериологических исследований отделяемого постинъекционных абсцессов, флегмон, флебитов, некрозов и антибиотикочувствительность выделенных штаммов. Микробиологические исследования проведены в лабораториях МО и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре». Резистентность к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом. Информативность данных различных источников выявления ПИО оценивали за шесть календарных лет по документации МО.

На первом этапе было проведено выборочное изучение медицинских карт стационарного больничного (ф.003/у) терапевтического, неврологического отделений, гнойной хирургии, реанимации и интенсивной терапии ($n = 1443$). В дальнейшем для этих же целей использовали электронные истории болезни (ЭИБ) из информационной медицинской системы ($n=1441$).

В процессе эпидемиологического исследования были проанализированы следующие показатели:

- распространность ПИО, многолетняя (годовая) и внутригодовая динамика, средние темпы ее роста/снижения;
- стратификация пациентов по полу, возрасту, клиническим формам ПИО, их локализации и способу введения лекарственных препаратов;
- направление и теснота корреляционной связи между рядом количественных показателей. Далее их оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), в пределах границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$).

Для расчета показателей по России использованы общедоступные данные статистических

сборников ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России за 2017–2021 гг.

Общая форма расчета показателей:

$P = I/N \times 100 \ 000$, где P – показатель распространенности, I – абсолютное число заболевших, N – количество пациентов, пролеченных в стационаре/посещений в амбулаторно-поликлинических учреждениях, включая профилактические.

В процессе анализа использовали программы StatTech v. 3.1.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), SPSS v. 26 версия (IBM, США) и онлайн-калькулятор, расположенный на сайте <https://medstatistic.ru>.

Критериями включения в исследование была любая форма инфекций, связанных с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией, иммунизацией, диагностированная врачом-специалистом на основании существующих клинико-эпидемиологических и лабораторных критериев и отвечающая критериям стандартного определения случая [5,6]. Подтвержденным случай ПИО оценивали по следующим критериям*:

1. являлся клинически распознаваемым, в том числе с учетом результатов лабораторных исследований;
2. возник у пациента в результате его поступления в МО или обращения за медицинской помощью, вне зависимости от времени появления симптомов заболевания;
3. связан с оказанием медицинской помощи;
4. отсутствовал у пациента при госпитализации или обращении в МО за медицинской помощью, в том числе в инкубационном периоде, кроме случаев инфекций (инфекционных болезней), связанных с предшествовавшей госпитализацией или обращением за медицинской помощью;
5. не являлся закономерным продолжением патологического процесса, имевшегося у пациента при госпитализации или обращении за медицинской помощью;
6. не являлся обострением хронического инфекционного заболевания, имевшегося у пациента при госпитализации или обращении за оказанием медицинской помощи.

Также учитывали наличие [5]:

1. по крайней мере, одного из клинических признаков воспаления: гиперемия, отек мягких тканей, болезненность в месте инъекции, лихорадка, общая интоксикация;
2. пальпаторных признаков гнойно-воспалительного процесса: болезненность, инфильтрация тканей, флюктуация, крепитация, воспаление регионарных лимфоузлов;

* Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.11.2021 № 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»

3. установленной связи с лечебной, профилактической, диагностической инъекцией, осуществляющейся работниками МО при оказании медицинской помощи;
4. выделения микроорганизмов из асептически собранного отделяемого в месте манипуляции или вскрытия гнойного образования;
5. временного интервала между инъекцией и развитием постинъекционного осложнения до 30 дней;
6. в анамнезе – высокой кратности использования парентерального введения лекарственных средств;
7. выявление при проведении эпидемиологической диагностики эпидемиологически значимых факторов:
 - нарушение медицинским персоналом технологии обработки рук;
 - отсутствие знаний об инъекционной технике;
 - несоблюдение санитарно-противоэпидемического и дезинфекционного режима в подразделениях МО, оказывавших пациенту медицинскую помощь.

При определении случая внутрибольничного ПИО первые три пункта были обязательными, последующие – косвенно подтверждающими.

В работе использовали эпидемиологический (описательный и аналитический), клинический, бактериологический и статистический методы исследования.

Результаты

В МО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО – Югра) с 1994 г. по 2022 г. было зарегистрировано 803 случая ПИО. Большая часть ПИО (49,8%) зафиксирована в стационарах, 48,1 и 2,1% ПИО – соответственно в поликлиниках и станциях скорой медицинской помощи. Распространенность постинъекционных осложнений в амбулаторно-поликлинических МО составляла $0,1 \pm 0,07$ на 100 тыс. посещений (95,0% ДИ: 0,07 – 0,12), в стационарах 3,85 на 100 тыс. пролеченных больных (Q1 – Q3 – 2,57–6,32).

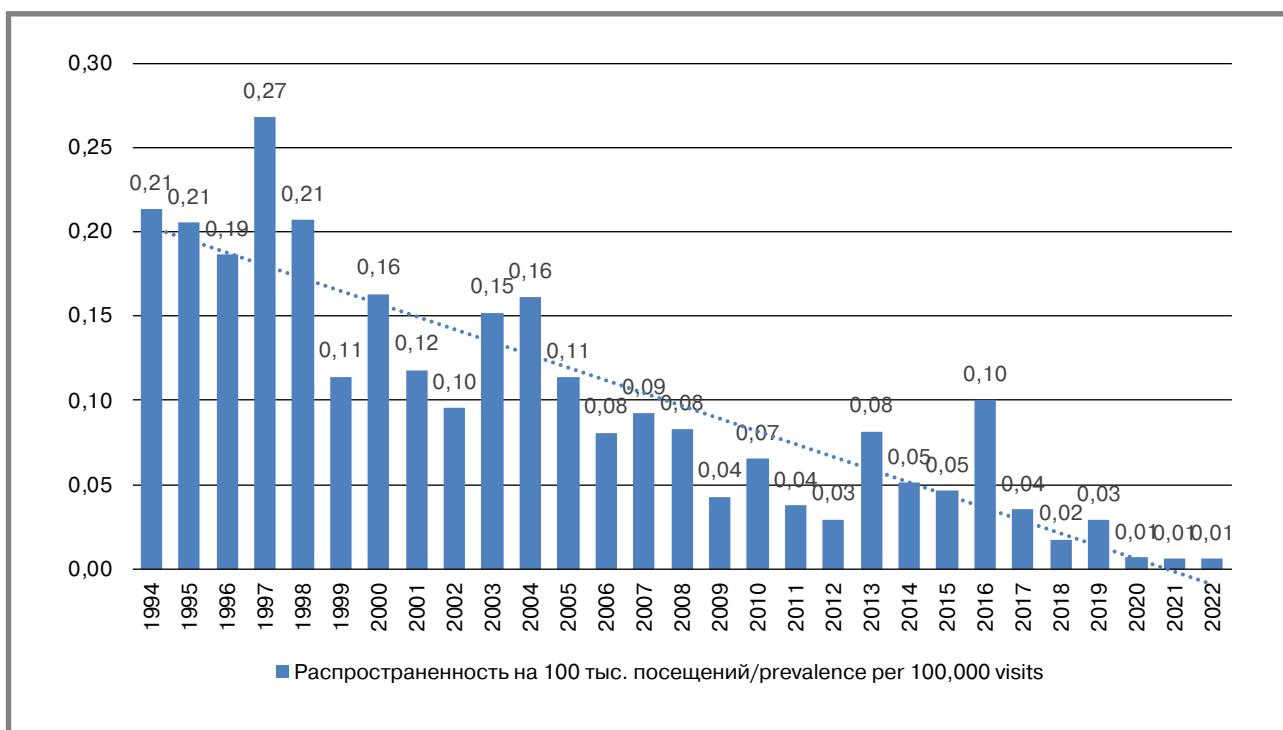
В поликлиниках количество ПИО на протяжении всего периода наблюдения имело тенденцию к снижению, со средним темпом ($T_{\text{пр.р.}} = -7,8\%$ (выраженная тенденция)). В стационарах частота ПИО имела более сложную динамику – со снижением в течение 15 лет первой половины изучаемого периода, с последующим ростом, со средним темпом прироста 2,9% (средневыраженная тенденция) (рис. 1 и 2).

Среднемноголетняя (2018–2022 гг.) распространенность постинъекционных осложнений в муниципальных образованиях автономного округа была неравномерной. Наибольшей она была в поликлиниках Нефтеюганского района, Лангепасе и Мегионе ($0,06 \pm 0,06$; $0,06 \pm 0,05$; $0,04 \pm 0,04$ на 100 тыс. посещений соответственно).

В стационарах максимальная распространенность была в МО Ханты-Мансийска, Белоярского района и Лангепаса ($16,7 \pm 3,34$; $7,6 \pm 5,4$; $5,7 \pm$

Рисунок 1. Распространенность постинъекционных осложнений в амбулаторно-поликлинических подразделениях ХМАО – Югры (на 100 тыс. посещений)

Figure 1. Prevalence of post-injection complications in outpatient departments of Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Yugra (per 100,000 visits)



4,04 на 100 тыс. пролеченных). Однако при проведении активного эпидемиологического наблюдения, распространенность ПИО в стационарах фактически составляла от 5,7 до 50,0 на 100 тыс. пролеченных больных, что было от 1,5 до 8 раз выше, чем в среднем по МО автономного округа.

Чаще ПИО (64,8%) регистрировались у женщин. В возрастной структуре преобладали лица старших возрастных групп, на их долю приходилось более 40,0% ПИО: старше 60 лет – 25,6% ПИО, от 50 до 59 лет – 20,9% и от 40 до 49 лет – 18,6%. Среди детей ПИО составляли 26,8%: до 1 года – 11,6%, от 1 до 3 лет – 9,3%, от 3 до 7 лет – 4,7%, от 7 до 14 лет – 1,2%. Практически в половине случаев местом, где в результате инъекции возникали ПИО, были процедурные (18,8%), прививочные кабинеты (18,8%) и неврологические отделения (11,8%), а также манипуляции вне МО – 9,4%. На хирургические и онкологические отделения приходилось 7,1% ПИО, терапевтические и инфекционные – по 5,9% и по 1,2% приходилось на пульмонологическое, кардиологическое, приемные, педиатрические, травматологические, гинекологические, нефрологические и реанимационные отделения, дневной стационар и 4,8% – на прочие отделения. Инфекционные отделения и госпитали для лечения пациентов с COVID-19 не входили в число мест риска.

При анализе обстоятельств возникновения ПИО было установлено, что преимущественным способом введения препарата был внутримышечный (71,8%), в 24,7% – внутривенный

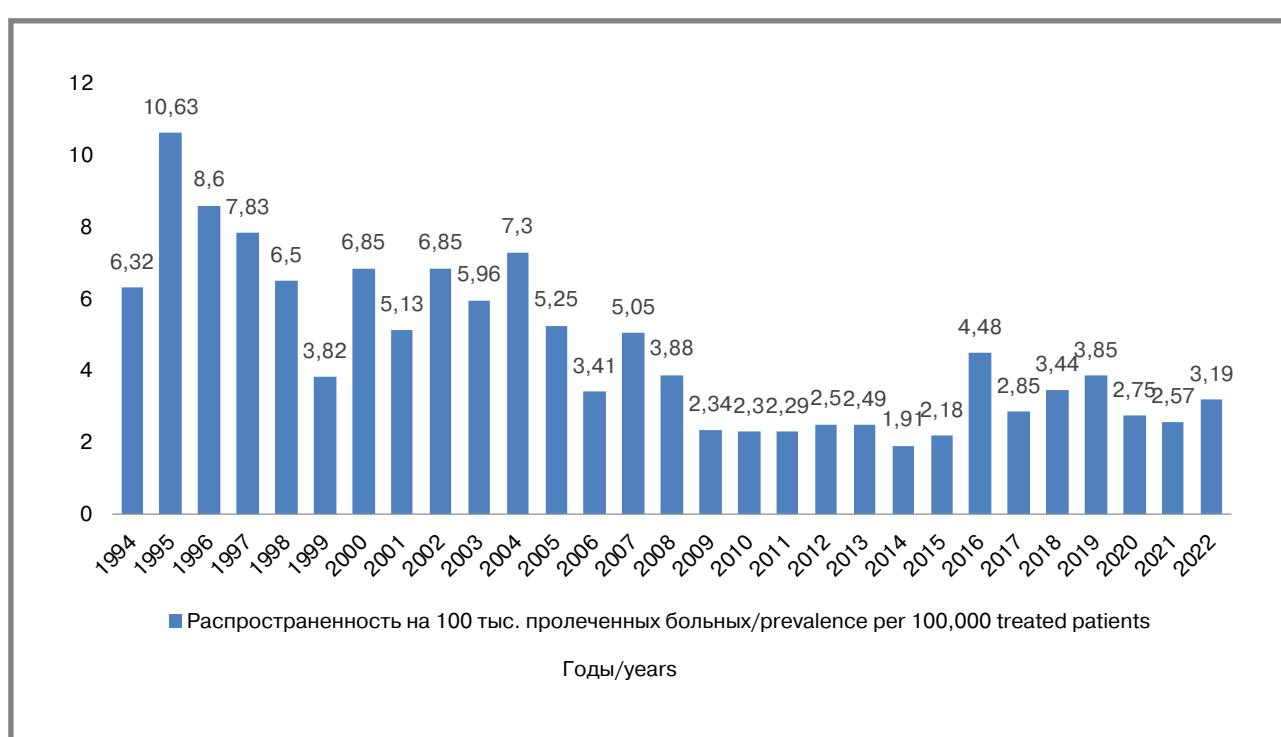
и 3,5% – подкожный. Количество мест возможного введения препарата и соответственно локализаций патологического очага составляло более десяти (рис. 3). Наиболее частыми локализациями ПИО были левая ягодичная мышца (34,0%) и правое бедро (15,5%). Возможными предпосылками возникновения ПИО были комбинированное введение лекарственных средств (36,9%), массивная парентеральная нагрузка (более пяти препаратов, 6,0%), а в части случаев (4,9%) – несоблюдение инструкции по месту и способу введения.

В структуре осложнений преобладали постинъекционные абсцессы – 85,4%, на инфильтраты приходилось 3,7%, некрозы, флебиты, флегмоны и нагноившиеся гематомы составляли по 1,2%, катетер-ассоциированных инфекции кровотока – 6,1%.

Не во всех случаях была проведена этиологическая расшифровка диагноза. Так, в 5,6% случаев ПИО в городских и в 30,4% сельских МО микробиологические исследования не проводили. Помимо этого, в 28,0% городских и 37,5% сельских МО при проведении лабораторных исследований не удавалось выделить возбудитель, что могло быть связано не только с недостатками в работе лаборатории, но и с образованием так называемого «стерильного абсцесса» в связи с нарушением инструкции по подготовке препарата к введению, например, при АКДС-вакцинации недостаточное встрихивание ампулы или поверхностное введение вакцины.

Рисунок 2. Распространенность постинъекционных осложнений в стационарах медицинских организаций ХМАО – Югры (на 100 тыс. пролеченных)

Figure 2. Prevalence of post-injection complications in hospitals of medical organizations in Khanty-Mansiesk autonomous okrug – Yugra (per 100,000 treated patients)



Из числа положительных находок к ESCAPE-патогенам относились 81,3% микроорганизмов, выделенных из очага ПИО. В этиологической структуре преобладали грамположительные микроорганизмы – 72,9%, в том числе в 94,3% *Staphylococcus spp.* Единичными находками были представители семейств *Enterococcus* и *Streptococcus*. Из грамотрицательных микроорганизмов практически половина приходилась на *E. coli* (46,2%). *Acinetobacter* и *K. pneumoniae* составляли по 15,4%, в единичных случаях выделяли *Proteus*, *Citrobacter*, *Ps. aeruginosae*.

Обсуждение

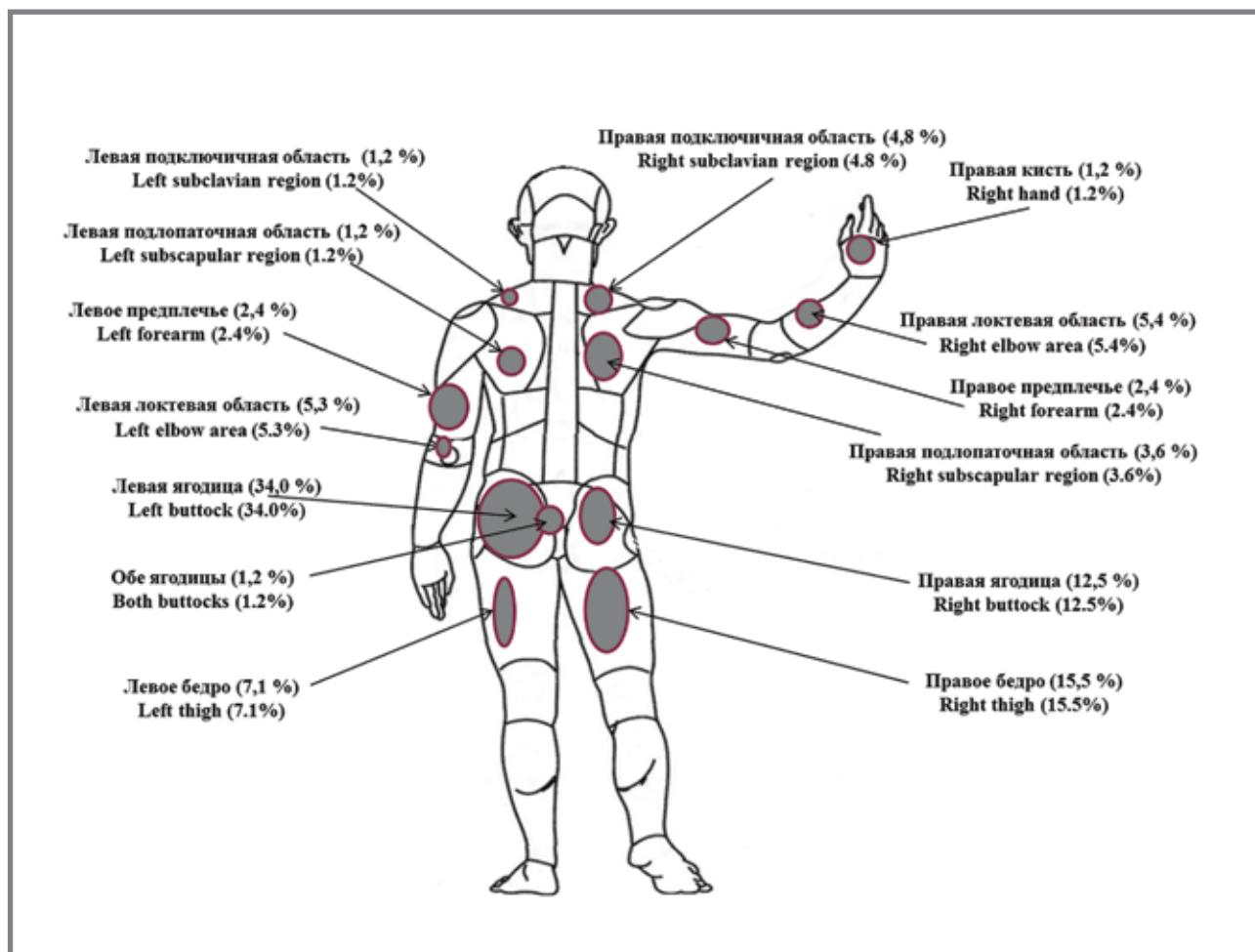
Исходя из особенностей статистического учета ИСМП в Российской Федерации, имеет место значительное количество неучтенных ПИО, не попадающих в информационную подсистему эпидемиологического надзора. По данным ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии», в 2021 г. регистрация ПИО полностью отсутствовала в медицинских организациях 30,6% субъектов Российской Федерации [7].

Согласно имеющимся официальным данным, распространенность ПИО в Российской Федерации составляла от 4,0 до 10,3 на 100 тыс. пролеченных пациентов и на протяжении последних десяти лет имела тенденцию к снижению.

По данным специальных исследований, количество ПИО не только не снижалось после введения в практику современных антибактериальных препаратов, дезинфицирующих средств и антисептиков, но даже увеличивалось каждые 10 лет в 2–2,5 раза [8]. По данным О. Э. Черновой, экстренные извещения в филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» направляли только о 65,8% возникающих осложнений [5].

В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, как и в целом по Российской Федерации, в МО более чем трети муниципальных образований (36,4%) с 2018 г. по 2022 г. также не было зарегистрировано случаев ПИО. Одной из возможных причин неполной регистрации является отсутствие стандартного определения случая при большинстве нозологических форм ПИО. Так, из десяти кодов по МКБ-10 клинических (нозологических) внутрибольничных инфекций, связанных с инфузией, трансфузией, лечебной инъекцией и иммунизацией, в том числе катетер-ассоциированной инфекцией кровотока, перечисленных в приказе Минздрава России (см. ссылку 3) стандартные определения представлены только для четырех нозологических форм, а именно: Т 80.2 – инфекции, связанные с инфузией,

Рисунок. 3. Локализация постинъекционных осложнений
Figure 3. Location of post-injection complications



трансфузией и лечебной инъекцией, Т 82.7 – инфекция и воспалительная реакция, связанная с другими сердечными и сосудистыми устройствами, имплантатами и трансплантатами, Р 65.0 – синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения без органной недостаточности, Р 65.1 – синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органной недостаточностью [6]. Стандартное определение случая ПИО, предложенное О. Э. Черновой (2006 г.) и приведенное в разделе «Материалы и методы» настоящей статьи, с некоторыми дополнениями может быть использовано для идентификации таких нозологических форм ПИО, как: Т 80.2 – инфекции, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией, а также – Т 88.0 – инфекция, связанная с иммунизацией [5].

Использование приведенных в исследовании стандартных определений случая при проведении активного наблюдения за ПИО позволило выявить 11 ранее не зарегистрированных ПИО, исключая при этом ПИО после парентерального введения психоактивных веществ и лечения на дому.

Таким образом, фактическая распространенность ПИО в стационарах составляла от 5,7 до 50,0 на 100 тыс. пролеченных пациентов, что было от 1,5 до 8 раз выше, чем в среднем по МО автономного округа. При оценке затрат рабочего времени для активного выявления ПИО было установлено, что для просмотра оригинальных историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении, требуется большое количество времени – 2398,0 мин., особенно на поиск медицинской документации в архиве или отделении. При этом доступными оказались лишь 91,3% карт, остальные были вне досягаемости. Время для выявления ПИО по информационной системе требовало кратно меньшего количества времени – 472,0 мин., при этом поиск был возможен с рабочего места врача-эпидемиолога, при полной доступности материалов.

Несмотря на большую распространенность ПИО, по сравнению с официальными данными, ее увеличения в период пандемии не было установлено.

Ряд авторов выделяют гендерные особенности, влияющие на частоту возникновения ПИО у женщин, что обусловлено выраженной жировой клетчатки в области ягодиц – 78,64% [8]. В нашем исследовании доля женщин также преобладала и составляла 64,8%. Мы разделяем мнение ряда авторов о необходимости выделения лиц старше 60 лет в группу высокого риска возникновения ПИО [5,8]. В их исследованиях эта возрастная группа составляла 47,5%, в нашем – 25,6%.

Регистрация ПИО среди городских жителей составляла 87,1% и сельских – 12,9%. Несмотря на то, что частота ПИО среди жителей города составляла $0,014 \pm 0,005$ на 100 тыс. посещений и $3,3 \pm 0,49$ на 100 тыс. пролеченных и была выше, чем у жителей сельской местности ($0,013 \pm 0,008$

на 100 тыс. посещений и $2,6 \pm 1,06$ на 100 тыс. пролеченных), различия в показателях статистически недостоверны ($p > 0.05$). В других исследованиях показана большая распространенность ПИО среди сельского населения, авторы связывали это с низкой квалификацией медицинских работников сельских амбулаторий при выполнении манипуляций и соблюдении инфекционной безопасности [8].

Авторы, исследовавшие сезонность возникновения ПИО, указывали, что в летне-зимний период частота таких осложнений статистически значимо увеличивалась ($p < 0.01$). В нашем исследовании наибольшая доля ПИО приходилась на весенне-летние месяцы года (65,4%) и существенно меньшая – на осенне-зимние (34,6%). Месяцем с наибольшим числом зарегистрированных ПИО был апрель (14,5%), с наименьшим – ноябрь и декабрь (3,2%). Учитывая традиционное снижение активности населения в районах Крайнего Севера в летний период, обусловленное «сезоном отпусков», и меньшей частотой обращения за медицинской помощью, факт увеличения количества ПИО в этот период нуждается в дополнительном изучении.

Среди основных причин, способствовавших возникновению ПИО, по мнению Л. И. Колб, треть случаев приходится на нарушение техники инъекции, а именно: недостаточную глубину введения лекарственного препарата вследствие короткой длины инъекционной иглы [8]. В исследовании Л. И. Колб (2008 г.) было установлено, что нарушения асептики и антисептики в 16,2% случаев приводили к ПИО, ошибки при введении некоторых лекарственных веществ (масляных растворов, хлорида кальция, бициллина) – в 7,8%, введение лекарственных препаратов, не совместимых друг с другом, в одном шприце – в 6,6%, многократное введение лекарственных веществ в одно и тоже место – в 6,0% случаев [8].

Несмотря на то, что в нашем исследовании не была получена корреляционная зависимость распространенности ПИО с частотой неудовлетворительных смызов при контроле качества проводимой дезинфекции, концентраций дезинфицирующих средств, проб воздуха в местах проведения инъекций, а также исследований материалов и изделий медицинского назначения на стерильность, исключить подобные нарушения при проведении инъекций не представлялось возможным.

К числу сопутствующих заболеваний, увеличивающих частоту ПИО, большинство авторов относят болезни системы кровообращения, сахарный диабет, ожирение, бронхиальную астму, ВИЧ-инфекцию и злокачественные новообразования.

В числе предпосылок возникновения ПИО также может быть попадание в глубокие ткани инфицированных микрочастиц эпидермиса или проникновение в инъекционный канал кожного антисептика. Показано, что при одномоментном попадании в ткани спиртового кожного антисептика

и магния сульфата возможно образование нерастворимых соединений, способствующих возникновению в месте инъекции инфильтрата.

В нашем исследовании были установлены нарушения инструкции, касающиеся места введения препарата в 4,9% случаев, например, магния сульфат для внутривенных инъекций вводился внутримышечно, АДС-анатоксин детям в ягодичную область вместо переднелатеральной поверхности бедра. Имели место нарушения рекомендуемой кратности введения препарата, например, по инструкции инъекционные формы препарата диклофенак после применения в течение двух дней, подлежат замене на таблетированный прием или на ректальное введение, тогда как на практике инъекционные формы продолжали применять в течение 7 и более дней.

В нашем исследовании ПИО чаще возникали при введении препаратов: иммунобиологических (17,0%), нестероидных противовоспалительных

(15,2%), витаминных (10,6%), вазодилатирующих (6,1%) (табл. 1). В составе перечисленных групп лекарственных средств преобладали вакцины, а именно АКДС (8,2%), АДС-М (6,0%), а также диклофенак, магния сульфат (по 6,0%), анальгин и мексидол (по 3,7%). Полученные в исследовании данные по частоте и структуре ПИО соответствовали таковым других авторов, которые также указывали на значимость отдельных лекарственных препаратов (диклофенак натрия, магния сульфат, анальгин) и иммунобиологических лекарственных препаратов в формировании воспалительных изменений в скелетных мышцах и подкожно-жировой клетчатке по причине их гиперосмотичности и локальной токсичности.

Так, например, Е. Ю. Бендерская показала, что увеличение частоты инъекций, высокая кислотность, гиперосмотичность и коллоидность лекарственных средств повышали риск возникновения локальных постинъекционных осложнений [9].

Таблица 1. Фармако-терапевтические группы лекарственных препаратов, введение которых чаще приводило к возникновению постинъекционных осложнений

Table 1. Pharmacotherapeutic groups of drugs, the introduction of which was led more often complicated by the occurrence of post-injection complications

№ п/п	Фармако-терапевтические группы лекарственных препаратов Pharmacotherapeutic groups of drugs	Кол-во	%
1	Иммунобиологические препараты Immunobiological preparations	23	17,4
2	Ненаркотические противовоспалительные препараты Non-narcotic anti-inflammatory drugs	20	15,2
3	Витамины Vitamins	14	10,6
4	Вазодилатирующее средство Vasodilator	8	6,1
5	Анальгетическое ненаркотическое средство Analgesic non-narcotic drug	6	4,5
6	Антибактериальные средства Antibacterial agents	6	4,5
7	Антиоксидантное средство Antioxidant	5	3,8
8	Анальгетическое опиоидное средство Analgesic opioid drug	4	3,0
9	Глюкокортикоиды Glucocorticoids	4	3,0
10	Ноотропное средство Nootropic drug	4	3,0
11	Противоопухолевое средство Antitumor agent	4	3,0
12	Растворитель Solvent	4	3,0
13	Спазмолитическое средство Antispasmodic	4	3,0
14	H1-гистаминовых рецепторов блокатор H1-histamine receptor blocker	3	2,3
15	Прочие Others	14	17,4

Препаратами с такими свойствами она считала вакцину Гриппол, 3,0% раствор преднизолона, 1,0% раствор никотиновой кислоты и 4,0% гентамицина сульфат.

Л. Б. Иванова выделила такие препараты, как 10,0% растворы натрия хлорида и лидокаина гидрохлорида, 25,0% магния сернокислого, 40,0% глюкозы, 50,0% натрия метамизола, 2,5% диклофенака натрия, а также натриевых солей беталактамных антибиотиков, способных вызывать постинъекционное воспаление и даже некроз подкожно-жировой клетчатки. Автор установила ведущую роль в локальной токсичности таких факторов, как объем препарата, его осмотичность, температура раствора и продолжительность инфузии [10].

В работе Л. И. Колб также приводится достаточно широкий спектр препаратов, введение которых осложнялось ПИО. Наибольшую долю в этом спектре занимали анальгетики – 32,25%, магния сульфат – 29,28%, витамины – 5,94%, спазмолитические препараты – 2,41%, дифтерийный анатоксин – 1,56% и даже антибиотики – 3,25% [8].

Следует отметить, что, несмотря на кампанию массовой вакцинации против COVID-19 в 2021 – 2022 гг., случаев ПИО не было зарегистрировано.

В настоящее время полипрагмазия является одной из значимых проблем при оказании медицинской помощи, достигая 73,0 – 86,0% по данным аудита МО различных регионов России. Так, по данным многоцентрового аудита были установлены факты одновременного назначения пациентам из общесоматических отделений препаратов более 15–20 – наименований, многие из которых вводили парентерально, также выявлена практика повторных заборов крови для анализа [11]. Частота госпитализаций без объективных показаний достигала от 22,0 до 45,0%. Безусловно, наличие большого количества необоснованных манипуляций увеличивало не только риски возникновения ПИО, но и частоту «необоснованной» боли, особенно у детей (61,0–77,0%). В исследовании Черновой О. Э. (2006) подтверждена зависимость частоты ПИО от количества инъекций и продолжительности нахождения в стационаре. Частота ПИО у пациентов, получивших 10 и более инъекций в течение 7 дней, при продолжительности госпитализации более 14 дней значительно возрастала.

В нашем исследовании случаи полипрагмазии были установлены у 6,0% пациентов с ПИО. Мы согласны с мнением других авторов, которые считают, что в большинстве случаев не было показаний к назначению лекарственных инъекционных препаратов [5,11].

При лабораторной расшифровке этиологии ПИО было установлено преобладание в структуре микроорганизмов, выделенных из гнойного очага, грамположительных микроорганизмов, в том числе *S. aureus* (32,9%). По другим наблюдениям, доля золотистого стафилококка была еще более представительной и составляла 63,5–88,8%, тогда как

грамотрицательные микроорганизмы выделяли из 10,0–15,7% очагов ПИО. В нашем исследовании выделение грамотрицательных бактерий происходило в 27,1%, что подтверждает информацию об увеличении роли грамотрицательной микрофлоры в этиологии ИСМП [5,8].

Увеличение резистентности микрофлоры к применяемым антибактериальным препаратам ряд авторов считали одной из причин возникновения ПИО [8]. В нашем исследовании в 66,9% случаев штаммы, выделенные из очагов ПИО, были чувствительны к тестируемым антибиотикам, хотя в 25,0% выделяли метициллин-резистентные культуры золотистого стафилококка, а половина штаммов – *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* – были продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра, что позволило предположить их принадлежность к госпитальным штаммам. Эти микроорганизмы преимущественно выделяли при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока.

Результаты нашего исследования дают основание предполагать, что для ПИО не были характерны ассоциации микроорганизмов, во всех ПИО при лабораторном исследовании выделяли только один возбудитель. В исследовании О. Э. Черновой также приведены данные о том, что гнойно-септические осложнения в 97,8% обусловлены одним возбудителем [5]. При возникновении ПИО необходимость в оперативном вмешательстве возникала у 80,5% пациентов, в том числе в условиях стационара у 77,8%. При этом среднее время госпитализации составляло 9,7 дней.

Нам импонирует предложенная О. Э. Черновой система профилактики ПИО, которая отражает комплексный подход и включает мероприятия, направленные на экзогенные и эндогенные факторы, влияющие на возникновение ПИО, их реализация позволит снизить количество ПИО у пациентов [5].

Другие авторы (Бендерская Е. Ю., Иванова Л. Б.) в качестве профилактических мероприятий предлагают осознанный выбор каждого очередного места инъекции, которое должно быть максимально удалено от предыдущего, с проверкой его интактности с помощью лучевого метода диагностики. Помимо этого, авторы рекомендуют большее разведение препаратов с раздражающим действием и высокой осмотичностью, а также обкалывание мест инфильтрата и использование локальной гипотермии, особенно при введении гипертонических растворов [9,10].

Основные направления совершенствования профилактики и эпиднадзора за постинъекционными осложнениями заключаются в разработке стандартного определения случая, активном эпидемиологическом наблюдении, исключающем преднамеренное скрытие случаев, и в совершенствовании лабораторной диагностики.

Отказ от полипрагмазии, при наличии аналогов в другой препаративной форме, замена инъекционных лекарственных препаратов на пероральные

и неукоснительное соблюдение инструкций по применению инъекционных лекарственных средств и техники введения также будут способствовать снижению частоты ПИО.

Выводы

1. Распространенность постинъекционных осложнений в МО ХМАО – Югры за исследуемый период составила 0,10 на 100 тыс. посещений в поликлинике и 3,85 на 100 тыс. пролеченных в стационаре.
2. Группой риска возникновения ПИО были лица старших возрастных групп (46,0% всех осложнений), а местом риска – процедурные и пришивочные кабинеты.
3. Наиболее частой клинической формой ПИО были постинъекционные абсцессы (85,4%), с локализацией в ягодичной области (47,7%).

4. В этиологии ПИО на долю грамположительных микроорганизмов приходится 72,9%, наибольшую долю из которых составлял золотистый стафилококк (74,3%), в том числе MRSA.
5. Возникновение постинъекционных осложнений у 80,5% пациентов сопровождалось оперативным вмешательством, в том числе у 77,8% пациентов – в условиях стационара, со средним сроком госпитализации 9,7 дней.
6. Из предпосылок ПИО было отмечено назначение пациентам более 5 препаратов (6,0%) и несоблюдение инструкции по проведению инъекции (4,8%).
7. Проблемными вопросами эпиднадзора за ПИО являются отсутствие стандартного определения случая при большинстве нозологических форм, неполная регистрация, необходимость совершенствования лабораторных исследований.

Литература

1. Козлова И. И., Остапенко Н. А., Сисин Е. И. Постинъекционные осложнения в медицинских организациях, факторы риска и особенности эпидемиологического мониторинга. Вестник государственного медицинского университета. 2018;23:72–75.
2. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. 2011. Доступно на: <https://sudact.ru/law/natsionalnaia-konseptsiiia-profilaktiki-infektsii-sviazannyykh-s-okazaniem>.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с.
5. Чернова О.Э. Эпидемиология и профилактика постинъекционных осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 2006. Доступно по: <https://pandia.ru/text/78/130/6607.php>
6. Брико Н. И., Бикулова Д. Ш., Брусина Е. Б. и др. Эпидемиология и профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером. Методическое рекомендации, 2022. 51 с.
7. Акимкин В. Г., Тутельян А. В., Иогинина Е. П. и др. Информационный бюллетень об инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи. М.: ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2022. 55 с.
8. Колб Л. И. Причины, профилактика и лечение постинъекционных гнойных осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Минск, 2008. Доступно на: www.bsmu.by.
9. Бендерская Е.Ю. Влияние показателей объема, концентрации, вязкости, температурного режима, осмотической и кислотной активности растворов некоторых вакцин на их местную токсичность при подкожных инъекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Челябинск, 2009. 24 с. Доступно на: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004662487.pdf.
10. Иванова Л.Б. Влияние величины объема, осмотической активности и температуры растворов лекарственных средств на их постинъекционную локальную токсичность для подкожно-жировой клетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Уфа, 2009. 22 с. Доступно на: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004309520.pdf.
11. Куличенко Т.Б., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации. Вестник РАМН. 2016;71(3):214–223. doi: 10.15690/vrattm688.

References

1. National prevention is applied with the use of medical care. 2011. Available at: <https://sudact.ru/law/natsionalnaia-konseptsiiia-profilaktiki-infektsii-sviazannyykh-s-okazaniem>.
2. Kozlova II, Ostapenko NA, Sisin EI. Infection complications in medical organizations, risk factors and epidemiological monitoring. Bulletin of USMU. 2018;3:72–75.
3. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019. 254 p. (In Russ.).
4. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020. 299 p. (In Russ.).
5. Chernova OE. Epidemiology and prevention of post-injection complications [aforef]. M., 2006. Available at: <https://pandia.ru/text/78/130/6607.php>.
6. Brikko NI, Bikkulova DSh, Brusina EB. Epidemiology and prevention of catheter-associated bloodstream infections and care of the central venous catheter. Guidelines, 2022. 51 p.
7. Akimkin VG, Tutyelyan AV, Ioginina EP, et al. Information bulletin on healthcare-associated infections. M.: FBNU «Central Research Institute of Epidemiology» of Rosпотребnadzor, 2022. 55 p.
8. Kolb LI. Causes, prevention and treatment of post-injection purulent complications [aforef]. Minsk, 2008. Available at: www.bsmu.by.
9. Benderskaya EY. Influence of volume, concentration, viscosity, temperature regime, osmotic and acid activity of solutions of some vaccines on their local toxicity during subcutaneous injections [aforef]. Chelyabinsk, 2009. 24 p. Available at: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004662487.pdf.
10. Ivanova LB. Influence of volume, osmotic activity and temperature of drug solutions on their post-injection local toxicity for subcutaneous fat [aforef]. Ufa, 2009. 22 p. Available at: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004309520.pdf.
11. Kulichenko TV, Baybarina EN, Baranov AA et al. Pediatric Health Quality Assessment in Different Regions of Russian Federation. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(3):214–223. doi: 10.15690/vrattm688.

Об авторах

- Евгений Игоревич Сисин – к. м. н., доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; врач-эпидемиолог отдела обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре», г. Ханты-Мансийск, Россия. evg-sisin1@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5003-1110>.
- Алла Александровна Голубкова – д. м. н., профессор, в. н. с. лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. allagolubkova@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4812-2165>.
- Ирина Ивановна Козлова – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре», г. Ханты-Мансийск, Россия. epid_fgu3@xmao.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3345-1786>.
- Надежда Алексеевна Остапенко – заведующий отделом обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре», г. Ханты-Мансийск, Россия. ostapenko-na86@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5643-6765>.
- Роман Русланович Ахмалетдинов – БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, Россия. newahro@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1338-6588>.

Поступила: 27.05.23. Принята к печати: 15.01.24.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Evgeniy I. Sisin – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Infectious Diseases with the course of Epidemiology of the Khanty–Mansiysk State Medical Academy of the Khanty–Mansiysk autonomous okrug– Yugra; epidemiologist of the Department of epidemiological surveillance of the Center for hygiene and epidemiology in the Khanty–Mansiysk autonomous okrug – Yugra, Khanty–Mansiysk, Russia. evg-sisin1@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5003-1110>.
- Alla A. Golubkova – Dr. Sci. (Med.), Prof., leading researcher laboratory of infections related to medical care of the Central Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. allagolubkova@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4812-2165>.
- Irina I. Kozlova – chief physician of the state-funded healthcare institution Center for hygiene and epidemiology in the Khanty–Mansiysk autonomous okrug – Yugra, Khanty–Mansiysk, Russia. epid_fgu3@xmao.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3345-1786>.
- Nadezhda A. Ostapenko – head of the Department of epidemiological surveillance of the budgetary health institution Center for hygiene and epidemiology in the Khanty–Mansiysk autonomous okrug – Yugra, Khanty–Mansiysk, Russia. ostapenko-na86@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5643-6765>.
- Roman R. Ahmaledtinov – Khanty–Mansiysk State Medical Academy of the Khanty–Mansiysk autonomous okrug– Yugra, Khanty–Mansiysk, Russia. newahro@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1338-6588>.

Received: 27.05.23. Accepted:

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Территориальное распределение заболеваемости урогенитальным хламидиозом, гонореей и связанных с ними осложнений в Российской Федерации

А. А. Абрамов*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Резюме

Актуальность. Урогенитальный хламидиоз является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Хламидиоз часто протекает с минимальными проявлениями или бессимптомно. Несмотря на это, хламидиоз может являться одной из основных причин воспалительных заболеваний малого таза (ВЗОМТ), бесплодия и внематочной беременности у женщин, а также эпидидимита, орхита и бесплодия у мужчин. **Цель.** Изучить территориальные закономерности распределения заболеваемости урогенитальным хламидиозом, гонореей и ассоциированными с ними осложнениями в Российской Федерации с 2011 по 2019 гг. **Материалы и методы.** Проанализирована официальная статистика заболеваемости в Российской Федерации урогенитальным хламидиозом, гонореей, ВЗОМТ, женским и мужским бесплодием. Статистическую обработку, составление графиков, таблиц, диаграмм и анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Microsoft Excel 2010», «IBM SPSS Statistics 22». Карты создавались в программе ГИС «Аксиома».

Результаты и обсуждение. С 2011 г. по 2019 г. в Российской Федерации наблюдалось снижение уровня заболеваемости урогенитальным хламидиозом, гонореей и ВЗОМТ, однако наблюдался рост заболеваемости мужским и женским бесплодием. Распределение по территории было стабильным и характеризовалось наличием территорий с устойчиво низкой и высокой заболеваемостью. Между заболеваемостью урогенитальным хламидиозом, гонореей и их осложнениями была обнаружена корреляционная связь. Связь между гонореей и ВЗОМТ является более значимой, чем связь между хламидиозом и ВЗОМТ, возможно, из-за более высокого риска осложнений при гонорее, чем при хламидиозе. Однако не было выявлено связи между гонореей и бесплодием, вероятно, из-за того, что это осложнение проявляется с задержкой во времени, а также имеет многофакторные причины развития. **Заключение.** Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что заболеваемость урогенитальным хламидиозом и гонореей влияет на частоту формирования мужского и женского бесплодия. В связи с этим целесообразно внедрение в широкую практику скрининговых исследований сексуально активного населения репродуктивного возраста с использованием адекватных методов лабораторной диагностики с разработкой мер профилактики инфекций, передающихся половым путем, включая урогенитальный хламидиоз.

Ключевые слова: эпидемиология, инфекции, передающиеся половым путем, урогенитальный хламидиоз, гонорея, осложнения, воспалительные заболевания органов малого таза, женское бесплодие, мужское бесплодие
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Абрамов А. А. Территориальное распределение заболеваемости урогенитальным хламидиозом, гонореей и связанных с ними осложнений в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):25-35. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-25-35>

The Territorial Distribution of Incidence with Urogenital Chlamydia, Gonorrhea, and their Associated Complications in the Russian Federation

AA Abramov**

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

Abstract

Relevance. Urogenital chlamydia is one of the most common sexually transmitted infections. Chlamydia often presents with minimal or no symptoms. However, it can be a major cause of pelvic inflammatory disease (PID), infertility, and ectopic pregnancy in women, as well as epididymitis, orchitis, and infertility in men. **Aim.** To study the territorial patterns of incidence of urogenital chlamydia, gonorrhea, and their associated complications in the Russian Federation in 2011 to 2019. **Materials and methods.** Official

* Для переписки: Абрамов Алексей Алексеевич, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, 143395, Московская обл., г. Наро-Фоминск, деревня Алабино. +7 (977) 953-48-75, aleksey190699@bk.ru. © Абрамов А. А.

** For correspondence: Aleksei A. Abramov, postgraduate student at the Epidemiology and Evidence-Based Medicine Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (977) 953-48-75, aleksey190699@bk.ru. © Abramov AA.

statistics on the incidence of urogenital chlamydia, gonorrhea, PID, female and male infertility in the Russian Federation were analyzed. Statistical analysis, graphing, table creation, data visualization, and research results analysis were conducted using Microsoft Excel 2010 and IBM SPSS Statistics 22 software. GIS mapping was performed using the GIS «Axioma». **Results and discussion.** From 2011 to 2019, the Russian Federation observed a decrease in the incidence of urogenital chlamydia, gonorrhea, and PID, while there was an increase in the incidence of male and female infertility. The geographical distribution remained stable, with areas characterized by consistently low and high incidence rates. A correlation was found between the incidence of urogenital chlamydia, gonorrhea, and their complications. The association between gonorrhea and PID was found to be more significant than the association between chlamydia and PID, possibly due to the higher risk of complications associated with gonorrhea. However, no correlation was found between gonorrhea and infertility, possibly because this complication manifests with a time delay and has multifactorial causes. **Conclusions.** Based on the presented data, it can be concluded that the incidence of urogenital chlamydia and gonorrhea affects the frequency of male and female infertility. Therefore, the implementation of screening examinations for sexually active individuals of reproductive age using appropriate laboratory diagnostic methods, along with the development of preventive measures for sexually transmitted infections, including urogenital chlamydia, is justified and should be widely practiced.

Keywords: epidemiology, sexually transmitted infections, urogenital chlamydia, gonorrhea, complications, pelvic inflammatory diseases, female infertility, male infertility

No conflict of interest to declare.

For citation: Abramov AA. Territorial distribution of the incidence of urogenital chlamydia, gonorrhea and their complications in the Russian Federation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):25-35 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-25-35>.

Введение

Урогенитальный хламидиоз является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, вызываемой бактерией *Chlamydia trachomatis*. По оценкам ВОЗ, в 2020 г. в мире зафиксировано около 129 млн новых случаев заражения урогенитальным хламидиозом. При этом существует вероятность гиподиагностики, что может приводить к недооценке распространенности этой инфекции. Высокая заболеваемость урогенитальным хламидиозом подчеркивает важность эффективных методов профилактики и ранней диагностики этой инфекции, а также необходимость обеспечения доступа к соответствующему лечению.

Урогенитальная хламидийная инфекция часто протекает с минимальными клиническими проявлениями (выделения из половых органов и жжение при мочеиспускании), но, как правило, протекает бессимптомно. Несмотря на маловыраженные симптомы или их отсутствие, хламидиоз может являться одной из основных причин воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), бесплодия и внематочной беременности у женщин, а также эпидидимита, орхита и бесплодия у мужчин.

Наиболее частые заболевания урогенитального тракта у женщин – воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – воспалительные заболевания органов верхнего отдела женского репродуктивного тракта, включая: сальпингит, оофорит, эндометрит, параметрит, тубоовариальный абсцесс, пельвоперитонит и их сочетания [16].

Причиной ВЗОМТ могут быть различные инфекции. Представление о самом распространенным агенте ВЗОМТ менялось в последние 70 лет по мере того, как изменилась доступность точного

диагностического тестирования и распространенность патогенов. В 1950-х гг. ВЗОМТ были связаны с *Mycobacterium tuberculosis* и *N. gonorrhoeae*, а уже в 1980-х гг. большинство случаев были отнесены к гонококковой инфекции, а чувствительные и специфичные диагностические тесты для *C. trachomatis* еще не были доступны в рутинной практике [7]. Самыми частыми инфекционными агентами ВЗОМТ на сегодняшний день являются *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, которые вызывают от 33% до 69% всех случаев ВЗОМТ [7–9]. Прежде *N. gonorrhoeae* была наиболее часто выделяемым патогеном, вызывающим ВЗОМТ, в настоящее время чаще вызывает тяжелые симптомы, чем другие патогены. При этом в последние десятилетия распространенность гонококковой инфекции значительно снизилась, вследствие чего ее роль в распространённости ВЗОМТ уменьшилась (12,5–20% всех случаев ВЗОМТ) [8–11]. В связи с высокой распространенностью урогенитальный хламидиоз является одной из самых значимых причин ВЗОМТ (44–50%) [3,9,12].

В структуре гинекологической патологии ВЗОМТ занимают основное место – 60%, примерно 65% больных ВЗОМТ проходят лечение амбулаторно и 30% – в стационаре [4,13]. В РФ в 2011 г. было зарегистрировано около 2 млн впервые диагностированных случаев воспалительных болезней женских тазовых органов [14]. Эта патология чаще всего встречается у женщин в возрасте от 15 до 25 лет [15]. Прямые медицинские расходы, связанные с ВЗОМТ и их последствиями, в 1998 г. составили 1,88 млрд долларов США [8]. В России женщины с ВЗОМТ составляют от 17,8% до 28% от общего числа пациенток экстренных отделений гинекологических стационаров, что приводит к значительным финансовым вложениям, направленным

на диагностику и лечение этих заболеваний, которые составляют 50–60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [16].

Особенностью ВЗОМТ, вызванных *C. trachomatis*, является образование рубцов и спаек в маточных трубах, что ведет к увеличению риска развития внематочной беременности и трубного бесплодия. Примерно у 15% женщин с ВЗОМТ развивается трубное бесплодие, чем больше перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, тем выше риск [17,18].

Во всем мире 9% женщин репродуктивного возраста, в том числе почти 1,5 млн женщин в США, являются бесплодными [19]. Трубное бесплодие составляет 20–33% женского бесплодия во всем мире [4,20]. В экономически развитых странах, в частности в США, трубное бесплодие составляет 30% от всех случаев бесплодия [21], в развивающихся странах – более 85% [20].

Инфекции, передаваемые половым путем, являются одним из ведущих факторов в развитии бесплодия у мужчин. Кроме того, у большинства бесплодных мужчин обнаруживается *C. trachomatis* (59,3%) [22].

Цель – изучить территориальные закономерности распространения заболеваемости урогенитальным хламидиозом, гонореей и ассоциированными с ними осложнениями в Российской Федерации с 2011 по 2019 гг.

Материалы и методы

В работе анализировались данные статистических форм отчетности № 9 «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесоткой» и № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, грибковыми кожными заболеваниями и чесоткой», а также ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (<https://last.mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika>). В качестве основной причины нарушения репродуктивной функции женщин и мужчин рассматривалась заболеваемость сальпингитом и оофоритом (ВЗОМТ). Показатель заболеваемости женским бесплодием рассчитывался на 100 тыс. женского населения репродуктивного возраста (18–49 лет). Не известно в полной мере влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость и учет инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). В связи с этим, чтобы обеспечить достоверность результатов, исследуемый период не включал 2020 г. и 2021 г.

Для выявления многолетней тенденции проводилось выравнивание кривой заболеваемости с использованием уравнения линейной регрессии. Выраженность тенденции оценивалась по среднегодовому темпу прироста (Тпр.) как отношение коэффициента регрессии к среднемноголетнему показателю заболеваемости. Доверительный

интервал с уровнем значимости 95% (ДИ 95%) к показателям заболеваемости находились как $\pm 1,96$ стандартной ошибки показателя (метод Вальда).

Для изучения особенностей территориального распределения заболеваемости хламидиозом использовалось разделение данных о годовой заболеваемости в субъектах Федерации на квартили. Заболеваемость 1 квартиля классифицировалась как низкая, 2 квартиля – ниже средней, 3 квартиля – выше средней и 4 квартиля как высокая. Затем для каждой территории подсчитывалось, сколько лет она оказывалась в одном из четырех квартилей и среднее значение квартиля. Территории, заболеваемость на которых попадала в 4 квартиль не менее 7 раз и при этом ни разу не оказывалась в 1 квартile, классифицировались как территории с устойчиво высокой заболеваемостью. Территории, заболеваемость на которых ни разу не оказывалась в 4 квартile и не менее 7 раз попадала в 1 квартиль, классифицировались как территории с устойчиво низкой заболеваемостью. Остальные территории делились на две группы – с преобладанием низкой заболеваемости (чаще встречаются 1 и 2 квартиль) и преобладанием высокой заболеваемости (чаще встречаются 3 и 4 квартиль).

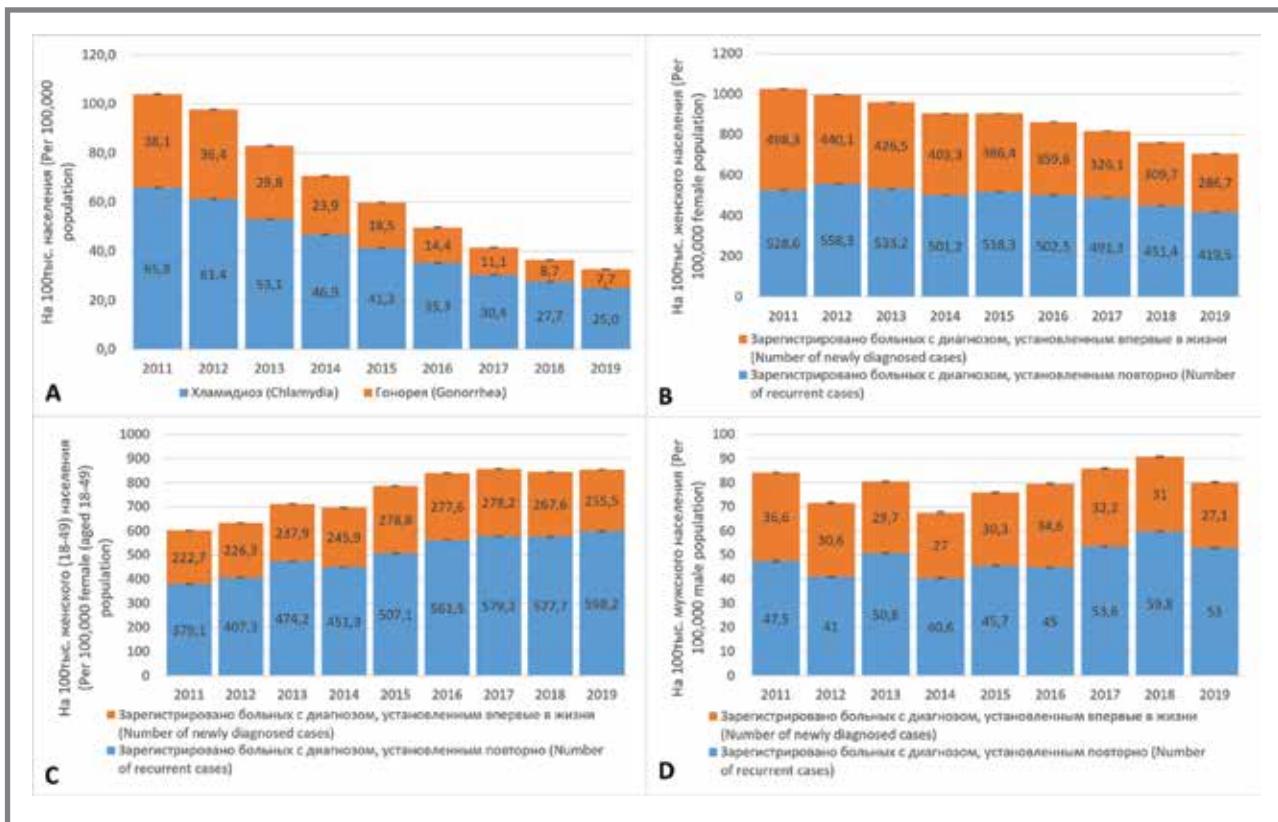
Взаимосвязь между показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Пирсона. Статистическую обработку, составление графиков, таблиц, диаграмм и анализ результатов исследования проводили с использованием программ «Microsoft Excel 2010» и «IBM SPSS Statistics 22», карты создавались в программе ГИС «Аксиома».

Результаты

Полученные данные свидетельствуют о тенденции снижения заболеваемости урогенитальным хламидиозом (рис. 1 А) в рассматриваемый период как в Российской Федерации в целом, так и в ее отдельных регионах. Так, среднегодовой темп снижения заболеваемости в Российской Федерации в целом составил -12,4%, а в федеральных округах: Центральном – -13,5%, Северо-Западном – -8,7%, Южном – -13,9%, Северо-Кавказском – -9,3%, Приволжском – -13,8%, Уральском – -12,7%, Сибирском – -11,8%, Дальневосточном – -10,8%. Однако анализ показал, что в некоторых субъектах Российской Федерации были обнаружены различные тенденции заболеваемости урогенитальным хламидиозом в 2011 г. по 2019 г. Так, в Тульской области, Чувашской Республике, Республике Алтай, Чукотском автономном округе наблюдался рост заболеваемости и Т пр. составил 2,7%, 0,46%, 19,7%, 4,9% соответственно.

За рассматриваемый период зарегистрировано снижение заболеваемости гонореей во всех регионах и в Российской Федерации в целом (рис. 1 А). Среднегодовой темп снижения составил -20% в РФ

Рисунок 1. Заболеваемость в Российской Федерации с 2011 г. по 2019 г.: урогенитальным хламидиозом и гонореей (А), ВЗОМТ (Б), женским бесплодием (С), мужским бесплодием (Д)
Figure 1. Incidence in the Russian Federation in 2011 to 2019: urogenital chlamydia and gonorrhea (A), pelvic inflammatory disease (B), female infertility (C), male infertility (D)



и в федеральных округах: Центральном – -21,4%; Северо-Западном – -20,2%, Южном – -20,1%, Северо-Кавказском – -12,9%, Приволжском – -21,7%, Уральском – -21,7%, Сибирском – -21,2%, Дальневосточном – -12,9%.

За изученный период уровень заболеваемости ВЗОМТ (рис. 1 Б) равномерно снижался, признаков цикличности не обнаружено. Наблюдалось снижение регистрации впервые установленных случаев ВЗОМТ и в целом с 2011 г. по 2019 г., Т пр. составил -6,4% и -4,38% соответственно. Несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости, в некоторых регионах наблюдался ее рост. Так, рост наблюдался в Северо-Кавказском федеральном округе (Т пр.= 1,66%), а также в Тверской области, Ростовской области, Республике Дагестан, Кабардино-Балкарская Республике, Т пр.= 2,7%; 1,4%; 4,6%; 1,9% соответственно.

Заболеваемость женским бесплодием в Российской Федерации в 2011– 2019 гг. показана на рисунке 1В и характеризуется тенденцией к росту с 602 до 854 на 100 тыс. женщин детородного возраста (Т пр.= 4,56%), признаков цикличности не обнаружено. Выросло число зарегистрированных больных с впервые установленным диагнозом (с 222,7 до 255,5 на 100 тыс. женщин детородного возраста, Т пр. = 2,4%). В 26 (31,6%) субъектах РФ не отмечено увеличения случаев бесплодия. Самый высокий среднегодовой

темп снижения наблюдался в Липецкой области, Карачаево-Черкесской Республике, Орловской области, Республике Ингушетия (Т пр.= -18,6%; -17,6%; -8,6%; -7,7% соответственно).

Заболеваемость мужским бесплодием (рис. 1Г) имеет тенденцию к незначительному росту в 2011–2019 гг. в большинстве федеральных округов и в Российской Федерации в целом (Т пр. = 1,34%). При этом отмечено снижение числа первично установленного диагноза «Бесплодие» среди мужчин (Т пр.= -1,3%). Рост заболеваемости в течение рассматриваемого периода был неравномерным, цикличность не обнаружена. В 36 (42,3%) субъектах РФ отмечалось снижение заболеваемости. Наибольшее снижение зарегистрировано в Калининградской области, Волгоградской области, Ямало-Ненецком автономном округе, Орловской области, (Т пр.= -46,7%; -41,0%; -39,0%; -38,3%; соответственно). В 4 федеральных округах снижение заболеваемости было менее выраженным (Дальневосточный ФО, Южный ФО, Северо-Западный ФО, Сибирский ФО, Т пр.= -14,2%; -10,2%; -7,3%; -6,1% соответственно).

При анализе распределения среднемноголетней заболеваемости по округам была выявлена следующая закономерность (табл. 1.), так, Северо-Кавказский федеральный округ является лидером по заболеваемости ВЗОМТ (1451,7 на 100 тыс. населения, 1 место), женским (1405,6 на 100 тыс.

Таблица 1. Распределение среднемноголетнего показателя заболеваемости по федеральным округам Российской Федерации (2011–2019 гг.)

Table 1. Distribution of average annual incidence rates by federal districts of the Russian Federation (2011–2019)

Заболеваемость Incedence	ЦФО Central FD	СЗФО North- western FD	ЮФО Southerns DF	СКФО North Caucasian FD	ПФО Volga FD	УФО Ural FD	СФО Siberian FD	ДФО Far Eastern FD
Гонореей всего населения Total gonorrhea cases	10,2 (ДИ 95% 9,9-10,5)	19,6 (ДИ 95% 18,8-20,3)	12,9 (ДИ 95% 12,4-13,5)	17,1 (ДИ 95% 16,3-18)	22,8 (ДИ 95% 22,3-23,4)	26,2 (ДИ 95% 25,3-27,1)	35,1 (ДИ 95% 34,2-35,9)	50,2 (ДИ 95% 48,5-51,9)
Ранг Rank	8	5	7	6	4	3	2	1
Гонореей женского населения Female gonorrhea cases	3,6 (ДИ 95% 3,3-3,9)	8,1 (ДИ 95% 7,5-8,8)	5,3 (ДИ 95% 4,8-5,8)	11,5 (ДИ 95% 10,5-12,4)	10,3 (ДИ 95% 9,8-10,8)	10,1 (ДИ 95% 9,3-10,9)	15 (ДИ 95% 14,2-15,8)	19,7 (ДИ 95% 18,2-21,2)
Ранг Rank	8	6	7	3	4	5	2	1
Гонореей мужского населения Male gonorrhea cases	18 (ДИ 95% 17,4-18,6)	33 (ДИ 95% 31,5-34,4)	21,8 (ДИ 95% 20,7-22,9)	23,5 (ДИ 95% 22-24,9)	37,5 (ДИ 95% 36,5-38,5)	44,6 (ДИ 95% 42,9-46,3)	58,2 (ДИ 95% 56,6-59,8)	83,3 (ДИ 95% 80,1-86,5)
Ранг Rank	8	5	7	6	4	3	2	1
Хламидиозом всего населения Total chlamydia cases	31,6 (ДИ 95% 31,1-32,2)	59,1 (ДИ 95% 57,8-60,3)	33,3 (ДИ 95% 32,4-34,3)	25,2 (ДИ 95% 24,2-26,2)	53,2 (ДИ 95% 52,4-54,1)	47,2 (ДИ 95% 46-48,4)	40,5 (ДИ 95% 39,6-41,4)	75,1 (ДИ 95% 73-77,2)
Ранг Rank	7	2	6	8	3	4	5	1
Хламидиозом женского населения Female chlamydia cases	3,6 (ДИ 95% 3,3-3,9)	8,1 (ДИ 95% 7,5-8,8)	5,3 (ДИ 95% 4,8-5,8)	11,5 (ДИ 95% 10,5-12,4)	10,3 (ДИ 95% 9,8-10,8)	10,1 (ДИ 95% 9,3-10,9)	15 (ДИ 95% 14,2-15,8)	19,7 (ДИ 95% 18,2-21,2)
Ранг Rank	8	6	7	3	4	5	2	1
Хламидиозом мужского населения Male chlamydia cases	29,3 (ДИ 95% 28,5-30,1)	54,5 (ДИ 95% 52,7-56,3)	27,9 (ДИ 95% 26,7-29,2)	23,7 (ДИ 95% 22,3-25,1)	41,7 (ДИ 95% 40,6-42,8)	46 (ДИ 95% 44,2-47,7)	38,4 (ДИ 95% 37,1-39,7)	65,8 (ДИ 95% 62,9-68,6)
Ранг Rank	8	5	7	6	4	3	2	1
ВЗОМТ всего случаев Total cases of PID	670,6 (ДИ 95% 667,1-674,1)	598,3 (ДИ 95% 592,7-603,8)	1038,2 (ДИ 95% 1031,2-1045,2)	1451,8 (ДИ 95% 1441,4-1462,1)	997,6 (ДИ 95% 992,8-1002,5)	712,5 (ДИ 95% 706-718,9)	1042,5 (ДИ 95% 1036,3-1048,8)	900,5 (ДИ 95% 890,6-910,5)
Ранг Rank	7	8	3	1	4	6	2	5
ВЗОМТ, выявленные впервые в жизни Newly diagnosed cases of PID	312,5 (ДИ 95% 310,1-315)	290,9 (ДИ 95% 287-294,9)	461,6 (ДИ 95% 456,8-466,4)	648,2 (ДИ 95% 641,1-655,4)	426 (ДИ 95% 422,7-429,3)	326,2 (ДИ 95% 321,7-330,7)	480,2 (ДИ 95% 475,8-484,6)	393,3 (ДИ 95% 386,5-400)
Ранг Rank	7	8	3	1	4	6	2	5
Женского бесплодия всего случаев Total cases of female infertility	547,3 (ДИ 95% 542,5-552,1)	679,7 (ДИ 95% 670,7-688,7)	506,1 (ДИ 95% 498,6-513,6)	1405,6 (ДИ 95% 1390,6-1420,6)	797,3 (ДИ 95% 790,6-804)	1108,8 (ДИ 95% 1096,7-1121)	834 (ДИ 95% 825,5-842,5)	643 (ДИ 95% 630,4-655,6)
Ранг Rank	7	5	8	1	4	2	3	6
Женского бесплодия выявленные впервые в жизни Newly diagnosed cases of female infertility	177,9 (ДИ 95% 175,2-180,7)	244,1 (ДИ 95% 238,7-249,5)	204,8 (ДИ 95% 200-209,6)	373,9 (ДИ 95% 366,2-381,7)	267,6 (ДИ 95% 263,7-271,5)	381,7 (ДИ 95% 374,6-388,8)	304,7 (ДИ 95% 299,5-309,8)	204,6 (ДИ 95% 197,4-211,7)
Ранг Rank	8	5	6	2	4	1	3	7

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

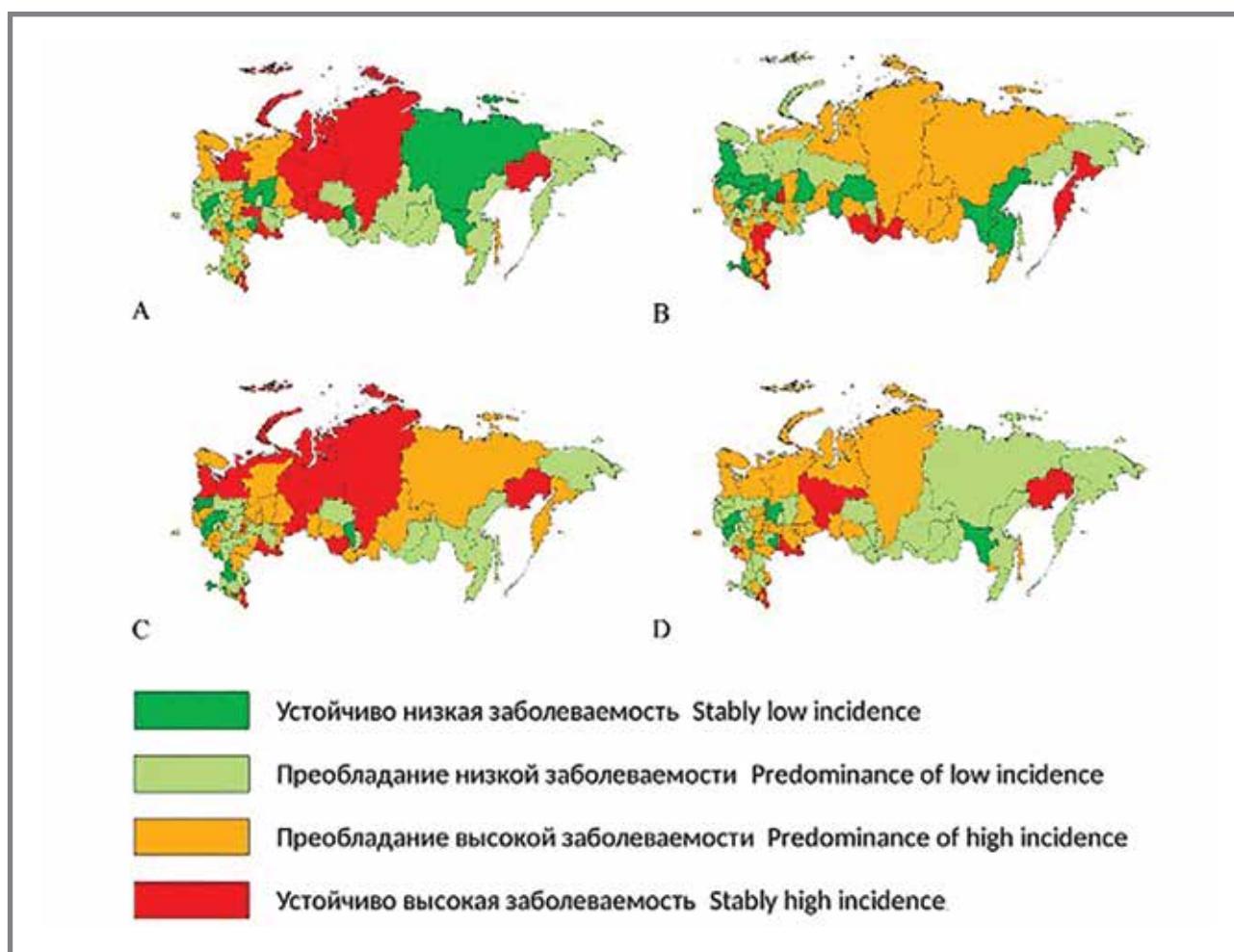
Заболеваемость Incedence	ЦФО Central FD	СЗФО North- western FD	ЮФО Southern FD	СКФО North Caucasian FD	ПФО Volga FD	УФО Ural FD	СФО Siberian FD	ДФО Far Eastern FD
Мужского бесплодия всего случаев Total cases of male infertility	49,1 (ДИ 95% 48-50,3)	77,2 (ДИ 95% 74,8-79,7)	38,4 (ДИ 95% 36,8-40,1)	194,4 (ДИ 95% 189,7-199,2)	86,6 (ДИ 95% 84,8-88,3)	179,6 (ДИ 95% 175,7-183,6)	63 (ДИ 95% 61,1-64,9)	41,3 (ДИ 95% 38,8-43,9)
Ранг Rank	6	4	8	1	3	2	5	7
Мужского бесплодия выявленные впервые в жизни Newly diagnosed cases of male infertility	18,7 (ДИ 95% 18-19,4)	30,6 (ДИ 95% 29,1-32,2)	14,5 (ДИ 95% 13,5-15,5)	59,4 (ДИ 95% 56,8-62,1)	35,1 (ДИ 95% 33,9-36,2)	80,6 (ДИ 95% 78-83,3)	25,4 (ДИ 95% 24,2-26,6)	14,2 (ДИ 95% 12,8-15,7)
Ранг Rank	6	4	7	2	3	1	5	8

женщин детородного возраста, 1-е место) и мужским (194,4 на 100 тыс. взрослых мужчин, 1-е место) бесплодием, но в то же время имеет самую

низкую заболеваемость урогенитальным хламидиозом (25,1 на 100 тыс. населения, 8 место) и гонореей (17,1 на 100 тыс. населения, 6 место).

Рисунок 2. Территориальное распределение заболеваний по квартилям (2011–2019 гг.): урогенитальный хламидиоз (А), ВЗОМТ (В), женское бесплодие (С), мужское бесплодие (Д)

Figure 2. Spatial distribution of diseases by quartiles (2011–2019): urogenital chlamydia (A), pelvic inflammatory disease (B), female infertility (C), male infertility (D)



Центральный федеральный округ занимал последнее или предпоследнее место по всем изучаемым заболеваниям. Несмотря на то, что Северо-Западный федеральный округ имел высокий среднегодовой показатель заболеваемости урогенитальным хламидиозом (59,0 на 100 тыс. населения, 2-е место), этот регион характеризовался относительно низкими среднемноголетним показателем ВЗОМТ (598,2 на 100 тыс. населения, 8-е место), мужского (77,2 на 100 тыс. взрослого мужского населения, 4-е место) и женского (679,7 на 100 тыс. женщин детородного возраста, 5-е место) бесплодия. Уральский федеральный округ показал высокий среднегодовой показатель заболеваемости урогенитальным хламидиозом (47,2 на 100 тыс. населения, 4-е место) и гонореей (26,2 на 100 тыс. населения, 3-е место), а также мужским (179,6 на 100 тыс. взрослого мужского населения, 2-е место) и женским (1108,8 на 100 тыс. женщин детородного возраста, 2-е место) бесплодием в период исследования. Тем не менее, показатель ВЗОМТ (712,5 на 100 тыс. населения, 6-е место) в этом федеральном округе был одним из самых низких. По всем изученным заболеваниям остальные федеральные округа имели средние среднегодовые показатели заболеваемости.

Для изучения особенностей территориально-распределения урогенитального хламидиоза,

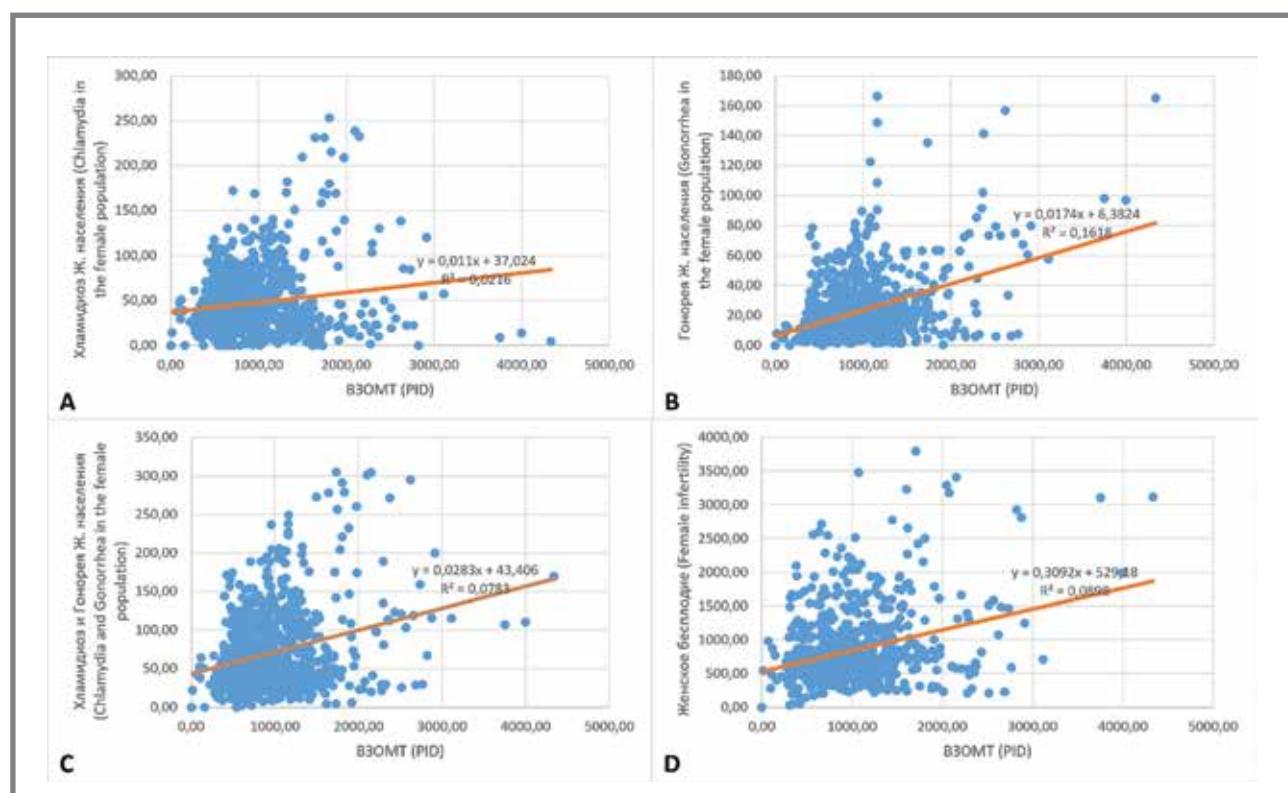
ВЗОМТ, женского и мужского бесплодия были использованы данные, разбитые на квартили, годовой заболеваемости в различных регионах Российской Федерации. На основе анализа данных был сделан вывод, что распределение заболеваемости по территориям достаточно устойчиво и меняется несущественно со временем. Обычно наблюдается перемещение между близлежащими квартилями, исключение – распределение заболеваемости мужским бесплодием по квартилям, наблюдаются резкие переходы с низкого уровня заболеваемости на высокий и наоборот.

Анализ территориального распределения по субъектам Российской Федерации (рис. 3 А) показал, что устойчиво низкую заболеваемость хламидиозом в рассматриваемый период имели 9 (10,6%) субъектов: Смоленская область, Тамбовская область, Тверская область, Пермский край, Кировская область, Самарская область, Республика Саха (Якутия), Амурская область, Кемеровская область.

Устойчиво высокая заболеваемость в 2011–2019 гг. регистрировалась в 15 (17,6%) субъектах Российской Федерации: Архангельской области, Республике Ингушетия, Республике Татарстан, Ямало-Ненецком автономном округе, Новосибирской и Курской областях, Республике

Рисунок 3. Корреляция между заболеваемостью (на 100 тыс. населения) женщин урогенитальным хламидиозом, гонореей, бесплодием и ВЗОМТ: между урогенитальным хламидиозом и ВЗОМТ (А), между гонореей и ВЗОМТ (В), между суммарной заболеваемостью хламидиозом, и гонореей, и ВЗОМТ (С), между ВЗОМТ и женским бесплодием (Д)

Figure 3. Correlation between incidence per 100,000 population of urogenital chlamydia, gonorrhea, infertility, and pelvic inflammatory disease in women: between urogenital chlamydia and pelvic inflammatory disease (A), between gonorrhea and pelvic inflammatory disease (B), between chlamydia, gonorrhea, and pelvic inflammatory disease (C), between pelvic inflammatory disease and female infertility (D)



Северная Осетия – Алания, Чувашской Республике, Республике Дагестан, Оренбургской области, Тюменской области, Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, Красноярском крае, Омской и Магаданской областях.

Из числа остальных 61 субъектов Федерации 40 (47,1%) были отнесены к территориям с преобладанием низкой заболеваемости (чаще встречаются 1 и 2 квартиль), а 21 (24,7%) – к территориям с преобладанием высокой заболеваемости (чаще встречаются 3 и 4 квартиль).

Проведенный анализ географического распределения заболеваемости ВЗОМТ в различных регионах Российской Федерации в 2011–2019 гг. выявил, что 18 субъектов (21,2%) характеризовались устойчиво низким уровнем заболеваемости: Костромская и Ярославская области, Москва, Республика Карелия, Ленинградская область, Санкт-Петербург, г. Севастополь, Кировская, Свердловская, Омская области, Хабаровский край, Амурская, Вологодская, Томская, Московская области, Республика Крым, Краснодарский край. Устойчиво высокая заболеваемость регистрировалась в 13 (15,3%) субъектах РФ: Алтайском крае, Саратовской области, Республике Алтай, Орловской, Астраханской, Волгоградской областях, Республике Дагестан, Кабардино-Балкарской Республике, Удмуртской Республике, Чувашской Республике, Республике Тыва, Республике Хакасия, Камчатском крае. Остальные субъекты (54) были разделены на территории с преобладанием низкой заболеваемости – 23 (27,1%) субъекта и на территории с преобладанием высокой заболеваемости – 31 (36,5%) субъекта РФ.

Территориальное распределение заболеваемости женским бесплодием в различных регионах Российской Федерации представлено следующим образом: в 11 (12,9%) субъектах зарегистрировалась устойчиво низкая заболеваемость (Белгородская, Ростовская, Тверская, Ярославская области, Кабардино-Балкарская Республика, Смоленская область, Москва, Ленинградская область, Республика Адыгея, Республика Крым, Кемеровская область). Устойчиво высокая заболеваемость регистрировалась в 13 (15,3%) субъектах РФ: Оренбургской области, Ямало-Ненецком автономном округе, Красноярском крае, Архангельской и Курганской областях, Республике Карелия, Республике Дагестан, Чувашской Республике, Тюменской области, Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, Алтайском крае, Магаданской области. Остальные субъекты (61) были разделены на территории с преобладанием низкой заболеваемости – 29 (34,1%) субъектов, и на территории с преобладанием высокой заболеваемости – 32 (37,6%) субъекта РФ.

Анализ распределения заболеваемости мужским бесплодием по регионам Российской Федерации показал, что устойчиво низкая заболеваемость регистрировалась в 6 (7,06%) субъектах:

Тамбовской, Кировской, Амурской, Смоленской, Тверской, Самарской областях. Устойчиво высокая заболеваемость регистрировалась в 7 (8,24%) субъектах РФ: Республике Северная Осетия – Алания, Курской области, Республике Дагестан, Оренбургской и Тюменской областях, Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, Магаданской области. Остальные субъекты (72) были разделены на территории с преобладанием низкой заболеваемости – 39 (45,9%) субъектов и на территории с преобладанием высокой заболеваемости – 33 (38,8%) субъекта РФ.

Было обнаружено, что между показателями заболеваемости большинства изучаемых заболеваний наблюдалась корреляционная связь (табл. 2). Коэффициент корреляции для урогенитального хламидиоза и ВЗОМТ – 0,147 ($p < 0,001$); гонореи и ВЗОМТ – 0,402 ($p < 0,001$); урогенитального хламидиоза и женского бесплодия – -0,069 ($p = 0,057$); урогенитального хламидиоза и мужского бесплодия – 0,07 ($p = 0,045$); ВЗОМТ и женского бесплодия – 0,3 ($p < 0,001$).

Обсуждение

С 2011 г. по 2019 г. в Российской Федерации заболеваемость урогенитальным хламидиозом снижалась, однако в отдельных субъектах она была на высоком уровне по сравнению со среднероссийским и даже отмечался рост. Лидировали по заболеваемости хламидиозом Дальневосточный, Северо-Западный и Приволжский федеральные округа. В течение наблюдавшегося периода заболеваемость гонореей уменьшалась как в Российской Федерации в целом, так и во всех федеральных округах.

Динамика заболеваемости ВЗОМТ имела схожую с хламидиозом тенденцию к снижению. Уровень регистрируемых случаев ВЗОМТ падал в абсолютном большинстве федеральных округов. Более высокий среднемноголетний показатель заболеваемости ВЗОМТ отмечен в Северо-Кавказском, Сибирском и Южном федеральных округах на фоне невысокой заболеваемости хламидийной инфекцией.

Несмотря на равномерное и непрерывное снижение заболеваемости урогенитальным хламидиозом, гонореей и воспалительными заболеваниями органов малого таза, заболеваемость женским бесплодием в 2011–2019 гг. в РФ имела тенденцию к росту, особенно он был выражен, в Северо-Кавказском и Уральском федеральных округах.

Заболеваемость мужским бесплодием была на порядок ниже женского и характеризовалась незначительным ростом ($T \text{ пр.} = -1,34\%$), несмотря на небольшое снижение первичных случаев ($T \text{ пр.} = -1,3\%$). Первое место по заболеваемости занимали Северо-Кавказский и Уральский ФО. Тенденции к снижению наблюдались в трех федеральных округах – Южном, Сибирском, Дальневосточном.

Северо-Кавказский федеральный округ имеет наиболее высокий среднемноголетний уровень

Таблица 2. Корреляция Пирсона между заболеваемостью инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и их осложнениями
Table 2. Pearson correlation between incidence of sexually transmitted infections (STIs) and their complications

Женская заболеваемость Female incidence		ВЗОМТ PID	ВЗОМТ, выявленные впервые Newly diagnosed cases of PID	Женское бесплодие Female infertility	Женское бесплодие, выявленное впервые Female infertility newly diagnosed
Заболеваемость урогенитальным хламидиозом женского населения Incidence of urogenital chlamydia in the female population	Корреляция Correlation	0,147**	0,133**	-0,069	-0,065
Заболеваемость гонореей женского населения Incidence of gonorrhea in the female population	Корреляция Correlation	0,402**	0,379**	0,093*	0,084*
Заболеваемость гонореей и хламидиозом женского населения Incidence of gonorrhea and chlamydia in the female population	Корреляция Correlation	0,280**	0,259**	-0,011	-0,012
ВЗОМТ PID	Корреляция Correlation	-	-	0,300**	0,130**
ВЗОМТ, выявленные впервые Newly diagnosed cases of PID	Корреляция Correlation	-	-	0,243**	0,163**
Мужская заболеваемость Male incidence		Мужское бесплодие Male infertility		Мужское бесплодие, выявленное впервые в жизни Male infertility newly diagnosed	
Заболеваемость гонореей мужского населения Incidence of gonorrhea in the male population	Корреляция Correlation	0,041		0,060	
Заболеваемость урогенитальным хламидиозом мужского населения Incidence of urogenital chlamydia in the male population	Корреляция Correlation	0,073*		0,100**	

Примечание: *корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя), ** корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Note: *correlation is significant at the 0.05 level (two-tailed), **correlation is significant at the 0.01 level (two-tailed).

заболеваемости ВЗОМТ, мужским и женским бесплодием и при этом самую низкую заболеваемость урогенитальным хламидиозом и гонореей. Это может указывать на несовершенство диагностики инфекционных заболеваний урогенитального тракта и/или наличие других факторов, которые приводят к недостаточной выявляемости заболеваний, что ведет к переходу их в хроническую форму и к тяжелым осложнениям.

Распределение рассматриваемых инфекций по территориям страны в исследуемый период было стабильным. Территории с устойчиво низким уровнем заболеваемости в основном находились в южных и юго-западных регионах страны, с устойчиво высоким – в восточной части страны. Эти различия в заболеваемости могут быть связаны как с объективными факторами, так и с особенностями учета заболеваемости.

Была выявлена корреляционная связь между заболеваемостью урогенитальным хламидиозом, гонореей и их осложнениями, такими как

воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), мужское и женское бесплодие. Интересно отметить, что связь между гонореей и ВЗОМТ оказалась более выраженной, чем между хламидиозом и ВЗОМТ. Возможно, это обусловлено тем, что *N. gonorrhoeae* чаще вызывает тяжелые симптомы по сравнению с другими патогенами [8–11], и в результате больные чаще обращаются за медицинской помощью. Однако не было выявлено связи между гонореей и заболеваемостью бесплодием, возможно, из-за того, что действие *N. gonorrhoeae* проявляется с задержкой во времени. Инфекционные заболевания урогенитального тракта не являются единственными факторами развития бесплодия и могут также зависеть от различных медико-социальных факторов, многие из которых способно длительное время находиться в латентной форме. Также возможно допустить несовершенство диагностики хламидийной инфекции и гонореи в отдельных регионах.

Заключение

По данным официальной статистики, в Российской Федерации эпидемическая ситуация по хламидиозу, гонорее и воспалительным заболеваниям органов малого таза с 2011 г. по 2019 г. улучшается – заболеваемость равномерно снижается с каждым годом. Но в то же время заболеваемость мужским и женским бесплодием равномерно растет. Различия в среднемноголетних показателях заболеваемости позволяют допустить несовершенство регистрации случаев хламидийной инфекции и гонореи.

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что заболеваемость урогенитальным хламидиозом и гонореей является одним из важных факторов, которые способствуют развитию состояний, приводящих к ВЗОМТ, женскому

и мужскому бесплодию. Это связано с тем, что хламидиоз и гонорея при несвоевременных диагностике и лечении приводят к воспалительным заболеваниям мочеполовой системы и, как следствие, к трубной беременности и другим заболеваниям, которые могут вызвать нарушение репродуктивной функции.

Следовательно, для предотвращения роста заболеваемости, которая отрицательно сказывается на репродуктивном здоровье населения и улучшении демографической ситуации в Российской Федерации, необходимо в диагностике и профилактике инфекций, передаваемых половым путем, включая урогенитальный хламидиоз, учитывать необходимость проведения скрининговых исследований сексуально активного населения репродуктивного возраста.

Литература

1. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr. rr7004a1
2. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2018 Vol. 29, N2. P. 108-114.
3. Ross J, Cole M, Evans C, et al. United Kingdom national guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2019 interim update) United Kingdom: British association for sexual health and HIV BASHH; 2019. URL: Guidelines for the Management of Pelvic Infection and Perihepatitis (bashh.org) (дата обращения 25.04.2024)
4. Адамян, Л. В., Андреева, Е. Н., Артымук, Н. В. и др. Воспалительные болезни женских тазовых органов: Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. 2021 C.46.
5. Скворцов, В. В., Скворцова, Е. М., Бангаров, Р. Ю., Матвеев, Н. Д. Современные представления о диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. Лечебный врач. 2022 №. 5-6. С.9-13.
6. Munro, K. Gharaibeh, A. Nagabushanam, S. Martin, C. Diagnosis and management of tubo-ovarian abscesses. The Obstetrician & Gynaecologist. 2018 N20. P. 11-9.
7. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, et al. Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. J Infect Dis. 2021 Vol. 224, N12 Suppl 2. P.S29-S35.
8. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am. 2013 Vol. 27, N4. P. 793-809.
9. Heinonen PK, Miettinen A. Laparoscopic study on the microbiology and severity of acute pelvic inflammatory disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994 Vol. 57, N2. P. 85-89.
10. Short VL, Totten PA, Ness RB, et al. Clinical presentation of *Mycoplasma genitalium* Infection versus *Neisseria gonorrhoeae* infection among women with pelvic inflammatory disease. Clin Infect Dis. 2009 Vol. 48, N1 P. 41-47.
11. Moore MS, Golden MR, Scholes D, Kerani RP. Assessing Trends in Chlamydia Positivity and Gonorrhoea Incidence and Their Associations With the Incidence of Pelvic Inflammatory Disease and Ectopic Pregnancy in Washington State, 1988-2010. Sex Transm Dis. 2016 Vol. 43, N1. P. 2-8.
12. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. J Infect Dis. 2010 Vol. 201, N. Suppl 2. P. S134-55.
13. Бебнева Т. Н., Дамирова К. Ф. Воспалительные заболевания органов малого таза. Гинекология. 2019 Т. 21, №. 5. С.39-44.
14. Герасимова, Н. А., Евстигнеева, Н. П., Малишевская, Н. П. и др. Заболеваемость гонококковой инфекцией, воспалительными заболеваниями органов малого таза и бесплодием в Российской Федерации и Уральском федеральном О. Лечебный врач. 2019 №. 4. С. 63-67.
15. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic Inflammatory Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 13, 2023.
16. Штак А. Ф., Баулина Н. В., Володина М. Ю. Динамика оказания стационарной медицинской помощи пациенткам с сальпингоофоритом в Пензенской области в 2015-2016 гг. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018 №. 3 (47). С. 104-114.
17. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. BMJ Clin Evid. 2013 Vol. 2013, N1606.
18. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. Venereology, Official Publication of the National Venereology Council of Australia. 1995 Vol.8, N4. P. 219-222.
19. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. Am J Obstet Gynecol. 2017 Vol. 216, N1 P. 1-9.
20. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015 Vol. 21, N4. P. 411-426.
21. Toomey KE, Collins JL, Lehnher JR, et al. 2006 assisted reproductive technology success rates: national summary and fertility clinic reports. Atlanta: US Department of Health and Human Services. – 2013. URL: <https://www.cdc.gov/art/Archived-PDF-Reports/2006ART.pdf>
22. Инкарбек, Ж., Тұрсынбеков, Ж., Чакен, Е. и др. Роль урогенитальных инфекций в патогенезе развития мужского бесплодия. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2021 №.2. С.160-164.

References

1. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr. rr7004a1
2. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2018;29(2):108-114. doi:10.1177/0956462417744099
3. Ross J, Cole M, Evans C, et al. United Kingdom national guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2019 interim update) United Kingdom: British association for sexual health and HIV BASHH; 2019. [cited 2024 Mar 25] URL: Guidelines for the Management of Pelvic Infection and Perihepatitis (bashh.org)
4. Adamyan, L.V., Andreeva, E.N., Artymuk N.V., et al. Inflammatory female pelvic organs: Clinical recommendations. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021 P.46. (in Russ).
5. Skvortsov VV, Skvortsova EM, Bangarov RYU, Matveev ND. Modern concepts of inflammatory diseases of the pelvic organs. Lechasi Vrach. 2022;5-6(25):9-13. doi: 10.51793/OS.2022.25.6.001 (in Russ).
6. Munro, K. Gharaibeh, A. Nagabushanam, S. Martin, C. Diagnosis and management of tubo-ovarian abscesses. The Obstetrician & Gynaecologist 2018;20:11-9. doi: 10.1111/tog.12447
7. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, et al. Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. J Infect Dis. 2021;224(12 Suppl 2):S29-S35. doi:10.1093/infdis/jiab067
8. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am. 2013;27(4):793-809. doi:10.1016/j.idc.2013.08.004
9. Heinonen PK, Miettinen A. Laparoscopic study on the microbiology and severity of acute pelvic inflammatory disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994;57(2):85-89. doi:10.1016/0028-2243(94)90048-5

10. Short VL, Totten PA, Ness RB, et al. Clinical presentation of *Mycoplasma genitalium* Infection versus *Neisseria gonorrhoeae* infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):41-47. doi:10.1086/594123
11. Moore MS, Golden MR, Scholes D, Kerani RP. Assessing Trends in Chlamydia Positivity and Gonorrhea Incidence and Their Associations With the Incidence of Pelvic Inflammatory Disease and Ectopic Pregnancy in Washington State, 1988-2010. *Sex Transm Dis*. 2016;43(1):2-8. doi:10.1097/OLQ.00000000000000352
12. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis*. 2010;201(Suppl 2):S134-55. doi:10.1086/652395. PMID: 20470050
13. Tamara N, Bebneva, Kemer F. Pelvic inflammatory disease. *Gynecology*. 2019;21(5): 39-44. doi: 10.26442/20795696.2019.5.190743 (in Russian).
14. Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Malishevskaya N.P. et al. Morbidity of gonococcal infection, pelvic inflammatory diseases and infertility in the Russian Federation and The Ural federal region. *Lechasi Vrach*. 2019;(4):63. (In Russ.)
15. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic Inflammatory Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 13, 2023.
16. Shtakh AF, Baulina NV, Volodina MY. The dynamics of health services rendering to patients with salpingo-oophoritis in Penza region in 2015-2016. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2018;3(47):04-114. doi: 10.21685/2072-3032-2018-3-12 (In Russ.)
17. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. *BMJ Clin Evid*. 2013;2013:1606. doi: 10.1136/bmjj3189
18. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology. Official Publication of the National Venereology Council of Australia*. 1995;8(4):219-222.
19. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1):1-9. doi:10.1016/j.ajog.2016.08.008
20. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):411-426. doi:10.1093/humupd/dmv016
21. Toomey KE, Collins JL, Lehnher Jr, et al. 2006 assisted reproductive technology success rates: national summary and fertility clinic reports. Atlanta: US Department of Health and Human Services. – 2013. URL: <https://www.cdc.gov/art/Archived-PDF-Reports/2006ART.pdf>
22. Inkarbek J, Tursynbekov J, Chaken E, et al. The role of urogenital infections in the pathogenesis of the development of male infertility. *Vestnik KazNNU*. 2021;(2):160-16410.53065/kaznmu.2021.19.11.028 (in Russ.).

Об авторах

• **Алексей Алексеевич Абрамов** – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. +7 (977) 953-48-75, aleksey190699@bk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-4434>.

Поступила: 09.01.2024. Принята к печати: 26.02.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

• **Aleksei A. Abramov** – postgraduate student at the Epidemiology and Evidence-Based Medicine Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (977) 953-48-75, aleksey190699@bk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-4434>.

Received: 09.01.2024. Accepted: 26.02.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Коронавирусная инфекция, вызванная вариантом «омикрон» и его дочерними геновариантами в России (2022–2023 гг.)

Л. С. Карпова*, М. Ю. Пелих, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова, К. М. Волик, К. А. Столяров

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

Резюме

Актуальность. Надзор за новыми генетическими вариантами и проявлениями эпидемического процесса при SARS-CoV-2 является необходимым для прогнозирования эпидситуации и своевременного введения противоэпидемических мероприятий.

Цель. Оценить изменения интенсивности эпидемического процесса в период длительной циркуляции варианта «омикрон» и его дочерних геновариантов. **Материалы и методы.** Проведен анализ компьютерной базы данных Национального Центра ВОЗ заболеваемости, госпитализации и летальных исходов от COVID-19 населения в целом и по возрастным группам 54 городов РФ. **Результаты.** С момента появления в России COVID-19 в 2020 г. максимальной по интенсивности была V (зимне-весенняя) волна 2022 года, интенсивность VI (осенний) и VII (зимне-весенний) волн была ниже. В VI волну снизились заболеваемость и смертность от COVID-19 населения РФ в целом в 2,5 и 6,5 раза, Санкт-Петербурга – в 2,6 и 29,7 раза и Москвы – в 1,6 и 26,6 раза. В VII волну, по сравнению с VI волной, снижение заболеваемости было меньше. По возрастным группам заболеваемость снизилась больше среди детей 7–14 лет (в VI волну – в 4,3 раза) и меньше среди детей 0–2 и лиц старше 65 лет (в 2 раза), отмечена тенденция увеличения доли лиц старше 65 лет с 18% до 27%. Показатели заболеваемости COVID-19 населения в целом и в возрастных группах были выше в 4 ФО (Северо-Западном, Дальневосточном, Сибирском и Центральном). Летом 2022 г. в России впервые выявлен межэпидемический период, продолжительность которого была в мегаполисах по 9 и ФО – от 11 до 13 недель. В межэпидемический период заболеваемость была меньше, чем в минимальную VII (зимне-весеннюю) волну по РФ в целом – в 4,6 раза, в Санкт-Петербурге – в 7,1 раза и в Москве – в 15 раз. Среди детей в наблюдаемых городах случаев смерти не было, а увеличение общего коэффициента летальности связано со смертностью среди лиц старше 65 лет. **Заключение.** Снижение интенсивности эпидпроцесса в VI и VII волну обусловлено длительной циркуляцией SARS-CoV-2 омикрона и его дочерних геновариантов.

Ключевые слова: COVID-19, заболеваемость, смертность, РФ и города

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Карпова Л. С., Пелих М. Ю., Поповцева Н. М. и др. Коронавирусная инфекция, вызванная вариантом «омикрон» и его дочерними геновариантами в России (в 2022–2023 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):36–49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-36-49>

Благодарность

Приносим искреннюю благодарность сотрудникам Территориальных управлений Роспотребнадзора за плодотворное сотрудничество, сотрудникам лечебно-профилактических учреждений за предоставление материалов.

Coronavirus Infection Caused by the Omicron Variant and its Daughter Genovariants in Russia (2022–2023)

LS Karpova**, MYu Pelikh, NM Popovtseva, TP Stolyarova, KM Volik, KA Stolyarov

The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. Surveillance of new genetic variants and manifestations of the epidemic process in SARS-CoV-2 is relevant for predicting the epidemiological situation and timely introduction of anti-epidemic measures. **Aim.** To evaluate changes in the intensity of the epidemic process during the long circulation of the «omicron» variant and its daughter genovariants. **Materials and methods.** The analysis of the computer database of the WHO National Center for morbidity, hospitalization and deaths from

* Для переписки: Карпова Людмила Серафимовна, д. м. н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией, ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17. +7 (812) 499-15-32 (33), epidlab@influenza.spb.ru. ©Карпова Л. С. и др.

** For correspondence: Karpova Ludmila S., Dr. Sci. (Med.), senior researcher, head of laboratory, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-32 (33), epidlab@influenza.spb.ru. ©Karpova LS, et al.

COVID-19 of the population as a whole and by age groups of 54 cities of the Russian Federation was carried out. **Results.** Since the appearance of COVID-19 in Russia in 2020, the maximum intensity was the V (winter–spring) wave of 2022. The intensity of the VI (autumn) and VII (winter–spring) waves was lower. In the VI wave, the incidence and mortality from COVID-19 of the population of the RF as a whole decreased by 2.5 and 6.5 times, St. Petersburg – by 2.6 and 29.7 times, and Moscow by 1.6 and 26.6 times. In the VII wave, compared with the VI wave, the decrease in morbidity was less. By age groups, the incidence decreased more among children aged 7–14 years (4.3 times in the VI wave) and less among children 0–2 and people over 65 years (2.0 times), there was a tendency to increase the proportion of people over 65 years from 18% to 27%. The incidence rates of COVID-19 in the population as a whole and in age groups were higher in 4 FD (North-West, Far East, Siberia and the Center). In 2022, an interepidemic period was revealed for the first time in Russia, the duration of which was in megacities for 9 and FD – from 11 to 13 weeks. In the interepidemic period, the incidence was less than in the minimum VII (winter–spring) wave in the RF as a whole – by 4.6 times, in St. Petersburg – by 7.1 times and in Moscow – by 15 times. There were no deaths among children in the observed cities, and an increase in the total coefficient of mortality rate is associated with mortality among people over 65 years of age. **Conclusion.** The decrease in the intensity of the epidemic process in the VI and VII waves is caused by the prolonged circulation of omicron and its daughter genovariants.

Keywords: COVID-19, morbidity, mortality, RF, cities

No conflict of interest to declare.

For citation: Karpova LS, Pelikh MYu, Popovtseva NM, et al. Coronavirus infection caused by the omicron variant and its daughter genovariants in Russia (in 2022–2023). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):36–49 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-36-49>

Acknowledgment

Приносим искреннюю благодарность сотрудникам Территориальных управлений Роспотребнадзора за плодотворное сотрудничество, сотрудникам лечебно-профилактических учреждений за предоставление материалов.

Введение

Надзор за новыми генетическими вариантами и проявлениями эпидемического процесса при SARS-CoV-2 является необходимым для прогнозирования эпидситуации и своевременного введения противоэпидемических мероприятий.

Цель – оценить изменения интенсивности эпидемического процесса в период длительной циркуляции в течение 1,5 лет варианта «омикрон» и его дочерних геновариантов (с января 2022 г. по май 2023 г.).

Материалы и методы

Проведен анализ данных Национального Центра по гриппу ВОЗ на базе ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» по заболеваемости, госпитализациям и летальным исходам COVID-19 среди населения в целом и по возрастным группам, полученных из 54 городов из 8 федеральных округах РФ различных климатогеографических зон. Численность наблюдавшегося городского населения по федеральным округам: Приволжского – 7 618 563, Сибирского – 6 597 751, Центрального – 5 911 087, Дальневосточного – 3 044 531, Северо-Западного – 2 413 495, Южного – 2 414 421, Уральского – 2 759 698, Северо-Кавказского ФО – 753 616. Общая численность совокупного населения в наблюдавшихся городах составила 31 427 075 человек.

Для изучения заболеваемости и смертности от COVID-19 населения Москвы, Санкт-Петербурга и Российской Федерации в целом использовали данные сайта Стопкоронавирус.рф [1]. Численность населения в Российской Федерации в 2023 г.

составляла 146 176 440 человек, в городах Москва – 12 651 137 и Санкт-Петербург – 5 379 213.

Филодинамика пандемии коронавируса изучена по данным российского консорциума по секвенированию геномов коронавирусов (CORG) и сервиса Taxameter [2].

Рассчитаны абсолютные и интенсивные показатели недельной динамики заболеваемости (на 10 тыс.), госпитализации (на 10 тыс.), смертности (на 100 тыс. населения), показатели летальности (%) и суммарные показатели за каждую волну и межэпидемический период.

Статистическая обработка полученных результатов проведена в программе Excel с применением t – критерия Стьюдента, при значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика заболеваемости COVID-19 в 2022–2023 гг., как и в 2020 г. и 2021 г., сохраняет волновой характер (рис. 1, 2) [3].

В Москве, Санкт-Петербурге и по России в целом подъем заболеваемости COVID-19 начался в январе 2022 г. и был вызван вариантом «омикрон». Эта, V (по счету с 2020 г.), зимне-весенняя волна зарегистрирована в Москве в 1-ю календарную неделю (03–09.01.22), через неделю (10–16.01.22) – в Санкт-Петербурге и во всех федеральных округах, а также и по России в целом (рис. 3). Закончилась волна раньше в федеральных округах (25.04–01.05.22), а затем в Москве и Санкт-Петербурге в неделю 02–08.05.22.

Летом 2022 г. впервые наблюдали четко выраженный межэпидемический период

Рисунок 1. Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19 в Москве, Санкт-Петербурге и в Российской Федерации в целом (2022–2023 гг.)

Figure 1. Dynamics of morbidity and mortality from COVID-19 in Moscow, St. Petersburg and for the Russian Federation as a whole (2022–2023)

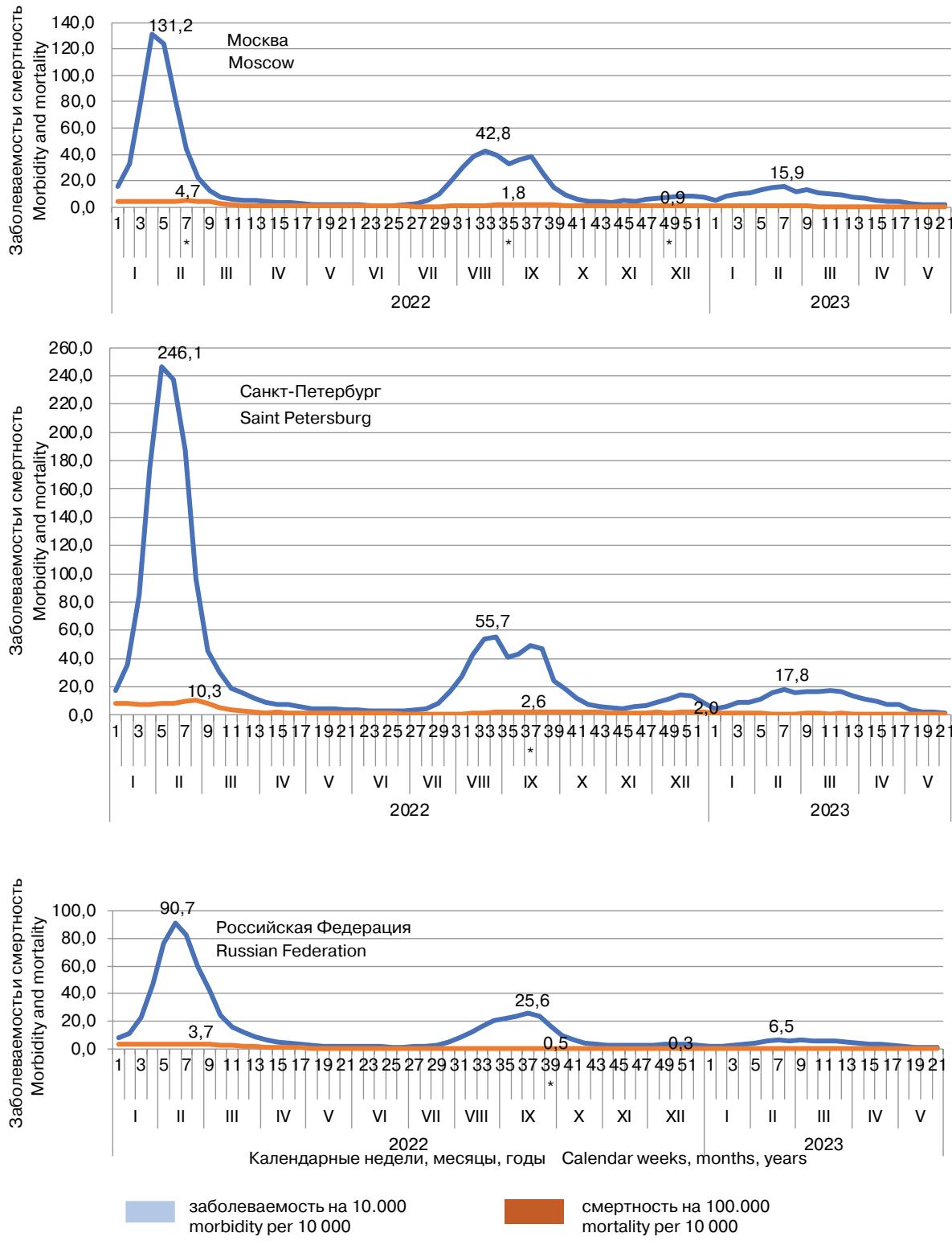


Рисунок 2. Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19 в федеральных округах России с 1-й недели 2022 г. по 221-ю неделю 2023 г.
Figure 2. Dynamics of morbidity and mortality from COVID-19 in federal districts of Russia from 1 week 2022 to 21 weeks 2023

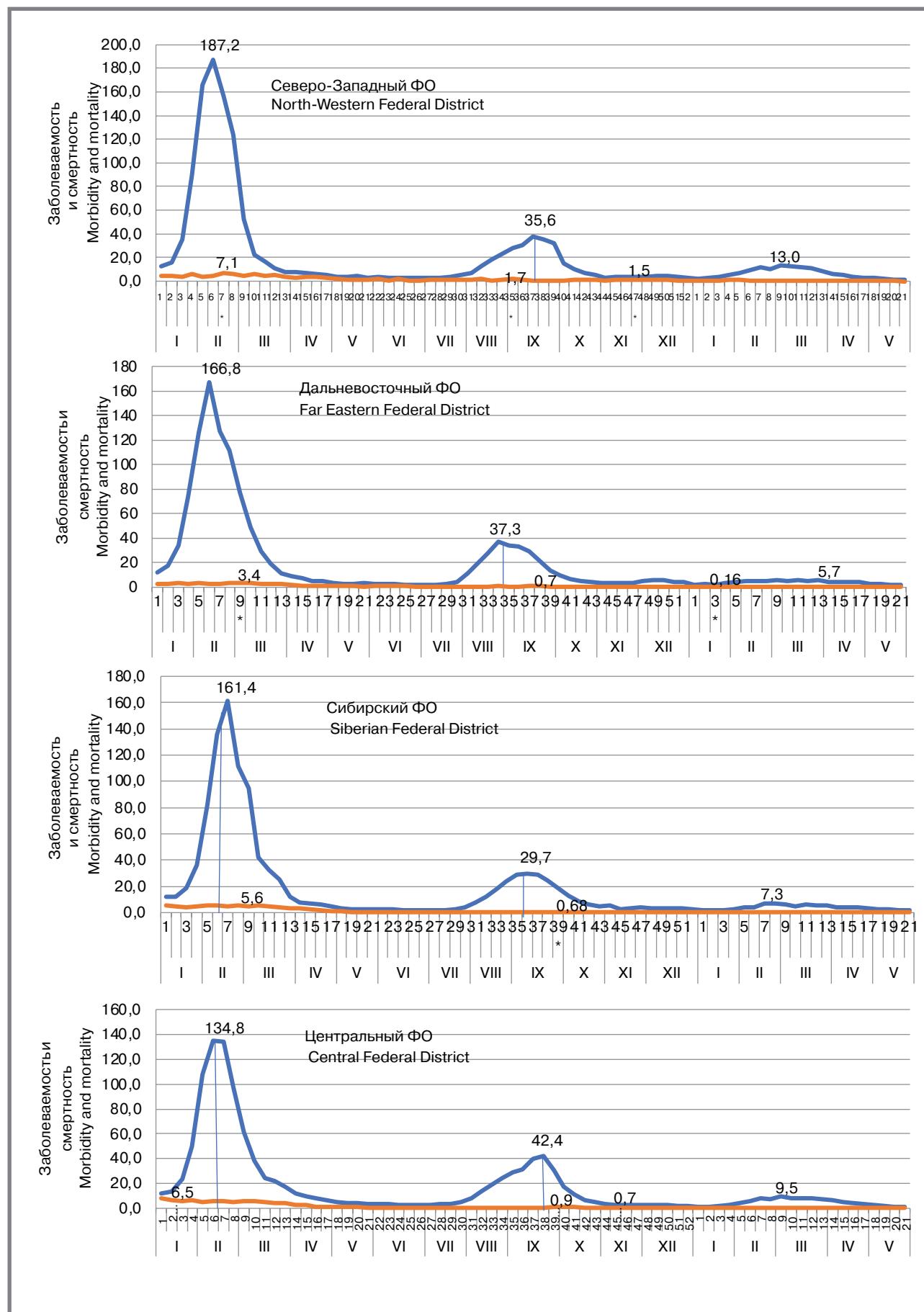
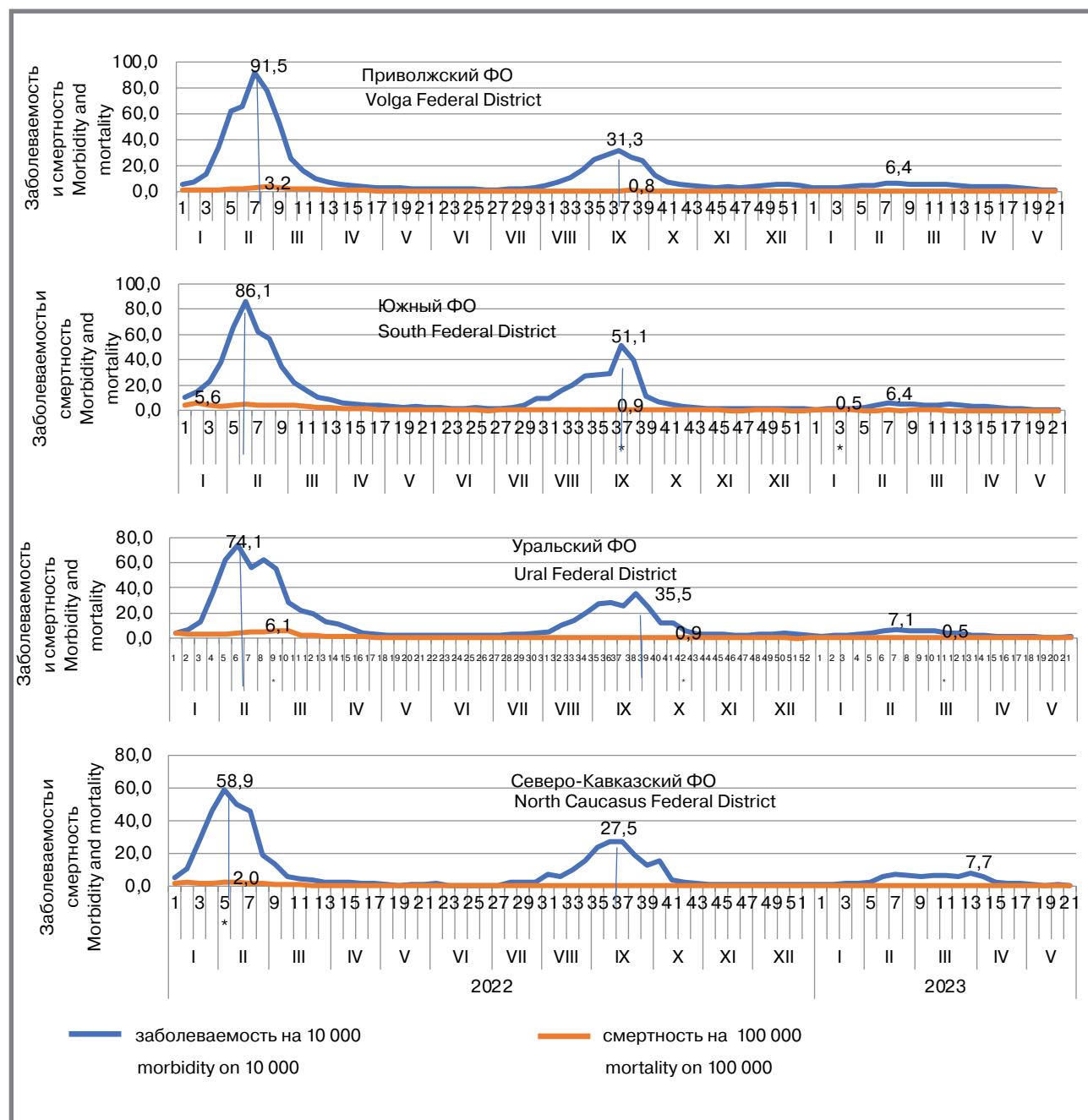


Рисунок 2. Продолжение
Figure 2. Continuation



заболеваемости COVID-19. В 7 федеральных округах межэпидемический период наступил с 18-й (02–08.05.22), в Центральном ФО и Москве с 19-й (09–15.05) и Санкт-Петербурге с 20-й (16–22.05) календарной недели. По Российской Федерации в целом межэпидемический период продолжался с 19-й (09–15.05) по 29-ю (18–24.07) календарные недели.

Следующая, VI (осенняя) волна началась сначала в Москве с 27-й (11–17.07) и продолжалась по 44-ю (31.10–06.11) календарные недели, в Санкт-Петербурге – с 29-й (18–24.07) по 45-ю (07–13.11) и по России в целом – с 30-й (25–31.07) по 46-ю (14–20.11) календарные недели. Одновременно с Санкт-Петербургом в неделю с 18–24.07 в эпидемию был

вовлечен Южный ФО, в следующую (25–31.07) подъем заболеваемости отмечен еще в 6 округах, и последним был Приволжский ФО – с 31-й (01–07.08) календарной недели.

VII волна началась в Сибирском ФО с 44-й (31.10–06.11.22) недели и продолжалась по 21-ю (22–28.05.2023 г.) календарную неделю. Со следующей недели (07–13.11.) были вовлечены Москва, Северо-Западный, Южный и Северо-Кавказский ФО, еще через неделю (14–20.11) Санкт-Петербург, Приволжский и Дальневосточный ФО, и в последние 2 недели – Уральский и Центральный ФО.

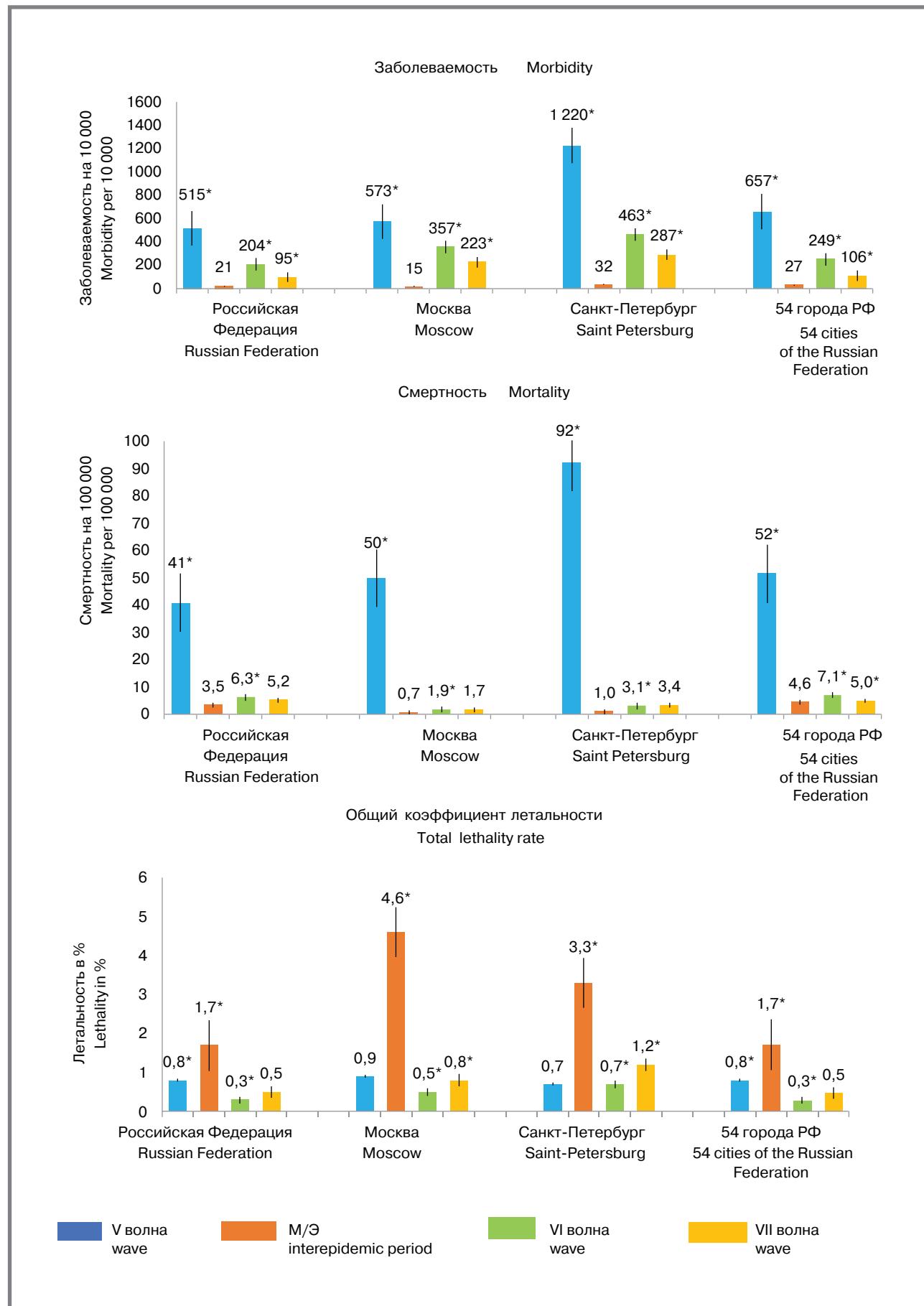
Таким образом, подъем заболеваемости, и в V, и VI волны начинался в городах

Рисунок 3. Последовательность распространения COVID-19 среди населения РФ (в целом), Москвы, Санкт-Петербурга и городов федеральных округов (2022–2023 гг.)

Figure 3. The sequence of the spread of 5 COVID-19 rises among the population of the Russian Federation as a whole, cities of Moscow, St. Petersburg and in federal districts (2022–2023)

V волна wave		Межэпидемический период		VI волна wave		VII волна wave	
(зимне-весенняя winter-spring)		(летний summer)		(осенний autumn)		(зимне-весенняя winter-spring)	
начало, продолж. (в нед.)	города, ФО cities, FD	начало, продолж. (в нед.)	города, ФО cities, FD	начало, продолж. (в нед.)	города, ФО cities, FD	начало, продолж. (в нед.)	города, ФО cities, FD
03-09.01 (01-18)	Москва Moscow	02-08.05 (18-28)	ЮГ South (18-29)	11-17.07 (28-44)	Москва Moscow	31-06.11 (44-21)	Сибирь Siberian
			С-Запад N-Western (18-29)				
			Урал Ural (18-29)				
10-16.01 (2-19)	СПб S. Petersburg	18-24.07 (18-29)	Сибирь Siberian (18-29)	18-24.07 (29-45)	СПб S. Petersburg (29-44)	07-13.11 (45-21)	Москва Moscow С-Запад N-Western
			С-Кавказ N-Caucasus (18-29)				
			Д/Восток Far Eastern (18-30)				
	Центр Central (2-18)	Волга Volga (18-30)					
				25-31.07 (30-47)	СПб S. Petersburg (46-21)	14-20.11 (46-21)	С-Восток Far Eastern
09-15.05 (19-29)	Центр Central (19-27)	Центро Central (19-27)	Москва Moscow (30-44)	Центро Central (30-44)	Сибирь Siberian (30-44)	14-20.11 (46-21)	Сибирь Siberian
С-Запад N-Western (2-17)	Урал Ural	Урал Ural	Урал Ural (30-46)	Урал Ural (30-46)	Урал Ural (30-46)	21-27.11 (47-21)	Урал Ural
	Волга Volga						
ЮГ South	Сибирь Siberian (20-28)	Сибирь Siberian (20-28)		Д/Восток Far Eastern (30-45)	Д/Восток Far Eastern (30-45)	28-04.12 (48-21)	Центр Central
	С-Кавказ N-Caucasus (2-18)	С-Кавказ N-Caucasus (2-18)					
	Д/Восток Far Eastern (2-18)	Д/Восток Far Eastern (2-18)					
10-16.01 (02-08.05)	РФ	09-15.05-18-24.07 (19-29)	РФ	25-31.07-14-20.11 (30-46)	РФ	21-27.11-22-28.05.23 (47-21)	РФ

Рисунок 4. Заболеваемость, смертность и общий коэффициент летальности населения России, Москвы, Санкт-Петербурга и 54 городов РФ в каждую волну COVID-19 и межэпидемический период (2022–2023 гг.)
Figure 4. Morbidity, mortality and the total mortality rate of the Russian population, Moscow, St. Petersburg and 54 cities of the Russian Federation in each wave of COVID-19 and the interepidemic period (2022–2023)



мегаполисах, за исключением VII волны, когда подъем заболеваемости начался в Сибирском ФО и только через неделю в Москве, а затем в Санкт-Петербурге. Продолжительность V и VI волн составила по Российской Федерации в целом 17 недель, в федеральных округах – от 16 до 17 недель и от 14 до 18 недель, а в Москве и Санкт-Петербурге – по 18 и 16 недель в каждую волну. Продолжительность VII зимне-весенней волны составила по Российской Федерации в целом 27 недель, наиболее продолжительной была в Сибирском ФО (30 недель), в Москве 29 недель, в Санкт-Петербурге 28 недель и по федеральным округам от 26 до 29 недель.

Продолжительность межэпидемического периода по Российской Федерации составила 11 недель, в Москве и Санкт-Петербурге – по 9 недель, а по федеральным округам – от 11 до 13 недель, в среднем 12 недель.

Заболеваемость COVID-19 статистически достоверно снижалась, по сравнению с V, в VI и VII волны по Российской Федерации в целом в 2,5 и 2,1 раза, в Санкт-Петербурге – в 2,6 и 1,6 раза и в Москве – в 1,6 раза в каждую волну, по сравнению с предыдущей (рис. 4). Заболеваемость населения в мегаполисах была больше, чем в Российской Федерации в целом, в каждую волну, при этом в Санкт-Петербурге больше, чем в Москве ($p < 0,05$).

Смертность населения в мегаполисах была больше, чем по Российской Федерации в целом (с сельским населением), и снизилась в VI волну по Российской Федерации – в 6,5 раза, в Москве – 26,3 и в Санкт-Петербурге – 29,7 раза ($p < 0,05$) и меньше в VII волну – в 1,1 и 1,2 раза,

а в Санкт-Петербурге в VII волну отмечена тенденция к увеличению смертности.

Общий коэффициент летальности (процент умерших от заболевших), по сравнению с V, уменьшился в VI волну по Российской Федерации в целом (0,8% против 0,3%), в Москве (0,9% против 0,5%), а в Санкт-Петербурге остался прежним (0,7%), а в VII зимне-весеннюю волну увеличился, по сравнению с VI, по Российской Федерации в целом (0,5% против 0,3%), в Москве (0,8% против 0,5%, $p < 0,05$) и Санкт-Петербурге (1,2% против 0,7%, $p < 0,05$).

В межэпидемический период летом 2022 г. заболеваемость COVID-19 по Российской Федерации в целом составила 20,8 на 10 тыс., в том числе в 54 городах – 27,1 на 10 тыс., самая большая была в Санкт-Петербурге – 31,6 на 10 тыс. и минимальной в Москве – 14,8 на 10 тыс. То есть меньше, чем максимальную (V) волну: в 54 городах и по Российской Федерации в целом – 24,2 раза в 24,8 раза, в Санкт-Петербурге – в 30,3 и Москве – в 38,6 раза и меньше, чем в минимальную (VII) волну: в 54 городах и по Российской Федерации в целом – в 3,9 раза и 4,6 раза, в Санкт-Петербурге – в 7,1 раза и в Москве – в 15 раз.

Заболеваемость в 54 наблюдаемых городах снизилась, по сравнению с V волной, в VI и VII волны, однако снижение заболеваемости в возрастных группах было неравномерным (рис. 5). Больше всего снизилась заболеваемость школьников в возрасте 7–14 лет, особенно в VI осенне-зимнюю волну – в 4,3 и в VII волну – в 2,3 раза, детей 3–6 лет – в 3,0 и 3,0 раза, взрослых в возрасте 15–64 года – 2,8 и 2,3 раза и меньше всего среди детей 0–2 лет и лиц старше 65 лет – в 2,0 и 2,2 раза. Если в V

Рисунок 5. Заболеваемость по возрастным группам населения 54 наблюдаемых городов в каждую волну COVID-19 и в межэпидемический период (2022–2023 гг.)

Figure 5. Morbidity by age groups of the population of 54 observed cities in each wave of COVID-19 and the inter-epidemic period (2022–2023)

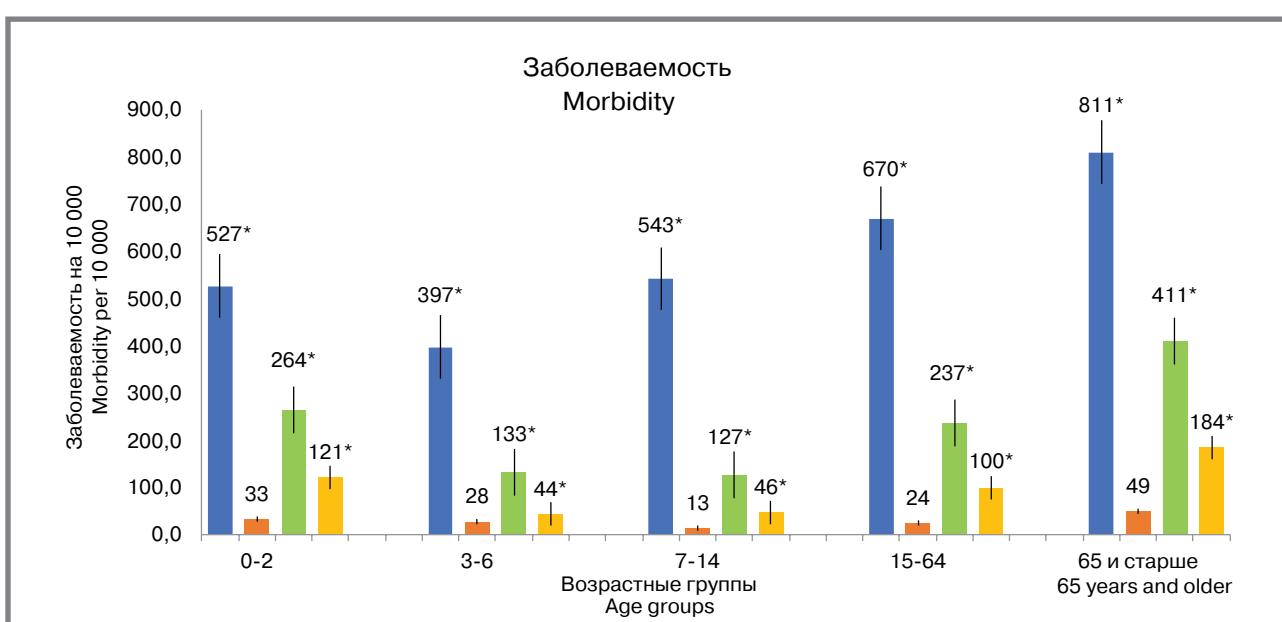
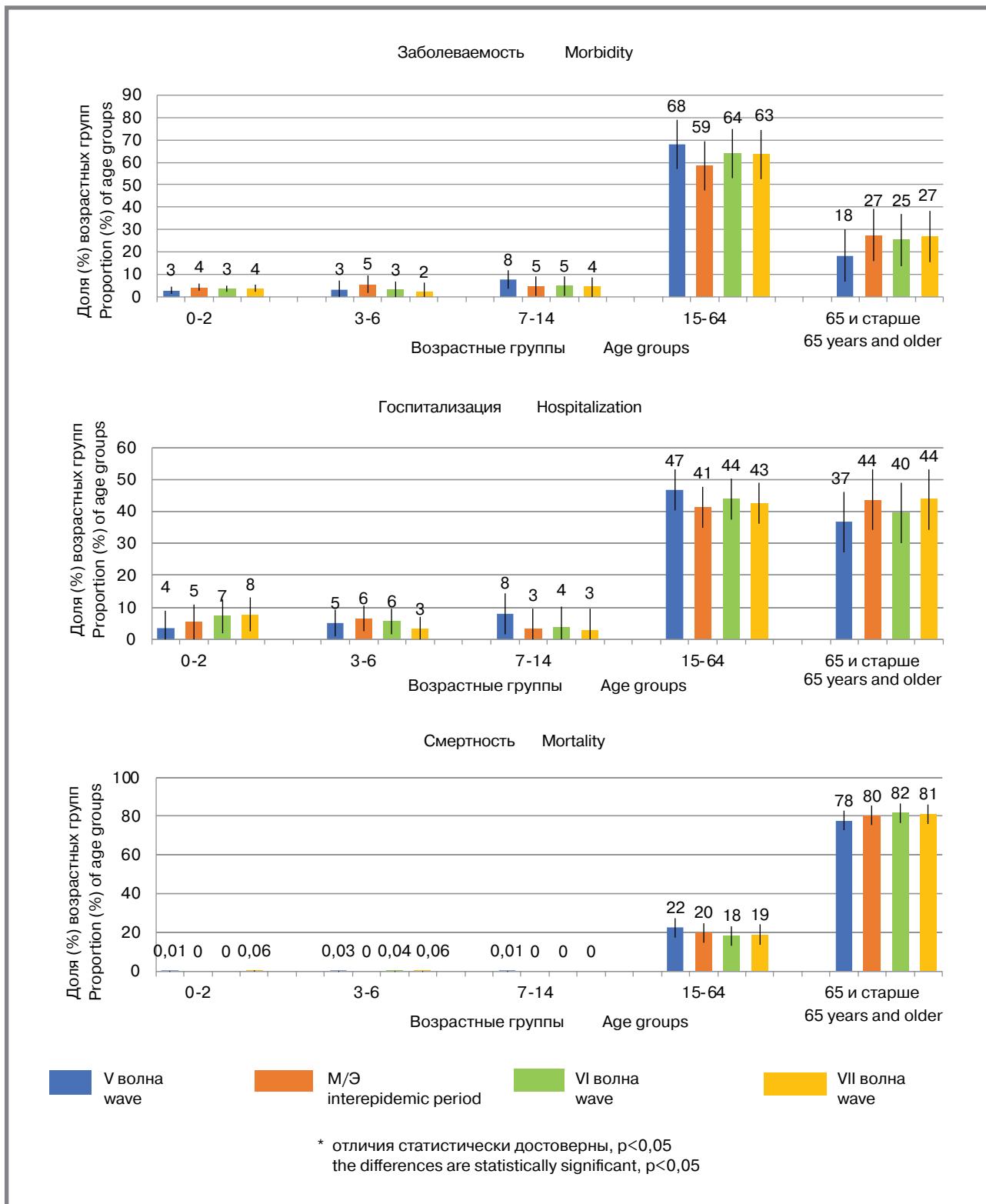


Рисунок 6. Доля (%) возрастных групп в заболеваемости, госпитализации и смертности населения наблюдаемых городов в каждую волну COVID-19 и в межэпидемический период (2022–2023 гг.)
Figure 6. The proportion (%) of age groups in morbidity, hospitalization and mortality of the population of the observed cities in each wave of COVID-19 and in the interepidemic period (2022–2023)

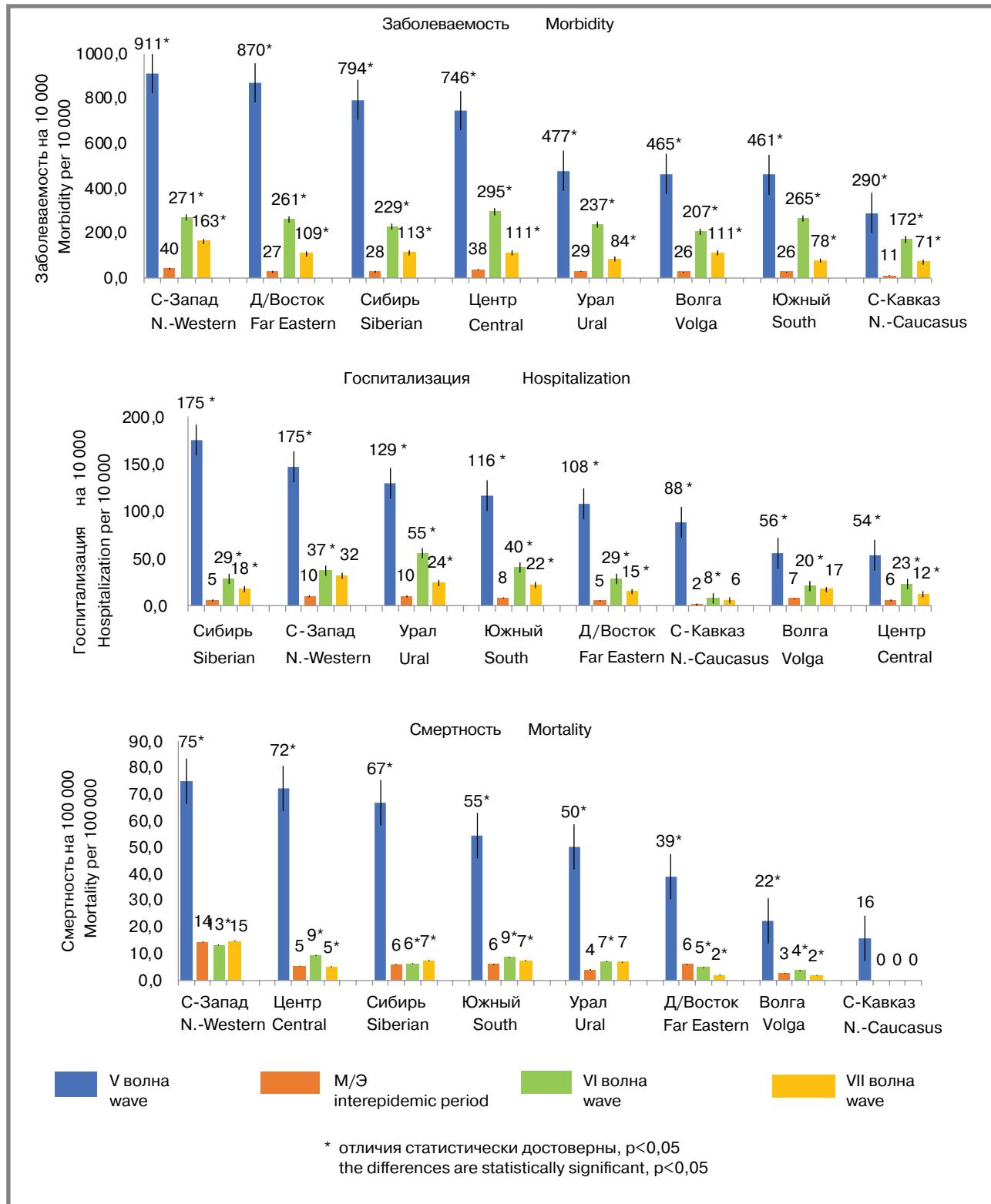


волну среди детей максимальная заболеваемость была у школьников 7–14 лет (543,0 на 10 тыс.) и ниже у детей 0–2 (527,0) и 3–6 лет (397,2), то в VII зимне–весеннюю волну максимальная заболеваемость была у детей 0–2 лет (121,5 на 10 тыс.), больше, чем у взрослых в возрасте 15–64 года (100,3),

а у детей 7–14 и 3–6 лет была почти одинаковой (46,5 и 44,4 на 10 тыс.).

В межэпидемический период самые высокие показатели заболеваемости были среди лиц старше 65 лет (48,9 на 10 тыс.), среди детей 0–2 лет (33,3) и 3–6 лет (28,2 на 10 тыс.), среди взрослых

Рисунок 7. Заболеваемость, госпитализация и смертность населения наблюдаемых городов по федеральным округам в каждую волну COVID-19 и в межэпидемический период (2022–2023 гг.)
Figure 7. Morbidity, hospitalization and mortality of the population of the observed cities in the Federal districts in each wave of COVID-19 and the interepidemic period (2022–2023)



в возрасте 15–64 года (23,6 на 10 тыс.), то есть в 2 раза меньше, чем среди лиц старше 65 лет, и минимальные показатели – среди школьников 7–14 лет (13,5 на 10 тыс.).

В межэпидемический период снизилась в общей заболеваемости доля взрослых в возрасте

15–64 года (с 68% до 59%) и школьников (с 8% до 5%), но увеличилась доля детей 0–2 лет (до 4%) и 3–6 лет (до 5%) и особенно лиц старше 65 лет (с 18% до 27%) (рис. 6). В межэпидемический период в 54 наблюдаемых городах случаев смерти среди детей зарегистрировано не было.

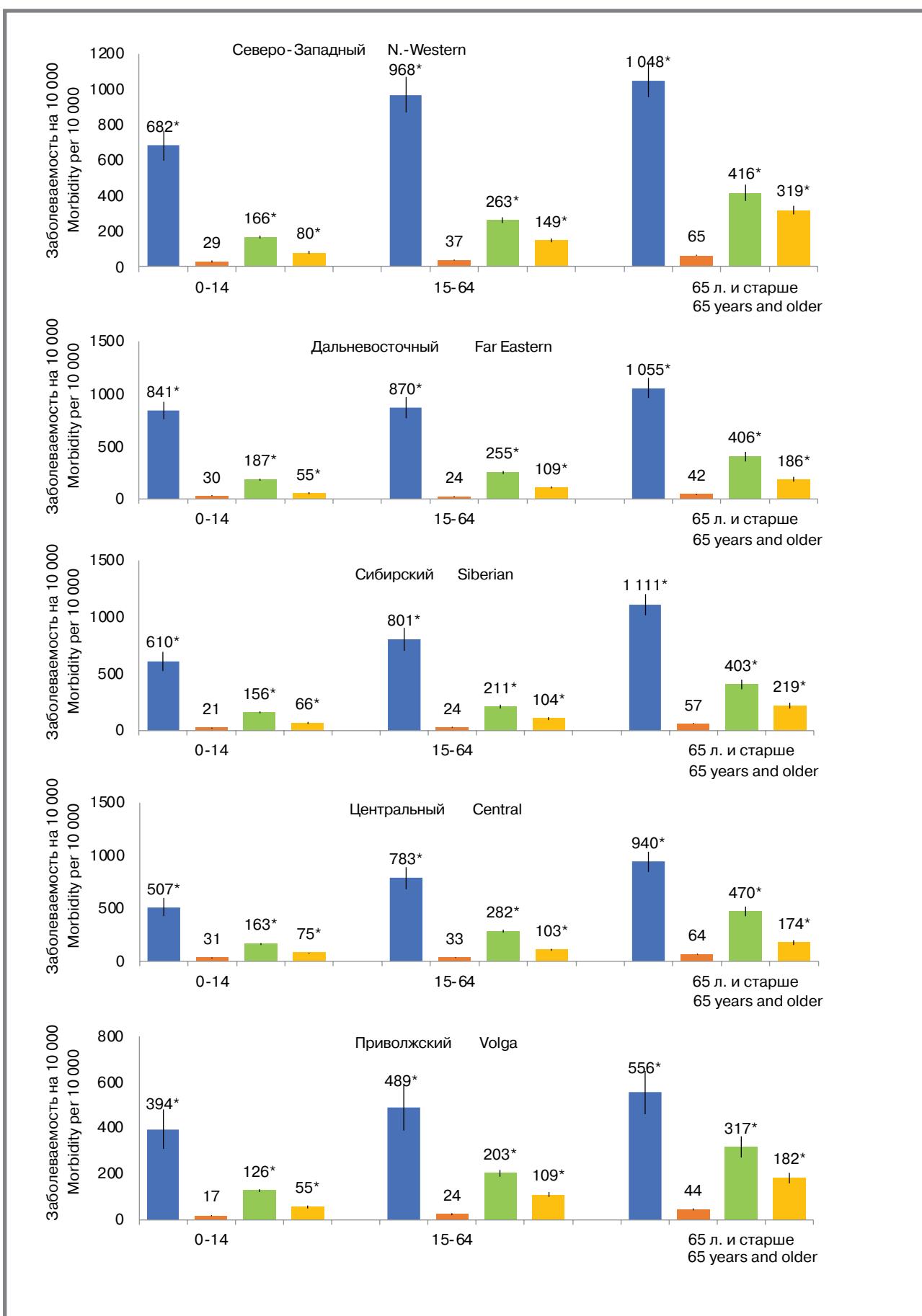
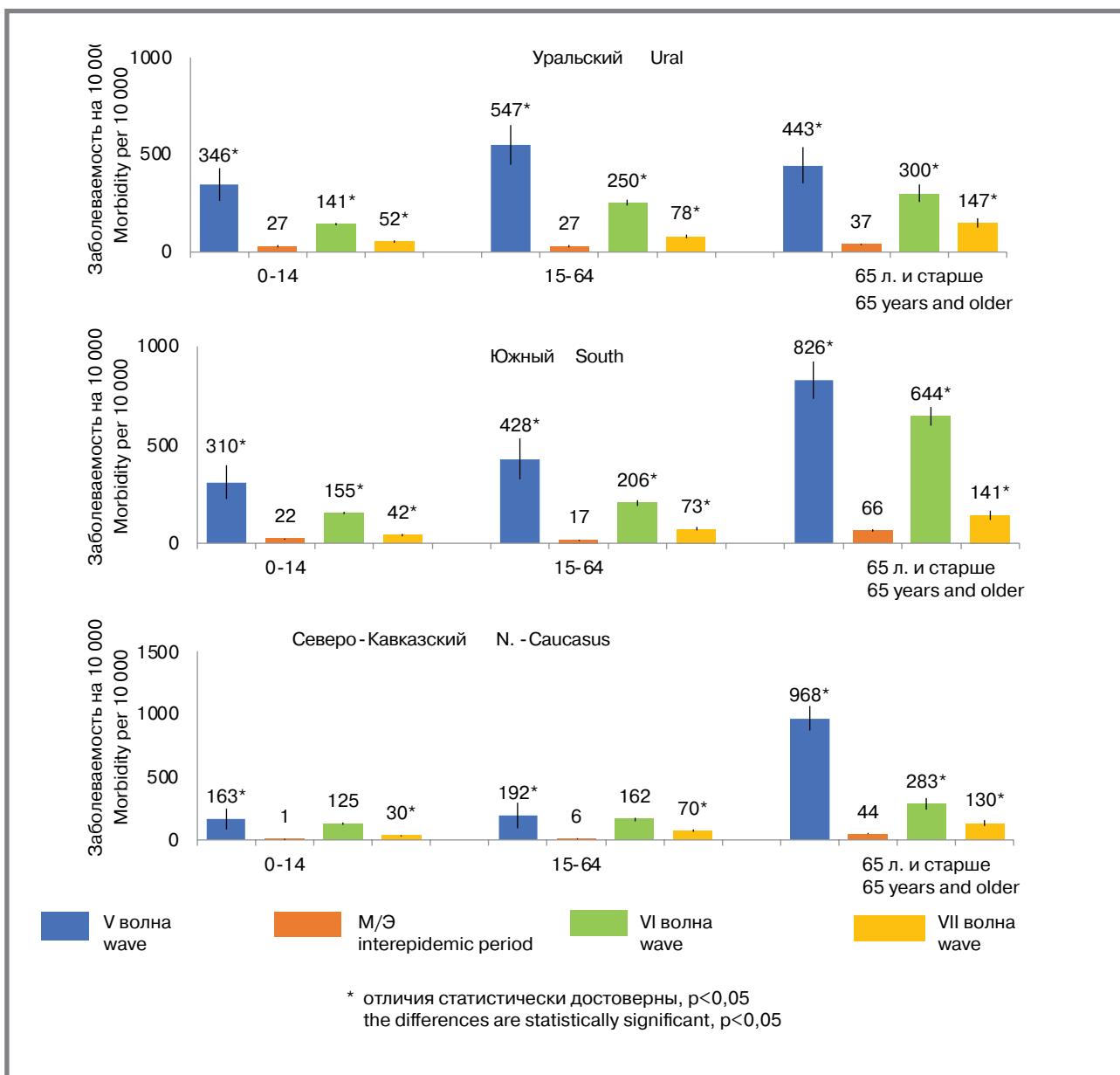
Рисунок 8. Заболеваемость COVID-19 в возрастных группах населения наблюдаемых городов по Федеральным округам в каждую волну и межэпидемический период (2022–2023 гг.)**Figure 8. Incidence of COVID-19 in the age groups of the population of the observed cities by Federal Districts in each wave and interepidemic period (2022–2023)**

Рисунок 8. Продолжение
Figure 8. Continuation



В VII волну, по сравнению с V волной, отмечена тенденция к снижению в общей заболеваемости доли школьников 7–14 лет (с 8% до 4%) и увеличению доли детей 0–2 лет и лиц старше 65 лет (с 18% до 27%). Также отмечена в общей смертности тенденция к увеличению доли детей дошкольного возраста 3–6 лет – с 0,03% до 0,06% и 0–2 лет с 0,01% до 0,06%. (рис. 7).

Заболеваемость COVID-19 населения 54 наблюдаемых городов по федеральным округам, по сравнению с V волной, снизилась и в VI и VII волны (см. рис. 7). В четырех округах с более высокими показателями заболеваемости в V волну в VI волну произошло снижение в 36,6–2,5 раза (Северо-Западный, Дальневосточный, Сибирский и Центральный). В других 4 федеральных округах, где заболеваемость в V волну была в 2 раза меньше, в VI волну снижение было

менее выраженным – в 1,7–2,2 раза (Уральский, Приволжский, Южный и Северо-Кавказский). Заболеваемость в VII волну, по сравнению с VI волной, в первой группе городов снизилась в 1,6–2,6 раза, а во второй группе – в 3,4–1,9 раза.

Число госпитализаций в VI и VII волны в большинстве федеральных округов было выше в тех федеральных округах, где заболеваемость была выше. Исключение составляли Центральный федеральный округ, где при высокой заболеваемости отмечен низкий уровень госпитализаций (22,6 и 12,5 на 10 тыс.), и Южный ФО, где при относительно низкой заболеваемости госпитализации были на высоком уровне (40,2 и 22,2 на 10 тыс.). Смертность, по сравнению с V волной, статистически достоверно снизилась во всех округах в VI и VII волну и в межэпидемический период.

Заболеваемость в федеральных округах по возрастным группам, как и по населению в целом, по сравнению с V волной в VI и VII волны статистически достоверно снизилась во всех округах, кроме Северо-Кавказского ФО, где снижение заболеваемости в VI волну, по сравнению с V волной, среди детей и лиц в возрасте 15–64 года не было статистически достоверным (рис. 8). Заболеваемость COVID-19 по возрастным группам в VI и VII волны были выше в Северо-Западном, Дальневосточном, Сибирском и Центральном ФО и ниже в Уральском, Приволжском, Южном и Северо-Кавказском ФО, в тех же округах, как и по населению в целом.

Снижение заболеваемости COVID-19 в VI и VII волны, по сравнению с V волной, вызванной штаммом коронавируса омикрон, объясняется тем, что последующие волны VI и VII в 2022 г. и 2023 г. были вызваны дочерними вариантами омикрона [4–6].

Более высокие показатели заболеваемости и смертности от COVID-19 в Санкт-Петербурге, скорее всего, связаны с климатическими условиями, так как заболеваемость в Северо-Западном регионе при респираторных вирусных инфекциях, прежде всего при гриппе, как правило, была выше [7].

Увеличение общего коэффициента летальности, особенно в Санкт-Петербурге, в VII зимне-весеннюю волну, по сравнению с VI (осенней), вероятнее всего, связано с влиянием сезонности и снижением иммунитета к COVID-19 у переболевших более года назад.

Выводы

1. С момента появления COVID-19 в России в 2020 г. максимальной по интенсивности

эпидемического процесса была V (зимне-весенняя) волна 2022 г., вызванная вариантом SARS-CoV-2 омикрон, а интенсивность VI (осенней) и VII (зимне-весенней) волн была ниже.

2. В VI волну снизилась заболеваемость COVID-19 населения РФ в целом и 54 наблюдаемых городов в 2,5 и 2,6 раза, в Санкт-Петербурге – в 2,6 раза и Москве – в 1,6 раза, и смертность снизилась по РФ в целом и в наблюдаемых городах – в 6,5 и 7,3 раза, и в мегаполисах – в 29,7 и 26,6 раза. В VII волну, по сравнению с VI волной, снижение заболеваемости было менее значительным.
3. Снижение заболеваемости по возрастным группам было больше среди детей 7–14 лет в VI волну – в 4,3 раза и в VII волну – в 2,3 раза, и меньше среди детей 0–2 и лиц старше 65 лет – в 2,0 и 2,2 раза. В возрастной структуре заболеваемости отмечена тенденция к увеличению доли лиц старше 65 лет – с 18% до 27%.
4. Заболеваемость COVID-19, как по населению в целом, так и по возрастным группам, была выше в Северо-Западном, Дальневосточном, Сибирском и Центральном федеральных округах.
5. Впервые в России в летний период 2022 г. во время циркуляции варианта SARS-CoV-2 омикрон, обладающего меньшей вирулентностью, был выявлен четко выраженный межэпидемический период и, как показали последующие наблюдения, такой же межэпидемический период наблюдали летом 2023 г. Это, наряду с другими фактами (например, более высокая интенсивность эпидемий COVID-19 зимой, чем в другие сезоны), может свидетельствовать о формировании сезонности SARS-CoV-2.

Литература

1. Стопкоронавирус.рф. Доступно на: <https://стопкоронавирус.рф>
2. Кнорре Д. Д., Набиева Е., Гарушянц С. К. Российский консорциум по секвенированию геномов коронавирусов (CORGI). Доступно на: <http://taxameter.ru/> (2021) <https://corgi.center/>
3. Карпова Л. С., Комиссаров А. Б., Столяров К. А. и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):23–36. <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36>
4. ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения 2022-03-04 14:22:36 Заявление о сублинии BA.2 варианта «омикрон». Доступно на: <https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>
5. ECDC 2022. Situation updates on COVID-19. Variants of concern. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
6. Комиссаров А. Б., Даниленко Д. М., Сергеева М. В. и др. Идентификация и мониторинг распространения новой генетической линии CL.1 вируса SARS-CoV-2 в Российской Федерации в июле–декабре 2022 года. В книге: Ильинские чтения 2023. Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов. Москва, 2023. С. 86–88.
7. Карпова Л. С., Поповцева Н. М., Столярова Т. П., Даниленко Д. М. Влияние путей распространения эпидемий гриппа по территории России на особенности эпидемического процесса в различных федеральных округах. Журнал инфектологии. 2021;13(4):90–99. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-90-99>

References

1. Stopkoronavirus.rf, Available at: <https://стопкоронавирус.рф>
2. Knorre D.D., Nabieva E., Garushyan S.K. Russian Consortium for Genome Sequencing of Coronaviruses (CORGI). Available at: <http://taxameter.ru/> (2021) <https://corgi.center/>
3. Karpova LS, Komissarov AB, Stolyarov KA, et al. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the Five Waves of Morbidity in Russia. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(2):23–36 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36>
4. World Health Organization. Statement on Omicron sublineage BA.2. Available at: <https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>
5. ECDC 2022. Situation updates on COVID-19. Variants of concern. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
6. Komissarov A.B., Danilenko D.M., Sergeeva M.V., et al. Identification and monitoring of the spread of a new CL.1 genetic line.1 of the SARS-CoV-2 virus in the Russian Federation in July–December 2022. In the book: Ilyinsky readings 2023. Collection of materials of the international scientific and practical conference of young scientists and specialists. Moscow, 2023. pp. 86–88.
7. Karpova L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Danilenko D.M. Influence of the ways of spreading influenza epidemics across the territory Russia on the peculiarities of the epidemic process in various Federal districts. Journal Infectology. 2021;13(4):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-90-99>

Об авторах

- Людмила Серафимовна Карпова – д. м. н., заведующая лабораторией, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Мария Юрьевна Пелих – науч. сотр., ФБГУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Нина Михайловна Поповцева – техник, ФБГУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Татьяна Петровна Столярова – техник, ФБГУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Ксения Михайловна Волик – ведущий программист, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (911) 913-23-37, vitkasova@rambler.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5557-9318>.
- Кирилл Александрович Столяров – ведущий программист, ФБГУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.

Поступила: 02.08.2023. Принята к печати: 02.03.223.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Ludmila S. Karpova – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Maria Yu. Pelikh – Researcher, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Nina M. Popovtseva – technician, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Tatyana P. Stolyarova – technician, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Ksenia M. Volik – lead programmer, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (911) 913-23-37, vitkasova@rambler.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5557-9318>.
- Kirill A. Stolyarov – lead programmer, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.

Received: 02.08.2023. Accepted: 02.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 и его влияние на клеточный состав крови

В. В. Татарникова*, В. И. Дубровина, Н. О. Киселева, В. А. Вишняков, Д. Д. Брюхова, А. Б. Пятидесятникова, А. Н. Бондарюк, С. В. Балахонов

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, г. Иркутск

Резюме

Актуальность. COVID-19 на сегодняшний день по-прежнему остается проблемой здравоохранения. В большинстве исследований, направленных на изучение иммунитета при COVID-19, внимание обращено на гуморальный иммунитет и в незначительной степени – на клеточный. Практически нет работ, посвященных динамике изменения клеточного состава крови при формировании иммунитета, индуцированного вирусом SARS-CoV-2. **Цель.** Изучение динамики изменений клеточного состава крови в зависимости от типа сформированного иммунитета на вирус SARS-CoV-2 (естественный, гибридный, прорывной, поствакцинальный). **Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 130 волонтеров. Проведено иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови с использованием проточной цитометрии. В сыворотке с помощью ИФА оценивали наличие специфических антител IgG к N-белку SARS-CoV-2, общего IgA и цитокинов (IL-4, IL-10, IFN- γ , TNF- α).

Результаты и обсуждение. Статистически значимое увеличение BL клеток зарегистрировано у волонтеров с гибридным иммунитетом через 1 месяц (14,0% (12,3–16,4%)) после вакцинации по сравнению со здоровыми волонтерами (9,1% (6,4–10,2%), $p = 0,0007$) и людьми, перенесшими первичную инфекцию COVID-19 (10,2% (8,3–12,1%), $p = 0,0134$). У добро-вольцев с естественным и гибридным иммунитетом, а также у ревакцинированных людей отмечено повышение содержания B1-клеток (CD3-CD19+CD5+CD27-) на протяжении 3–9 месяцев наблюдения. Показано, что повышение B-лимфоцитов с «переключенным» классом синтезируемых антител выявлено у волонтеров с прорывным иммунитетом. У всех участников исследования на протяжении 6–9 месяцев наблюдения регистрировался повышенный уровень Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR. У волонтеров, обладающих прорывным иммунитетом, отмечалось значительное увеличение индекса позитивности при оценке наличия специфических антител класса IgG к N-белку коронавируса по сравнению с волонтерами с естественным и гибридным иммунитетом. **Выводы.** Вакцинация способствует формированию защитного иммунитета против COVID-19, достаточного для своевременной активации Т- и В-клеток памяти при прорывном иммунитете и поддержания иммунологической эффективности при гибридном иммунитете. Полученные результаты помогают оценить напряженность врожденного и адаптивного иммунитета при COVID-19, а также восполнить пробелы в понимании иммунопатогенеза при этой инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, иммунитет, проточная цитометрия, клетки крови.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Татарникова В. В., Дубровина В. И., Киселева Н. О. и др. Иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 и его влияние на клеточный состав крови. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):50-60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-50-60>

Effect of Immunity to SARS-CoV-2 Virus on Blood Cellular Composition

VV Tatarnikova**, VI Dubrovina, NO Kiseleva, VA Vishnyakov, DD Bryukhova, AB Pyatidesyatnikova, AN Bondaryuk, SV Balakhonov
Federal Government Health Institution Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, Russia, Irkutsk

Abstract

Relevance. The new coronavirus infection (COVID-19) is still a public health problem and a threat to socio-economic well-being. Most studies have focused predominantly on humoral immunity, and there are no data on the cellular composition of blood in dynamics. **Aim.** To study the dynamics of changes in blood cellular composition depending on the type of immunity formed (natural, hybrid, breakthrough, postvaccinal) to SARS-CoV-2 virus. **Materials and Methods.** A total of 130 volunteers participated in the study. Immunophenotyping of peripheral blood leukocytes using flow cytometry was performed. The presence of specific IgG antibodies to N-protein SARS-CoV-2, total IgA and cytokines (IL-4, IL-10, IFN- γ , TNF- α) was assessed in serum by ELISA. **Results and Discussion.** A statistically significant increase in BL was recorded in volunteers with hybrid immunity 1 month (14,0%

* Для переписки: Татарникова Валентина Владимировна, к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (950) 111-92-53, факс: +7 (3952) 22-01-40, vvoitkova@mail.ru. ©Татарникова В. В. и др.

** For correspondence: Tatarnikova Valentina V., Cand. Sci. (Biol.), senior researcher laboratory of pathophysiology, FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор, 78, Trilissera, Irkutsk, 664047, Russia. +7 (950) 111-92-53, fax: +7 (3952) 22-01-40, vvoitkova@mail.ru. ©Tatarnikova VV, et al.

(12,3–16,4%) after vaccination compared to healthy volunteers (9,1% (6,4–10,2%), $p = 0,0007$) and people with primary COVID-19 infection (10,2% (8,3–12,1%), $p = 0,0134$). In volunteers with natural and hybrid immunity, as well as in revaccinated people, an increase in B1-cells (CD3-CD19+CD5+CD27-) was observed during 3–9 months of observation. It is shown that the increase of B-lymphocytes with «switched» class of synthesized antibodies was detected in people with breakthrough immunity. Increased levels of T-lymphocytes expressing HLA-DR were recorded in all individuals during 6–9 months of follow-up. Volunteers with breakthrough immunity showed a significant increase in the positivity index when assessing the presence of specific IgG class antibodies to the coronavirus N-protein compared with volunteers with natural and hybrid immunity. **Conclusions.** Vaccination promotes protective immunity sufficient for timely activation of memory T- and B-cells in breakthrough immunity and maintenance of immunologic efficacy in hybrid immunity against COVID-19. The results help to assess the strain of innate and adaptive immunity in novel coronavirus infection and to fill gaps in the understanding of immunopathogenesis in COVID-19.

Keywords: COVID-19, vaccination, immunity, flow cytometry, blood cells

No conflict of interest to declare.

For citation: Tatarnikova VV, Dubrovina VI, Kiseleva NO et al. Natural, hybrid and breakthrough immunity to SARS-CoV-2. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(2):50–60 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-50-60>

Введение

COVID-19 на сегодняшний день по-прежнему остается проблемой здравоохранения с потенциальной угрозой социально-экономическому благополучию. Начало пандемии характеризовалось инфицированием восприимчивых людей, но в настоящее время появление новых генетических линий вируса SARS-CoV-2 и введение обязательной вакцинации повлияло на изменение эпидемиологической ситуации. В ходе распространения вируса SARS-CoV-2 сформировались понятия «прорывной» (регистрация случаев COVID-19 у ранее вакцинированных людей) и «гибридный» (вакцинация после перенесенного заболевания) иммунитет, что говорит о вариантах иммунной защиты.

Отечественными и зарубежными исследователями продемонстрировано, что вакцинация усиливает иммунитет, приобретенный после перенесенного заболевания у взрослых людей [1–4]. Изучению прорывного иммунитета посвящено мало работ, однако в них также показано усиление иммунного ответа [5,6]. При этом необходимо отметить, что исследования направлены преимущественно на изучение гуморального иммунитета, а данные о клеточном составе крови в динамике и вовсе отсутствуют.

Ввиду того, что иммунная система организма представляет собой сложный механизм, продолжительность изменений и характер иммунных реакций может существенно отличаться при формировании различных форм иммунитета против COVID-19.

Наше исследование важно для понимания комплексного влияния вируса SARS-CoV-2 и вакцинации против COVID-19 на организм человека, а также особенностей формирования иммунного ответа в динамике.

Цель исследования – проанализировать динамику изменения клеточного состава крови в зависимости от типа сформированного иммунитета на вирус SARS-CoV-2 (естественный, гибридный, прорывной, поствакцинальный).

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 130 волонтеров, переболевших COVID-19 и/или вакцинированных против коронавирусной инфекции, которые были распределены на 5 групп (табл. 1). В группу 1 вошли однократно переболевшие COVID-19 ($n = 74$), период забора биоматериала с ноября 2020 г. по февраль 2022 г.). В группу 2 ($n = 39$) вошли однократно переболевшие COVID-19, и в последующем прошедшие полный курс вакцинации инактивированной цельновирионной вакциной «КовиВак» (8,20%), двухвекторной вакциной «Спутник V» (14,36%) или «Спутник Лайт» (17,44%), в группу 3 ($n = 28$) – прошедшие полный курс вакцинации «Спутник V» (21, 75%) или пептидной вакциной «ЭпиВакКорона» (7,25%), и в последующем однократно переболевшие COVID-19, в группу 4 ($n = 27$) – прошедшие полный курс вакцинации «Спутник V» (12,45%) или пептидной вакциной «ЭпиВакКорона» (15,55%), в группу 5 – ($n = 31$) люди, ревакцинированные «Спутник Лайт» (16,52%), «Спутник V» (10,32%) или «Ковивак» (5,16%). Забор биоматериала у волонтеров групп 2–5 проходил с января 2021 г. по ноябрь 2022 г.

В это исследование в качестве контрольной группы также были включены 47 волонтеров (группа 6, ЗВ), здоровых на момент забора биологического материала, не контактировавших с больными COVID-19, ранее не болевших COVID-19, а также не вакцинированных. Биологический материал от ЗВ получен во время пандемии с ноября 2020 г. по март 2021 г.

Критерии исключения из исследования – наличие симптомов острых респираторных инфекций и хронических заболеваний различной этиологии в стадии обострения. В работе с добровольцами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 3 от 01.06.2020, протокол № 7 от 15.11.2021 г.). Каждый участник предоставил письменное согласие на участие в исследовании.

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

№ группы group no.	Тип иммунитета Types of immunity	Наличие COVID-19 в анамнезе Presence of COVID-19 in the history	Вакцинация Vaccination	Ревакцинация Revaccination	Обозначение группы Group labeling	Количество добровольцев Number of volunteers
1	Естественный Natural	Однократно переболевшие COVID-19 COVID-19 single-infected individuals	–	–	Cov	74
2	Гибридный Hybrid	Однократно переболевшие COVID-19 до вакцинации One-time COVID-19 survivors prior to vaccination	+	–	Cov/BЦ Cov/VC	39
3	Прорывной Breakthrough	Однократно переболевшие COVID-19 после вакцинации One-time COVID-19 survivors after vaccination	+	–	ВЦ/Cov VC/Cov	28
4	Вакцинальный Vaccine	Не болевшие Unsick	+	–	ВЦ VC	27
5	Вакцинальный Vaccine	Не болевшие Unsick	+	+	РВЦ RVC	31
6	–	–	–	–	ЗВ HV	47

Примечание: «+» – наличие вакцинации/ревакцинации; «–» – вакцинация/ревакцинация не проводилась.
Note: «+» – presence of vaccination/revaccination; «–» – no vaccination/revaccination.

Скрининг волонтеров и забор образцов крови проводился на базе ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. Диагноз «COVID-19» устанавливался на основании характерных клинических проявлений и лабораторного подтверждения: положительного результата ПЦР-анализа объединенного респираторного мазка из ротоглотки и носоглотки (АмплиСенс® COVID-19-FL, регистрационный номер РЗН 2021/14026). Взятие крови проводили 4 раза (через 1, 3, 6 и 9 месяцев) натощак из локтевой вены в соответствии со стандартом ГОСТ Р 53079.4-2008. Срок после перенесенного заболевания/вакцинации/ревакцинации определялся на основе разницы между датой взятия крови и датой появления первых симптомов, характерных для COVID-19 (группа 1 и 3), датой последней вакцинации (группа 2 и 4) и ревакцинации (группа 5). У здоровых доноров биологический материал получали однократно.

Фенотип клеток крови (антикоагулянт ЭДТА) определяли с помощью проточной цитометрии по стандартной методике в четырех панелях с использованием monoclonalных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов (Becton Dickinson, США): CD45, CD193, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD45Ro, CD45Ra, CD19, CD5, CD27, IgD, CD38, CD10, HLA-DR, CD69, CD25. Анализ окрашенных образцов проводили на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto™ II (Becton Dickinson, США)

в программе BD Diva версии 6.0. В каждой пробе анализировалось 30 000 событий CD45⁺-клеток, которые выделяли на графике SSC/CD45. Для изучения состояния врожденного и адаптивного иммунитета оценивали 44 популяции лейкоцитов крови. Рассчитывали интегральные гематологические индексы: NLR – индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, NMR – индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам, LER – индекс соотношения лимфоцитов к эозинофилам, LMR – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам, NER – индекс соотношения нейтрофилов к эозинофилам, а также иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по соотношению хелперных (CD3⁺CD4⁺CD8⁺, Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺CD8⁺, Tc) – Th:Tc (у.е.), индекс соотношения Т- (CD3⁺, TL) и В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺, BL) – TL:BL (у.е.) и соотношение CD45Ra⁺:CD45Ro⁺ (у.е.) для общей популяции TL, Th- и Tc-клеток.

В сыворотке крови, полученной по стандартной методике (кровь с активатором свертывания и гелем отстаивали при комнатной температуре не менее 30 мин и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин), определяли цитокины (IL-4, IL-10, IFN-γ, TNF-α), общий IgA и специфические антитела к SARS-CoV-2 методом ИФА. Для определения цитокинов и общего IgA использовали коммерческие тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (р.п. Кольцово, Новосибирская область), для качественной оценки наличия специфических антител

к SARS-CoV-2 – набор реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболенск) согласно инструкциям производителей.

Описательные статистические данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильных диапазонов в виде 25 и 75 перцентилей (IQR). Сравнительный анализ групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения STATISTICA. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Отличие показателей ($CD19^+ IgD^+ CD27^+$, $CD19^+ IgD^- CD27^+$, $CD19^+ IgD^- CD27^-$, $CD19^+ IgD^+ CD27^-$ и $CD3^- CD16^+ HLA-DR^+$ -клетки) исследуемых групп от референсных значений определялось методом бутстрепа (1000 реплик) в программе R; p -value рассчитывалось как отношение количества средних значений, не превышающих верхнюю границу референса, к общему числу реплик бутстрепа.

Результаты

Изменений относительного содержания основных популяций лейкоцитов (лимфоциты, моноциты, нейтрофилы) и значений интегральных гематологических индексов (NLR, LER, LMR, NER) у волонтеров групп 2–5 не выявлено. Снижение индекса NMR отмечено только в группе 3 (ВЦ/Cov) через 1 месяц после начала заболевания (7,4% (7,2–8,6%), $p = 0,0307$) по сравнению с ЗВ (8,6% (7,6–10,2%)). У волонтеров, перенесших первичную инфекцию COVID-19 (естественный иммунитет, группа 1), нами выявлено перераспределение клеток крови, отвечающих за развитие врожденного иммунитета: увеличение содержания лимфоцитов и моноцитов при снижении нейтрофилов, и индекса NMR. Подробная оценка динамики, иммунного профиля у лиц с естественным иммунитетом (Cov) описана в статье Tatarnikova VV с соавт. [7].

При анализе количества Т-лимфоцитов изменения регистрировались только у Cov: увеличение Th при снижении Tc, что приводило к повышению индекса ИРИ [7]. Статистически значимых различий относительно этих показателей, а также TL, DN и NK-клеток между 2–6 группами не зарегистрировано. При оценке динамики уровня наивных Т-клеток и Т-лимфоцитов памяти изменения были выявлены в отношении $CD3^+ CD8^+ CD45Ro^+ CD45Ra^-$ -клеток у волонтеров с гибридным иммунитетом (Cov/ВЦ) в первые сроки наблюдения (через 1 и 3 месяца: 4,6% (3,3–7,5%) и 5,3% (4,9–7,4%) соответственно) по сравнению с ЗВ (7,8% (5,4–10,4%), $p < 0,05$). У людей из группы ВЦ/Cov регистрировалось увеличение $CD3^- CD4^+ CD45Ro^- CD45Ra^+$ -клеток через 1 (16,2% (13,7–19,3%) $p = 0,0364$) и 3 месяца (18,7% (13,0–21,8%), $p = 0,0058$) в сравнении с группой 6 (11,1% (6,1–16,8%)), что сказывалось на соотношении

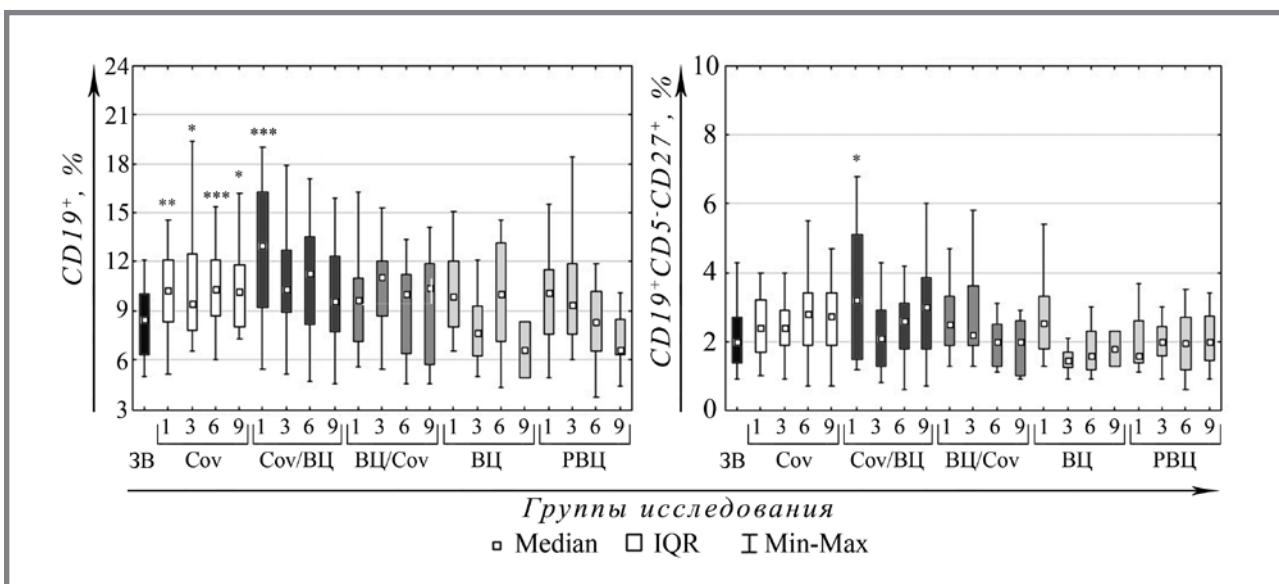
$CD3^- CD4^+ CD45Ra^+$: $CD45Ro^+$ (3-й месяц наблюдения – 1,06% (0,64–1,45%), $p = 0,0089$; группа 6 – 0,61% (0,27–0,98%)). Аналогичное снижение $CD45Ro^+ Tc$ (5,6% (4,3–7,4%), $p < 0,01$) и повышение Th, экспрессирующих $CD45Ra^+$, также было установлено у лиц с Cov [7] на 1-й месяц наблюдения (14,3% (11,2–21,2%), $p = 0,0415$). Изменений соотношения $CD45Ra^+ : CD45Ro^+$ Т-лимфоцитов и их субпопуляций у добровольцев групп 2–5 не было выявлено, в то время как у группы 1 зарегистрировано увеличение соотношения $CD3^+ CD45Ra^+ : CD45Ro^+$.

Установлено снижение NK-клеток, экспрессирующих альфа-цепь CD8 ($CD3^- CD8^+$), на 3 и 6 месяцев соответственно у лиц с ВЦ (2,9% (1,9–4,3%) и (2,1% (1,6–3,8%)), у лиц с Cov/ВЦ (2,6% (1,9–4,5%) и 2,8% (1,9–4,6%)) и с ВЦ/Cov (2,7% (2,2–3,5%)) и 1,6% (1,3–2,7%) по сравнению со здоровыми волонтерами (4,0% (2,5–5,4%), $p < 0,05$). У людей с естественным иммунитетом подобных изменений не регистрировалось.

Статистически значимое увеличение BL (рис. 1) зарегистрировано у волонтеров группы Cov/ВЦ через 1 месяц (14,0% (12,3–16,4%)) по сравнению с ЗВ (9,1% (6,4–10,2%)), $p = 0,0007$ и у перенесших первичную инфекцию COVID-19 (10,2% (8,3–12,1%)), $p = 0,0134$ [7]. Несмотря на то, что этот показатель находился в пределах референсных значений (5–18%), тем не менее, данное изменение сказывалось на снижении показателя TL:BL в группе Cov/ВЦ (5,2% (3,8–6,6%), $p = 0,0026$) по сравнению с ЗВ (8,0% (6,5–11,0%)). У добровольцев группы 2 также отмечено повышение содержания B1-клеток ($CD3^- CD19^+ CD5^+ CD27^+$) на протяжении 6 месяцев наблюдения: через месяц – 1,9% (1,1–2,6%), $p = 0,0083$; через три месяца – 1,4% (0,7–2,6%), $p = 0,0258$; через шесть месяцев – 1,8% (0,8–2,4%), $p = 0,0009$ по сравнению с ЗВ (0,9% (0,5–1,5%)). Аналогичное изменение зарегистрировано и у ревакцинированных добровольцев (группа 5) на протяжении 3 месяцев наблюдения (месяц – 1,6% (1,5–2,9%), $p = 0,0016$; три месяца – 1,6% (0,9–3,1%), $p = 0,0016$). У лиц из группы 1 повышенное содержание BL (в среднем в 1,2 раза по сравнению со здоровыми волонтерами) и снижение индекса TL:BL наблюдалось на протяжении всего периода наблюдения, а повышение B1-клеток регистрировалось на 6-й и 9-й месяц наблюдения [7]. Стоит обратить внимание, что содержание B1-клеток (0,5–2,1%) находилось в пределах референсных значений. Изменений содержания B2-клеток не обнаружено. Также не зарегистрировано каких-либо различий в содержании BL, экспрессирующих CD38 и CD69.

Увеличение доли BL (рис. 1) у волонтеров группы 2 через месяц наблюдения, по-видимому, связано с увеличением содержания B-клеток памяти ($CD3^- CD19^+ CD5^- CD27^+$) в 2 раза (4,0% (3,2–5,3%), $p = 0,0104$) по сравнению со здоровыми волонтерами (2,0% (1,4–2,7%)). Стоит обратить внимание,

Рисунок 1. Динамика содержания В-лимфоцитов и В-клеток памяти
Figure 1. Dynamics of B-lymphocyte and memory B-cell percentage

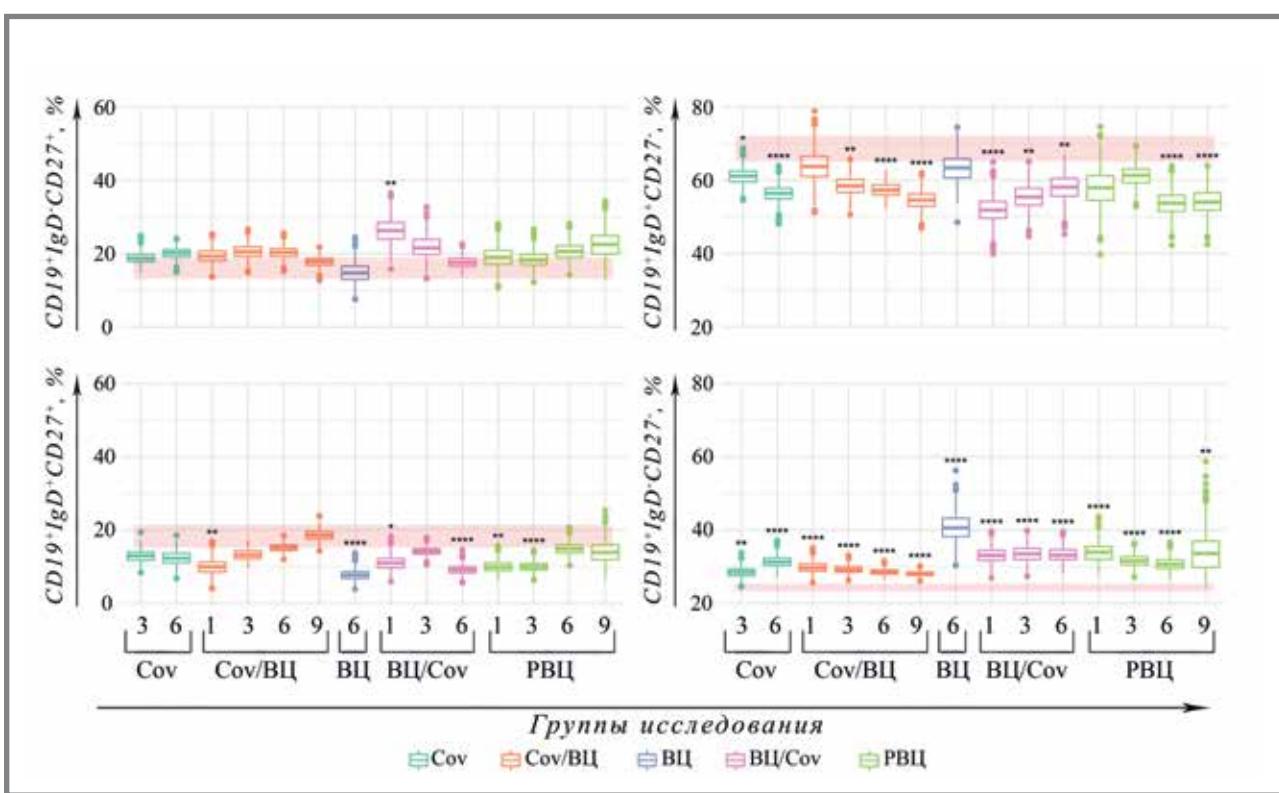


Примечание: Median (IQR); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми волонтерами. Черный бокс – здоровые волонтеры (3В); белые боксы – волонтеры с естественным иммунитетом (Cov); темно-серые боксы – волонтеры с гибридным иммунитетом (Cov/BЦ); средне-серые боксы – волонтеры с прорывным иммунитетом (ВЦ/Cov); светло-серые боксы – волонтеры с вакцинальным иммунитетом (ВЦ, RВЦ); цифрами указаны сроки наблюдения, соответствующие 1, 3, 6 и 9 месяцев наблюдения.

Note: Median (IQR); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ compared to healthy volunteers. Black box – healthy volunteers (HV); white boxes – volunteers with natural immunity (Cov); dark gray boxes – volunteers with hybrid immunity (Cov/VC); medium gray boxes – volunteers with breakthrough immunity (VC/Cov); light gray boxes – volunteers with vaccine immunity (VC, RVC); numbers indicate observation periods corresponding to 1, 3, 6, and 9 months of follow-up.

Рисунок 2. Сравнение массива средних значений, полученных методом бутстрепа (1000 реплик), для $CD19+IgD+CD27^+$, $CD19+IgD-CD27^+$, $CD19+IgD-CD27^-$, $CD19+IgD+CD27^-$ В-клеток в исследуемых группах с референсными значениями [8] (красная область)

Figure 2. Comparison of bootstrap array of mean values (1000 replicates) for $CD19+IgD+CD27^+$, $CD19+IgD-CD27^+$, $CD19+IgD-CD27^-$, $CD19+IgD+CD27^-$ B-cells in the studied groups with reference values [8] (red area)



Примечание: Median (IQR); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.
Note: Median (IQR); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

что содержание В-лимфоцитов памяти (1,8–6,8%) находилось в пределах референсных значений. Однако каких-либо изменений в распределении В-клеток памяти на основании экспрессии IgD и CD27 у этой группы людей не выявлено. Ввиду того, что в нашем исследовании по группе 6 отсутствовали данные о В-клетках, экспрессирующих IgD и CD27, мы использовали референсные значения, представленные в статье Morbach H. с соавт. [8]: CD19⁺IgD⁺CD27⁺ (В-клетки памяти «непереключенным» классом синтезируемых антител) – 15,2 % (13,4–21,4%), CD19⁺IgD⁺CD27⁺ (В-клетки с переключенной памятью синтезирования антител) – 13,2% (9,2 – 18,9%), CD19⁺IgD⁺CD27⁺ (дабл-негативные В-клетки) – 3,3% (2,1–5,3 %), CD19⁺IgD⁺CD27⁺ (наивные В-клетки) – 65,1% (58,0–72,1%). Для выявления статистически значимых различий применяли метод бутстрепа (1000 реплик), в исследование включали группы с достаточным количеством данных ($n = >10$). Показано, что во всех исследуемых группах отмечено снижение количества наивных В-клеток по сравнению с референсными значениями, в то время как регистрировалось увеличение дабл-негативных В-лимфоцитов (рис. 2). Также зафиксировано сниженное содержание CD19⁺IgD⁺ CD27⁺-клеток преимущественно в течение 3 месяцев после перенесенного заболевания или вакцинации. В случае В-лимфоцитов с переключенной памятью синтезирования антител выявлено повышение их процентного содержания у людей с прорывным иммунитетом через месяц после перенесенной коронавирусной инфекции (рис. 2). Обращает на себя внимание, что в группе ВЦ через 1 и 3 месяца после вакцинации количество CD19⁺IgD⁺ CD27⁺-клеток статистически значимо выше: в 3,0 раза, чем у лиц с Cov (р < 0,01), с Cov/ВЦ – 2,5 раза (р < 0,001), с ВЦ/Cov – 2,1 раза (р < 0,05).

При анализе функциональной активности клеток выявлено, что у лиц с гибридным, прорывным и вакцинальным иммунитетом на протяжении 9 месяцев наблюдения регистрировался повышенный уровень Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR, а у лиц с естественным иммунитетом – в течение 6 месяцев (табл. 2). В случае CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов у лиц с ВЦ отмечено сниженное количество этих клеток с 3 по 9 месяц наблюдения, в то время как у лиц с Cov/ВЦ и ВЦ/Cov экспрессия CD25⁺ Т-лимфоцитами была увеличена через месяц наблюдения в среднем в 1,5 раза по сравнению с ЗВ (табл. 2). Различий в содержании активированных Т-лимфоцитов между изучаемыми группами 1–5 не выявлено. Интересен факт, что при сопоставлении полученных в ходе исследования данных о содержании активированных Т-лимфоцитов (HLA-DR⁺ и CD25⁺) с референсными (1,3 – 10% и 3,5–12,5% соответственно) у ЗВ изучаемые показатели находились в указанных референсных пределах, чего не скажешь об активированных NK-клетках. Анализ функциональной активности NK-клеток (CD3⁺CD16⁺HLA-DR⁺) показал,

что во время пандемии у людей контрольной группы содержание этих клеток было выше в среднем в 6 раз (р = 0,0000) по сравнению с референсными значениями (0–2,6%). У людей, однократно переболевших COVID-19 (Cov), значительное увеличение этих клеток регистрировалось через месяц наблюдения, к 3 месяцу содержание натуральных киллеров, экспрессирующих HLA-DR, значительно снижалось. Примечательно, что через полтора года после начала пандемии у волонтеров 2–5 групп содержание NK-клеток, экспрессирующих HLA-DR, возвращалось к уровню референсных значений независимо от перенесенной болезни или вакцинации. В то же время, при формировании вакцинального иммунитета (ВЦ) отмечалась значительная активация NK-клеток по сравнению с Cov/ВЦ и ВЦ/Cov (р < 0,01) – в среднем в 2,6 раза (табл. 2).

Показано, что у волонтеров 1–5 групп на протяжении всего срока наблюдения обнаруживались специфические антитела класса IgG к N-белку коронавируса, что подтверждается значениями индекса позитивности (ИП) >1 и статистической достоверностью полученных данных по сравнению с группой здоровых людей (р < 0,001). Тем не менее, у волонтеров, обладающих прорывным иммунитетом (ВЦ/ Cov), отмечалось значительное увеличение данного показателя (рис. 3) по сравнению с волонтерами, переболевшими COVID-19 (Cov), и людьми, имеющими гибридный иммунитет (Cov/ВЦ). В случае волонтеров, вошедших в группы ВЦ и РВЦ, на 1-й срок наблюдения (1 месяц) регистрировались низкие значения ИП по сравнению с группой Cov.

При оценке уровня общего IgA существенных различий между группами не обнаружено. Однако отмечено, что у лиц с Cov регистрировалось постепенное увеличение общего IgA к 6 месяцу наблюдения (1-й месяц – на 0,8% (0,6–1,1%); 3-й месяц – на 0,3% (0–2,6%); 6-й месяц – на 4,2% (2,8–5,1%)), а у волонтеров с ВЦ/Cov – снижение (1-й месяц – на 4,1% (2,7–5,1%); 3-й месяц – на 2,9% (2,1–3,7%); 6-й месяц – на 1,8% (0,2–2,9%)). Оценка содержания цитокинов показала увеличенное содержание количества IL-10 у лиц с ВЦ на 6-й месяц (5,8% (4,3–14,1%)) наблюдения по сравнению с лицами с Cov (3,4% (2,6–4,8%), р = 0,0356), ВЦ/Cov (2,4% (2,0–3,5%), р = 0,0088) и Cov/ВЦ (3,7% (0,9–4,5%), р = 0,0048). У волонтеров, вошедших в группу РВЦ (0,4% (0,2–0,7%)) и ВЦ/Cov (0,4% (0–0,6%)), в 1-й месяц наблюдения отмечалось снижение в 1,5 раза уровня TNF- α по сравнению с ВЦ (3,1% (2,1–3,4%); р = 0,0142 и р = 0,0098 соответственно) и Cov % (1,1–1,7%); р = 0,0107 и р = 0,0064 соответственно). Различий в содержании IL-4 и IFN- γ не обнаружено.

Обсуждение

В нашем исследовании общее состояние организма волонтеров из наблюдаемых групп наглядно представлено характером изменений интегральных

Таблица 2. Результаты анализа функциональной активности клеток в динамике, Me (IQR)
Table 2. Results of the analysis of functional activity of cells in dynamics, Me (IQR) ПЕРЕВОД

Группа Group	Срок наблюдения, мес. Follow-up period, months.	CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	CD3 ⁺ CD16 ⁺ HLA-DR ⁺ , %
Cov (1)	1	7,3 (5,0–11,2)**	6,7 (5,9–7,6)	61,0 (25,1–64,9)**
	3	5,6 (3,7–8,7)*	7,9 (6,1–9,5)*	9,9 (5,8–15,1)*
	6	4,9 (3,0–6,4)*	6,0 (4,3–8,7)	6,9 (3,4–12,8)**
	9	4,8 (3,3–7,6)	6,2 (4,3–8,0)	6,0 (4,1–10,7)**
Cov/ВЦ (2) Cov/VC	1	7,8 (4,2–8,5)*	10,0 (8,7–12,5)*	2,8 (1,9–6,1)**
	3	5,0 (4,1–11,8)*	7,0 (4,9–8,7)	2,3 (1,4–4,4)***
	6	5,5 (4,1–7,5)**	6,7 (4,5–8,5)	2,1 (1,2–3,0)***
	9	5,4 (4,0–8,9)*	3,8 (2,9–11,5)	2,0 (1,1–3,2)***
ВЦ/Cov (3) VC/Cov	1	6,0 (4,8–7,6)**	9,3 (4,4–16,4)**	2,8 (2,0–4,9)***
	3	4,2 (3,7–5,5)*	5,7 (2,6–7,1)	2,1 (1,9–3,1)***
	6	5,9 (3,8–14,7)*	5,8 (4,2–9,1)	2,7 (2,0–3,9)***
	9	13,2 (9,4–18,2)***	8,4 (6,5–15,3)	2,6 (2,4–4,1)***
ВЦ (4) VC	1	5,2 (3,2–6,4)	6,1 (5,6–6,4)	9,0 (6,4–13,6)*
	3	6,3 (3,4–8,7)*	3,6 (1,7–4,0)*	5,3 (3,0–7,2)*
	6	5,6 (2,8–10,2)*	3,3 (2,5–3,8)*	5,4 (2,5–8,6)***
	9	7,7 (6,2–9,3)*	2,3 (1,8–2,8)*	1,3 (1,1–1,5)**
РВЦ (5) RVC	1	5,3 (3,6–9,1)*	6,4 (5,8–9,1)	2,6 (2,0–5,5)*** ⁰
	3	5,6 (3,5–8,3)**	5,8 (3,9–7,7)	2,4 (1,6–4,4)***
	6	8,1 (5,5–10,6)***	6,4 (4,0–9,3)	3,0 (2,1–4,8)***
	9	7,4 (5,8–11,4)**	4,6 (3,6–5,9)	4,2 (2,2–5,5)***
Контроль (6) Control	–	3,5 (2,5–4,7)	6,4 (5,2–7,3)	16,6 (12,0–21,8)

Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ по сравнению с группой 6, ⁰ $p < 0,01$ по сравнению с группой 4 (ВЦ).

Note: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,0001$ compared with group 6, ⁰ – $p < 0,01$ compared with group 4 (VC).

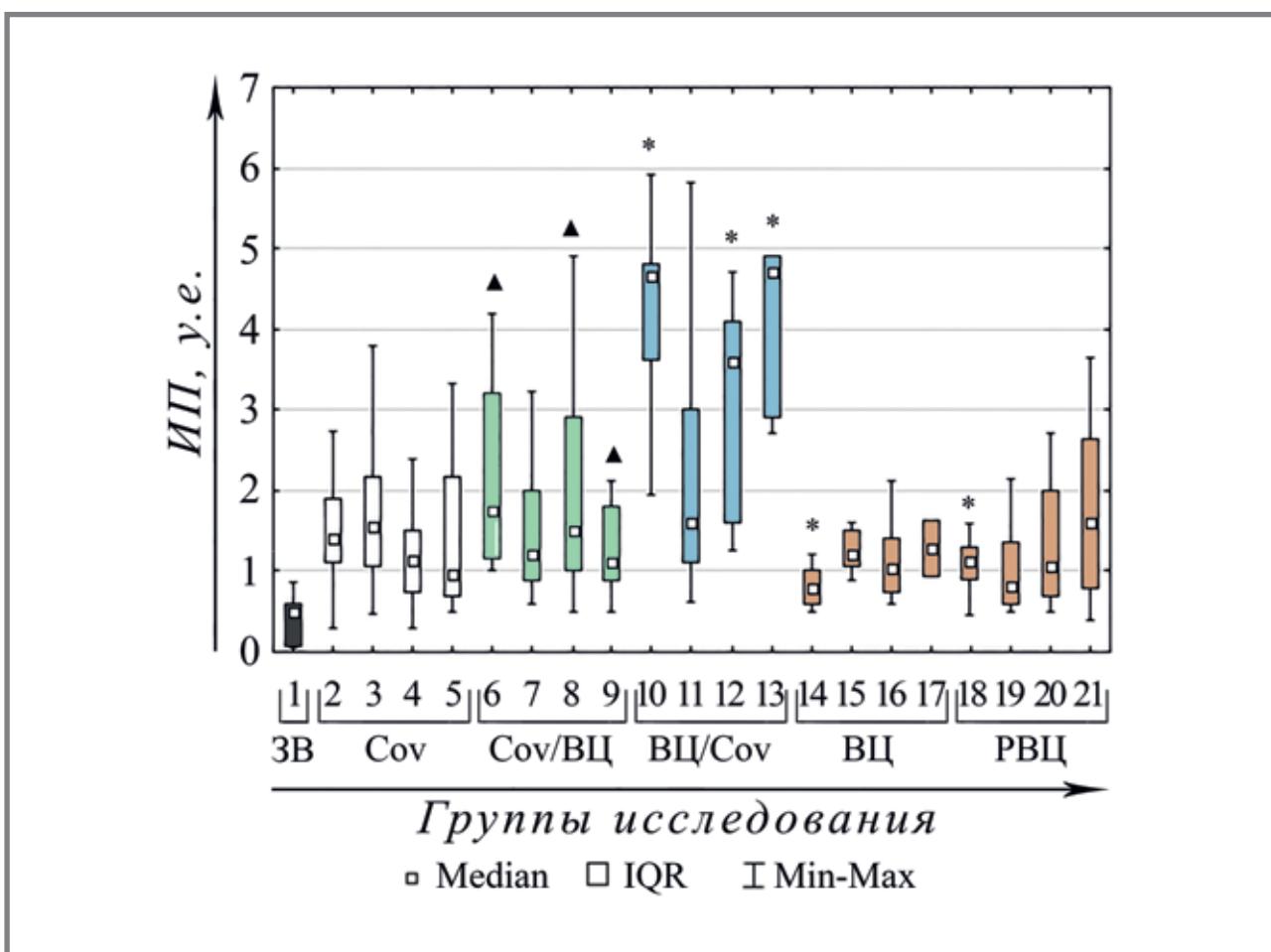
гематологических индексов (NMR, NLR, LMR, LER, NER), которые являются показателями системного воспалительного ответа [9–11]. В целом в группах не выявлялись изменения этих показателей, что свидетельствует об отсутствии серьезных нарушений внутренней среды организма. При этом наиболее существенные и продолжительные изменения установлены среди лиц с естественным иммунитетом, у которых наблюдалось изменение баланса как основных клеточных популяций лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов, а также увеличение функциональной активности NK и лейкоцитов [7]. Изменения, зарегистрированные у этой группы волонтеров, характерны для вирусных инфекций [12] и свидетельствуют о развитии противовирусного иммунного ответа при первичной встрече с патогеном и формировании гуморального иммунитета.

Продемонстрировано участие CD45RO⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов и CD45RA⁺ Т-хелперов в развитии иммунного ответа у волонтеров с Cov,

ВЦ/Cov и Cov/ВЦ, что согласуется с данными других исследований [13,14]. Это обстоятельство косвенно может указывать на формирование и поддержание В-клеток памяти, поскольку известно, что хелперные Т-клетки принимают непосредственное участие в процессах активации ранее образованных В-клеток памяти при повторном заражении или вакцинации, а также в поддержании их разнообразия [15]. Кроме того, описанное изменение может объяснить высокий гуморальный ответ у людей с естественным, прорывным и гибридным иммунитетом. Участие CD8⁺ CD45RO⁺ Т-клеток памяти свидетельствует о развитии полноценного иммунного ответа, потому что недостаточность этих клеток приводит к задержке клиренса вируса, увеличению тяжести течения вирусных заболеваний и повышению риска летального исхода [16,17].

Продолжительные изменения субпопуляционного состава клеток крови зарегистрированы в отношении функциональной активности клеток.

Рисунок 3. Наличие специфических антител IgG к N-белку вируса SARS-CoV-2
Figure 3. Presence of specific IgG antibodies to the N-protein of SARS-CoV-2 virus



Примечание: Median (IQR); * $p < 0,01$ по сравнению с Cov, ▲ $p < 0,01$ по сравнению с ВЦ/Cov черный бокс – здоровые волонтеры (ЗВ); белые боксы – волонтеры с естественным иммунитетом (Cov); зеленые боксы – волонтеры с гибридным иммунитетом (Cov/ВЦ); синие боксы – волонтеры с прорывным иммунитетом (ВЦ/Cov); оранжевые боксы – волонтеры с вакцинальным иммунитетом (ВЦ, РВЦ); цифрами указаны сроки наблюдения, соответствующие 1, 3, 6 и 9 месяцу наблюдения.

Note: Median (IQR); * $p < 0,01$ compared to Cov; ▲ $p < 0,01$ compared to VC/Cov

Black box – healthy volunteers (HV); white boxes – volunteers with natural immunity (Cov); green boxes – volunteers with hybrid immunity (Cov/VC); blue boxes – volunteers with breakthrough immunity (VC/Cov); orange boxes – volunteers with vaccine immunity (VC, RVC); numbers indicate follow-up periods corresponding to 1, 3, 6 and 9 months of follow-up.

Так, в нашем исследовании показана важная роль NK-клеток в предотвращении инфекции во время пандемии, что характеризовалось повышенным уровнем функциональной активности этих клеток (CD3-CD16⁺HLA-DR⁺) у волонтеров контрольной группы. В связи с тем, что биологический материал у них забирался во время пандемии (с ноября 2020 г. по март 2021 г.), возможно, это может указывать на некоторую активацию этих клеток у ЗВ и их важную роль в предупреждении манифестной инфекции. Примерно через год после начала пандемии у волонтеров 2–5 групп содержание NK-клеток, экспрессирующих HLA-DR, возвращалось к уровню референсных значений независимо от перенесенной болезни или вакцинации. Также нами обнаружена длительная циркуляция в крови Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR (в течение 9 месяцев), у волонтеров всех исследуемых групп, которое происходило независимо от вида иммунитета. Усиленная активация Т-клеток, сопровождающаяся увеличением

экспрессии HLA-DR, была показана при тяжелом течении COVID-19 [18,19].

В отношении NK-клеток, экспрессирующих альфа-цепь CD8 (CD3-CD8⁺), нами показано снижение их содержания у людей с гибридным и прорывным иммунитетом, что может косвенно указывать на элиминацию вируса из организма. Известно, что эти клетки обладают повышенной цитотоксичностью за счет того, что молекула CD8 способствует выживанию NK-клеток после лизиса клеток-мишней. В то же время в ряде исследований продемонстрирована способность NK-клеток генерировать антиген-специфическую память [20], что также может быть причиной наблюдаемых изменений.

Сопоставление результатов естественного иммунитета с иммунитетом гибридным и прорывным показало, что значительное повышение содержания BL у волонтеров с гибридным иммунитетом в первый месяц наблюдения может свидетельствовать в пользу активации сформированных при первичной инфекции В-клеток памяти (CD27⁺)

и в целом указывать на поддержание гуморального иммунитета. Увеличение содержания В1-клеток через 6–9 месяцев наблюдения у лиц с естественным иммунитетом в сочетании с повышением уровня сывороточного IgA к этому же сроку может говорить о формировании долгоживущих клеток памяти, которое происходит в течение 3–5 месяцев после заболевания [21]. Как известно, IgA играет важную роль в иммунитете слизистых оболочек и обеспечивает тем самым первую линию защиты при вирусных инфекциях, поэтому поддержание его уровня является особенно актуальным во время пандемии. Известно, что дефицит анти-SARS-CoV-2 IgA и секреторного IgA может усугубить течение инфекции или привести к задержке клиренса вируса. С другой стороны, есть данные, что среди пула CD5⁺ В-лимфоцитов существуют регуляторные В-лимфоциты [22,23], которые специализируются на подавлении иммунного ответа, в том числе и при вирусных инфекциях [24], что может объяснить увеличение этих клеток на поздних сроках исследования. Возможно, эти клетки способствуют супрессии иммунного ответа у переболевших первичной инфекцией COVID-19, помогают избежать дальнейшего повреждения и восстановить гомеостаз организма, особенно при воспалении, опосредованном Т-клетками. В то же время высокие значения сывороточного IgA у лиц с прорывным иммунитетом может свидетельствовать об активации В-клеток памяти, сформированных после вакцинации, и секреции специфичных антител к вирусу SARS-CoV-2 при инфекционном процессе [25], что имеет важное значение для ранней защиты от вирусных инфекций.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить особенности динамики содержания циркулирующих иммунокомпетентных клеток в течение 9 месяцев в зависимости от вида сформированного иммунитета, а также оценить напряженность врожденного и адаптивного иммунитета. В нашем исследовании наряду с другими наблюдениями [5,26] продемонстрировано, что у лиц с гибридным и прорывным иммунитетом формируется более устойчивый гуморальный

иммунный ответ по сравнению с однократно переболевшими новой коронавирусной инфекцией или вакцинированными [27–29]. Характер изменений изучаемых показателей у лиц с гибридным иммунитетом (содержание В-лимфоцитов и В1-клеток, концентрация IgA) свидетельствует о формировании Т- и В-клеток иммунной памяти. Стоит отметить, что степень защиты после вакцинации со временем снижается и может приводить к прорывным инфекциям. Однако вакцинация, предшествующая прорывной инфекции, усиливает гуморальный иммунный ответ.

Наши данные подчеркивают важность иммунологического анамнеза для понимания иммунного ответа на вакцину и могут иметь важное значение для персонализации схем вакцинации, используемых для предотвращения COVID-19, а также при оценке эффективности вакцинации и понимания ее вклада в формирование стойкого иммунитета. Полученные результаты помогают оценить напряженность врожденного и адаптивного иммунитета при новой коронавирусной инфекции, а также восполнить пробелы в понимании иммунопатогенеза при COVID-19.

Выводы

Вакцинация способствует формированию защитного иммунитета, достаточного для своевременной активации Т- и В-клеток памяти при прорывном иммунитете и поддержания иммунологической эффективности при гибридном иммунитете против COVID-19.

Гуморальный иммунитет и уровень функциональной активности Т-лимфоцитов сохраняются в течение 9 месяцев у лиц с естественным, гибридным и прорывным иммунитетом.

После вакцинации/ревакцинации развивается более слабый гуморальный иммунитет, в то время как функциональная активность Т-лимфоцитов (HLA-DR) сопоставима с активностью, выявленной у людей с естественным, гибридным и прорывным иммунитетом.

Наибольшей гуморальной иммуногенностью обладает прорывной иммунитет.

Литература

1. Epsi N.J., Richard S.A., Lindholm D.A., et al. Understanding "Hybrid Immunity": Comparison and Predictors of Humoral Immune Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines./*Clinical Infectious Diseases*. 2023 Vol. 76, N3. P. e439–e449. doi:10.1093/cid/ciac392
2. Bobrovitz N., Ware H., Ma X., et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression./*Lancet Infectious Diseases*. 2023 Vol. 23, N5. P. 556–567. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00801-5
3. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонова М.В. и др. Механизмы формирования гибридного иммунитета у лиц, переболевших COVID-19 и вакцинированных непептидными антителами SARS-CoV-2. *Медицинская иммунология*. 2022 Т. 24, №3. С. 629–640. doi: 10.15789/1563-0625-MOF-2490
4. Stamatatos L., Czartoski J., Wan Y-H., et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection./*Science*. 2021 Vol. 372. P. 1413–1418. doi: 10.1126/science.abb9175
5. Топтыгина А.П., Африданова З.Э., Закиров Р.Ш. и др. Поддержание иммунологической памяти к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии. *Инфекция и иммунитет*. 2023 Т. 13, №1. С. 55–66. doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009
6. Pérez-Alós L., Hansen C.B., Almagro Armentero J.J., et al. Previous immunity shapes immune responses to SARS-CoV-2 booster vaccination and Omicron breakthrough infection risk./*Nature Communications*. 2023 Vol. 14. P. 5624. doi: 10.1038/s41467-023-41342-2
7. Tatarnikova V.V., Kiseleva N.O., Dubrovina V.I., et al. Immune Profile of COVID-19 Survivors and Contacts During 9 Months: A Cohort Study./*Infectious Diseases & Immunity*. 2023 Vol. 3, N4. P. 163–175. doi: 10.1097/ID9.0000000000000100
8. Morbach H., Eichhorn E.M., Liese J.G., et al. Reference values for B cell subpopulations from infancy to adulthood./*Clinical & Experimental Immunology*. 2010 Vol. 162, N 2. P. 271–279. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04206.x

9. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q., et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020 Vol. 84. P. 106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504
10. Erdogan A., Can F.E., Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021 Vol. 93, N9. P. 5555–5559. doi: 10.1002/jmv.27097
11. Zhan L., Liu Y., Cheng Y., et al. Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) on Cardiovascular Events in Patients with COVID-19. *International Journal of General Medicine*. 2021 Vol. 14. P. 3899–3907. doi: 10.2147/IJGM.S317380
12. Pulendran B., Maddur M.S. Innate Immune Sensing and Response to Influenza. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015 Vol. 386. P. 23–71. doi: 10.1007/82_2014_405
13. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 V.71, N15. P. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
14. Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., et al. Heterogenous CD8+ T Cell Maturation and 'Polarization' in Acute and Convalescent COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022 Vol. 14, N9. P. 1906. doi: 10.3390/v14091906
15. Crotty S. Hybrid immunity: COVID-19 vaccine responses provide insights into how the immune system perceives threats. *Science*. 2021 Vol. 372, N6549. P. 1392–1393. doi: 10.1126/science.abj2258
16. Bender B.S., Croghan T., Zhang L., et al. Transgenic mice lacking class I major histocompatibility complex-restricted T cells have delayed viral clearance and increased mortality after influenza virus challenge. *The Journal of experimental medicine*. 1992 Vol. 175, N4. P. 1143–1145. doi: 10.1084/jem.175.4.1143
17. Mackenzie C.D., Taylor P.M., Askonas B.A. Rapid recovery of lung histology correlates with clearance of influenza virus by specific CD8+ cytotoxic T cells. *Immunology*. 1989 Vol. 67, N3. P. 375–381.
18. Song J-W., Zhang C., Fan X., et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nature Communications*. 2020 Vol. 11, N1. P. 3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2
19. Taeschler P., Adamo S., Deng Y., et al. T-cell recovery and evidence of persistent immune activation 12 months after severe COVID-19. *Allergy*. 2022 Vol. 77, N8. P. 2468–2481. doi: 10.1111/all.15372
20. Sun J.C., Beilke J.N., Lanier L.L. Adaptive Immune Features of Natural Killer. *Cells Nature*. 2009 Vol. 457, N7229. P. 557–561. doi: 10.1038/nature07665
21. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Vol. 371, N 6529. P. eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063
22. Klinker M.W., Lundy S.K. Multiple Mechanisms of Immune Suppression by B Lymphocytes. *Molecular Medicine*. 2012 Vol. 18, N1. P. 123–137. doi: 10.2119/molmed.2011.00333
23. Eiza N., Toubi E., Vadasz Z. Increased T and B Regulatory Cell Function Contributes to the Persistence of HCV and Other Viral Infections. *Israel Medical Association Journal*. 2016 Vol. 18, N3-4. P. 159–61.
24. Lundy S.K. Killer B lymphocytes: the evidence and the potential. *Inflammation Research*. 2009 Vol. 58. P. 345–357 doi: 10.1007/s00011-009-0014-x
25. Sheikh-Mohamed S., Chao G.Y.C., Isho B., et al. Systemic and mucosal IgA responses are variably induced in response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination and are associated with protection against subsequent infection. *Mucosal Immunology*. 2022 Vol. 15, N5. P. 799–808. doi: 10.1038/s41385-022-00511-0
26. Ali H., Alahmad B., Al-Shammari A.A., et al. Previous COVID-19 Infection and Antibody Levels After Vaccination. *Front Public Health*. 2021 Vol. 9. P. 778243. doi: 10.3389/fpubh.2021.778243
27. Anichini G., Terroso C., Gandomi C., et al. SARS-CoV-2 antibody response in persons with past natural infection. *New England of Journal Medicine*. 2021 Vol. 385. P. 90–92. doi: 10.1056/NEJMc2103825
28. Saadat S., Rikhtegaran T.Z., Logue J., et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. *Journal of the American Medical Association*. 2021 Vol. 325, N14. P. 1467–1469. doi: 10.1001/jama.2021.3341.
29. Krammer F., Srivastava K., Alshammary H., et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *New England of Journal Medicine*. 2021 Vol. 384, N14. P. 1372–1374. doi: 10.1056/NEJMc2101667.

References

1. Epsi NJ, Richard SA, Lindholm DA, et al. Understanding "Hybrid Immunity": Comparison and Predictors of Humoral Immune Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(3):e439–e449. doi: 10.1093/cid/ciac392
2. Bobrovitz N., Ware H., Ma X., et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(5):556–567. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00801-5
3. Sizyakina LP., Andreeva II., Kharitonova MV., et al. Mechanisms of formation of hybrid immunity in people who recovered from COVID-19 and were vaccinated with SARS-CoV-2 peptide antigens. *Medical Immunology*. 2022;24(3):629–640. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-PVI-2457
4. Stamatatos L., Czartoski J., Wan Y-H., et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2021;372:1413–1418. doi: 10.1126/science.abg9175
5. Toptygina AP., Afridonova ZE., Zakirov RS., et al. Maintaining immunological memory to the SARS-CoV-2 virus during COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(1):55–66. doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009
6. Pérez-Alós L., Hansen C.B., Almagro Armenteros J.J., et al. Previous immunity shapes immune responses to SARS-CoV-2 booster vaccination and Omicron breakthrough infection risk. *Nature Communications*. 2023;14:5624. doi: 10.1038/s41467-023-41342-2
7. Tatarnikova VV., Kiseleva NO., Dubrovina VI., et al. Immune Profile of COVID-19 Survivors and Contacts During 9 Months: A Cohort Study. *Infectious Diseases & Immunity*. 2023;3(4):163–175. doi: 10.1097/ID.0000000000000100
8. Morbach H., Eichhorn E.M., Liese J.G., et al. Reference values for B cell subpopulations from infancy to adulthood. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010;162(2):271–279. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04206.x
9. Yang AP., Liu JP., Tao WQ., et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84:106504 doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504
10. Erdogan A., Can F.E., Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(9):5555–5559 doi:https://doi.org/10.1002/jmv.27097
11. Zhan L., Liu Y., Cheng Y., et al. Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) on Cardiovascular Events in Patients with COVID-19. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:3899–3907. doi:https://doi.org/10.2147/IJGM.S317380
12. Pulendran B., Maddur M.S. Innate Immune Sensing and Response to Influenza. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015;386:23–71. doi: 10.1007/82_2014_405
13. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
14. Kudryavtsev IV., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., et al. Heterogenous CD8+ T Cell Maturation and 'Polarization' in Acute and Convalescent COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022;14(9):1906. doi: 10.3390/v14091906
15. Crotty S. Hybrid immunity: COVID-19 vaccine responses provide insights into how the immune system perceives threats. *Science*. 2021;372:1392–1393. doi: 10.1126/science.abj2258
16. Bender BS., Croghan T., Zhang L., et al. Transgenic mice lacking class I major histocompatibility complex-restricted T cells have delayed viral clearance and increased mortality after influenza virus challenge. *The Journal of experimental medicine*. 1992;175(4):1143–1145. doi:10.1084/jem.175.4.1143
17. Mackenzie C.D., Taylor P.M., Askonas B.A. Rapid recovery of lung histology correlates with clearance of influenza virus by specific CD8+ cytotoxic T cells. *Immunology*. 1989;67(3):375–381
18. Song J-W., Zhang C., Fan X., Meng F-P., Xu Z., Xia P., Cao W-J., Yang T., Dai X-P., Wang S-Y, et al. 2020. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nature Communications*. 2020;11(1): 3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2.
19. Taeschler P., Adamo S., Deng Y., et al. T-cell recovery and evidence of persistent immune activation 12 months after severe COVID-19. *Allergy*. 2022;77(8):2468–2481. doi: 10.1111/all.15372
20. Sun J.C., Beilke J.N., Lanier L.L. Adaptive Immune Features of Natural Killer. *Cells Nature*. 2009;457(7229):557–561. doi: 10.1038/nature07665
21. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063
22. Klinker M.W., Lundy S.K. Multiple Mechanisms of Immune Suppression by B Lymphocytes. *Molecular Medicine*. 2012;18(1):123–137. doi: 10.2119/molmed.2011.00333
23. Eiza N., Toubi E., Vadasz Z. Increased T and B Regulatory Cell Function Contributes to the Persistence of HCV and Other Viral Infections. *Israel Medical Association Journal*. 2016;18(3-4):159–61.
24. Lundy S.K. Killer B lymphocytes: the evidence and the potential. *Inflammation Research*. 2009;58:345–357 doi: 10.1007/s00011-009-0014-x
25. Sheikh-Mohamed S., Chao G.Y.C., Isho B., et al. Systemic and mucosal IgA responses are variably induced in response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination and are associated with protection against subsequent infection. *Mucosal Immunology*. 2022;15(5):799–808. doi: 10.1038/s41385-022-00511-0
26. Ali H., Alahmad B., Al-Shammari A.A., et al. Previous COVID-19 Infection and Antibody Levels After Vaccination. *Front Public Health*. 2021;9: 778243. doi: 10.3389/fpubh.2021.778243

27. Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, et al. SARS-CoV-2 antibody response in persons with past natural infection. *New England of Journal Medicine*. 2021;385:90–2. doi: 10.1056/NEJMc2103825
28. Saadat S, Rikhtegaran TZ, Logue J, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. *Journal of the American Medical Association*. 2021;325 (14):1467–9. doi: 10.1001/jama.2021.3341.
29. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *New England of Journal Medicine*. 2021;384(14):1372–1374. doi: 10.1056/NEJMc2101667.

Об авторах

- **Валентина Владимировна Татарникова** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. vvoitkova@mail.ru. ORCID 0000-0002-0685-7625.
- **Валентина Ивановна Дубровина** – д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. dubrovina-valya@mail.ru. ORCID 0000-0001-8561-6207.
- **Наталья Олеговна Киселева** – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. vesteros1153@gmail.com. ORCID 0000-0001-6678-2998.
- **Владимир Александрович Вишняков** – к. м. н., заведующий изолятором, врач-инфекционист ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. vladimir.vishnyakov.85@mail.ru.
- **Дарья Дмитриевна Брюхова** – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. darabrukhov@mail.ru. ORCID 0000-0002-5589-9522.
- **Анна Борисовна Пятидесятникова** – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-6381-4517.
- **Артем Николаевич Бондарюк** – младший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. ORCID 0000-0003-4422-0497.
- **Сергей Владимирович Балахонов** – д. м. н., профессор, директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. balakhonov.irk@mail.ru. ORCID 0000-0003-4201-5828.

Поступила: 05.12.2023. Принята к печати: 27.02.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Valentina V. Tatarnikova** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher laboratory of pathophysiology, FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребnадзора. vvoitkova@mail.ru. ORCID 0000-0002-0685-7625.
- **Valentina I. Dubrovina** – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Pathophysiology, FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute. dubrovina-valya@mail.ru. ORCID 0000-0001-8561-6207.
- **Natalya O. Kiseleva** – junior researcher laboratory of pathophysiology, FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute. vesteros1153@gmail.com. ORCID 0000-0001-6678-2998.
- **Vladimir A. Vishnyakov** – Cand. Sci. (Med.), Head of the probational ward, Infectious Disease Physician, FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute. vladimir.vishnyakov.85@mail.ru.
- **Darya D. Bryukhova** – junior researcher laboratory of pathophysiology, FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute. darabrukhov@mail.ru. ORCID 0000-0002-5589-9522.
- **Anna B. Pyatidesyatnikova** – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute. adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-6381-4517.
- **Artem N. Bondaryuk** – junior researcher laboratory of natural focal viral infections, FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute. ORCID 0000-0003-4422-0497.
- **Sergey V. Balakhonov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the FGHI Irkutsk Antiplague Research Institute. balakhonov.irk@mail.ru. ORCID 0000-0003-4201-5828.

Received: 05.12.2023. Accepted: 27.02.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Мультицентровое агентное моделирование шести волн COVID-19 в Нижегородской области

А. В. Хилов², Н. В. Саперкин^{*1}, О. В. Ковалишена¹, Н. А. Садыкова³,
В. В. Перекатова², Н. В. Переходжева², Д. А. Куракина², М. Ю. Кириллин²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук», г. Нижний Новгород

³Управление Роспотребнадзора по Нижегородской области, г. Нижний Новгород

Резюме

Актуальность. Полноценное изучение особенностей протекания эпидемии COVID-19 и принятие своевременных и эффективных мер требуют использования статистических моделей, которые способны прогнозировать влияние различных противоэпидемических мероприятий на динамику заболеваемости. В связи с этим представляется целесообразным применение агентных моделей, дающих возможность учитывать различные демографические факторы (например, возрастно-половой состав, социальную активность), ограничительные меры, лабораторные исследования и т.п. Кроме того, функционал такого моделирования также позволяет предусмотреть и влияние случайных факторов, которые обычно не учитываются в традиционно используемых модификациях SIR-моделей.

Цель. Усовершенствование предложенной ранее агентной модели [23,24] для моделирования распространения COVID-19 в различных регионах Российской Федерации. На данном этапе произведено моделирование шести волн распространения COVID-19 в Нижегородской области как целого региона, а также в отдельных ее городах с учетом ограничительных мер и вакцинации населения.

Материалы и методы. В данной работе представлено развитие ранее предложенной агентной модели с реализацией метода Монте-Карло для численного моделирования распространения COVID-19 с учетом тестирования и вакцинации населения. Статистический анализ выполнен в среде MATLAB/GNU Octave. Мультицентровая версия модели позволяет более точно смоделировать динамику эпидемического процесса внутри одной области, когда нулевой пациент обычно прибывает в областной административный центр, после чего распространение инфекции за счет маятниковой миграции начинает захватывать периферию области. **Результаты.** Показано прикладное значение разработанной модели на примере анализа распространения инфекции в Нижегородской области. Смоделированная динамика суточного абсолютного прироста новых выявленных случаев и смертей от COVID-19 хорошо согласовывалась с данными официальной регистрации как для региона в целом, так и для отдельных районов и городов. **Заключение.** Результаты моделирования позволяют предположить, что фактическое количество заболеваний COVID-19 в 1,5–3,0 раза превышало число зарегистрированных случаев. С помощью разработанной модели также была дана оценка влиянию вакцинопрофилактики. Показано, что при тех же параметрах моделирования, но без вакцинации, третья и четвертая волны пандемии объединились бы в одну со значительным ростом заболеваемости, формированием естественного иммунитета и, как следствие, отсутствием дальнейших волн пандемии, но число смертей превысило бы реальное примерно в 9–10 раз.

Ключевые слова: динамика, прогнозирование, агентное моделирование, имитационное моделирование, COVID-19, эпидемиология, надзор, методология

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Хилов А. В., Саперкин Н. В., Ковалишена О. В. и др. Мультицентровое агентное моделирование шести волн COVID-19 в Нижегородской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):61-70. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-61-70>

Multicentral Agent-Based Model of Six Epidemic Waves of COVID-19 in the Nizhny Novgorod Region of Russian Federation

AV Hilov², NV Saperkin^{*1}, OV Kovalishena¹, NA Sadykova³, VV Perekatova², NV Perekhozheva¹, DA Kurakina², MJu Kirilllin²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics RAS, Nizhny Novgorod, Russia

³Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Department in the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia

* Для переписки: Саперкин Николай Валентинович, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603074, г. Нижний Новгород, ул. Бурнаковская, 53-76. +7 (903) 847-45-89, saperkinvv@mail.ru. ©Хилов А. В. и др.

** For correspondence: Saperkin Nikolaj V., Cand. Sci. (Med.), associate professor, Privolzhsky Research Medical University, 53-76, Burnakovskaya str., Nizhny Novgorod, 603074, Russia. +7 (903) 847-45-89, saperkinvv@mail.ru. ©Hilov AV, et al.

Abstract

Relevance. To investigate the characteristics of the COVID-19 pandemic and introduce timely and effective measures, there is a need for models that can predict the impact of various restrictive actions or characteristics of disease itself on COVID-19 spread dynamics. Employing agent-based models can be attractive because they take into consideration different population characteristics (e.g., age distribution and social activity) and restrictive measures, laboratory testing, etc., as well as random factors that are usually omitted in traditional modifications of the SIR-like dynamic models. **Aim.** Improvement of the previously proposed agent-based model [23,24] for modeling the spread of COVID-19 in various regions of the Russian Federation. At this stage, six waves of the spread of COVID-19 have been modeled in the Nizhny Novgorod region as a whole region, as well as in its individual cities, taking into account restrictive measures and vaccination of the population. **Materials and Methods.** In this paper we extend a recently proposed agent-based model for Monte Carlo-based numerical simulation of the spread of COVID-19 with consideration of testing and vaccination strategies. Analysis is performed in MATLAB/ GNU Octave. **Results.** Developed multicentral model allows for more accurate simulation of the epidemic dynamics within one region, when a patient zero usually arrives at a regional center, after which the distribution chains capture the periphery of the region due to pendulum migration. Furthermore, we demonstrate the application of the developed model to analyze the epidemic spread in the Nizhny Novgorod region of Russian Federation. The simulated dynamics of the daily newly detected cases and COVID-19-related deaths was in good agreement with the official statistical data both for the region as whole and different periphery cities. **Conclusions.** The results obtained with developed model suggest that the actual number of COVID-19 cases might be 1.5–3.0 times higher than the number of reported cases. The developed model also took into account the effect of vaccination. It is shown that with the same modeling parameters, but without vaccination, the third and fourth waves of the epidemic would be united into one characterized by a huge rise in the morbidity rates and the occurrence of natural individual immunity with the absence of further pandemic waves. Nonetheless, the number of deaths would exceed the real one by about 9–10 times.

Keywords: dynamics, forecasting, agent-based modeling, simulation modeling, COVID-19, epidemiology, surveillance, methodology
No conflict of interest to declare.

For citation: Hilov AV, Saperkin NV, Kovalishena OV, et al. Multicentral agent-based model of six epidemic waves of COVID-19 in the Nizhny Novgorod Region of Russian Federation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):61-70 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-2-61-70>

Введение

Пандемия COVID-19 оказалась настоящим испытанием для национальных систем здравоохранения, которое потребовало своевременного принятия ответных мер, направленных на подавление распространения заболевания. В связи с этим очевидна потребность в надежных методах моделирования эпидемического процесса при различных сопутствующих факторах. В настоящее время представлено несколько разновидностей моделей, используемых в научных или рутинных целях для расчета и прогнозирования распространения инфекций. В этой связи особый интерес представляет изучение возможностей разных подходов к моделированию в практике эпидемиологического надзора.

Наиболее простой разновидностью является класс логистических моделей, оперирующих хорошо известными дифференциальными уравнениями первого порядка. Несмотря на свою простоту, такие модели позволили получить достаточно адекватное описание первой волны распространения COVID-19 [1]. Обобщенные логистические модели дают возможность учитывать степенной, а не экспоненциальный рост числа случаев [2,3]. Использование модели Гомперца [4,5] позволяет описывать динамику распространения не являющегося симметричным по времени роста и спада заболевания, что, как правило, и наблюдается в реальности. Кроме того, имеющийся интерес к использованию методов машинного обучения не обходит стороной и задачи моделирования эпидемического процесса [6-8]: подобные методы применяются для

построения регрессионных и сетевых моделей распространения заболевания.

Иным уровнем сложности отличаются так называемые компартментальные модели, в которых население делится на несколько групп. Например, в классической модели SIR, предложенной почти сто лет назад [9], выделены три группы лиц, которые обозначают первыми буквами соответствующих английских слов: восприимчивые (Susceptible, S), инфицированные (Infected, I), выздоровевшие (Recovered, R). Взаимодействие между такими группами описывается системами дифференциальных уравнений. В современных модификациях SIR-модели выделяют еще большее количество групп: в частности, могут быть добавлены подверженные риску (Exposed, E), госпитализированные (Hospitalized, H), умершие (Dead, D), находящиеся в критическом состоянии (Critical, C) и т.п. [10–12].

Существенным недостатком как классической SIR-модели, так и ее модификаций является невозможность учитывать как различные случайные факторы, влияющие на динамику эпидемического процесса, так и индивидуальные особенности поведения конкретных людей. В связи с этим для объективного моделирования распространения заболевания более рациональным подходом может быть использование так называемых агентно-ориентированных (агентных) моделей. Методология таких моделей заключается в следующем: вся популяция рассматривается как совокупность агентов с заданным числом как постоянных, так и переменных характеристик (статусов). Они будут определять характер индивидуального поведения агента и его

взаимодействия с другими агентами из рассматриваемой популяции. В качестве параметров модели также целесообразно использовать априорные знания характеристики заболевания (в частности, функции распределения инкубационного периода, периода заразности, вероятности заражения и т. д.), противоэпидемические и профилактические меры (самоизоляция, соблюдение социальной дистанции, отслеживание контактов, вакцинация населения и т.д.). Агентные модели, как известно, продемонстрировали свою эффективность при количественной оценке распространения инфекции в популяциях различной численности – от посетителей одного торгового центра [13] до населения города [14], крупного региона [15] и целой страны с учетом транспортных маршрутов [16]. В ряде работ, посвященных моделированию распространения COVID-19, сообщается об использовании так называемой игровой модели среднего поля (mean-field game), фактически представляющей собой комбинацию компартментальной и агентной моделей. В подобной гибридной модели учитывается рациональность агентов: каждый член популяции стремится снизить риск госпитализации и ограничить ее экономические последствия, фирмы стремятся максимизировать прибыль, одновременно снижая риск заражения работников, государственные органы стремятся снизить количество смертей, исходя из соображений экономической эффективности [17–19].

В рамках агентных моделей предполагается, что все агенты, принадлежащие к определенной группе, например, возрастной, ведут себя одинаково. Эффективность таких моделей можно повысить за счет введения новых данных, скажем, демографических или информации о транспорте, а также путем перехода к так называемой многоцентровой агентной модели. В последнем случае популяция

рассматривается как совокупность нескольких отдельных пулов агентов с разными поведенческими характеристиками. Так, в [20] было проведено моделирование распространения COVID-19 в нескольких школах с учетом родственных связей (наличие братьев, сестер) и дружеских отношений между учащимися различных учебных заведений. В работе [16] модель страны представлена как комбинация набора моделей городов и матрицы потоков населения, определяемых на каждый день, с учетом различных типов транспортных связей. В работе [21] представлены результаты моделирования распространения COVID-19 в Ирландии на основе ранее предложенной авторами модели с учетом транспортных связей [22], причем для сокращения расчетного времени предполагается, что один рассматриваемый агент эквивалентен ста агентам реальной популяции.

Цель настоящей работы – усовершенствование предложенной ранее агентной модели [23, 24] для моделирования распространения COVID-19 в различных регионах Российской Федерации. На данном этапе произведено моделирование шести волн распространения COVID-19 в Нижегородской области как целого региона, а также в отдельных ее городах с учетом ограничительных мер и вакцинации населения.

Материалы и методы

Мультицентровая агентная модель распространения COVID-19

При моделировании распространения COVID-19 в Нижегородской области использована мультицентровая агентная модель с реализацией метода Монте-Карло [24], являющаяся усовершенствованием модели, подробно описанной в [23]. В рамках предложенного подхода рассматривается множество агентов N , представляющих население

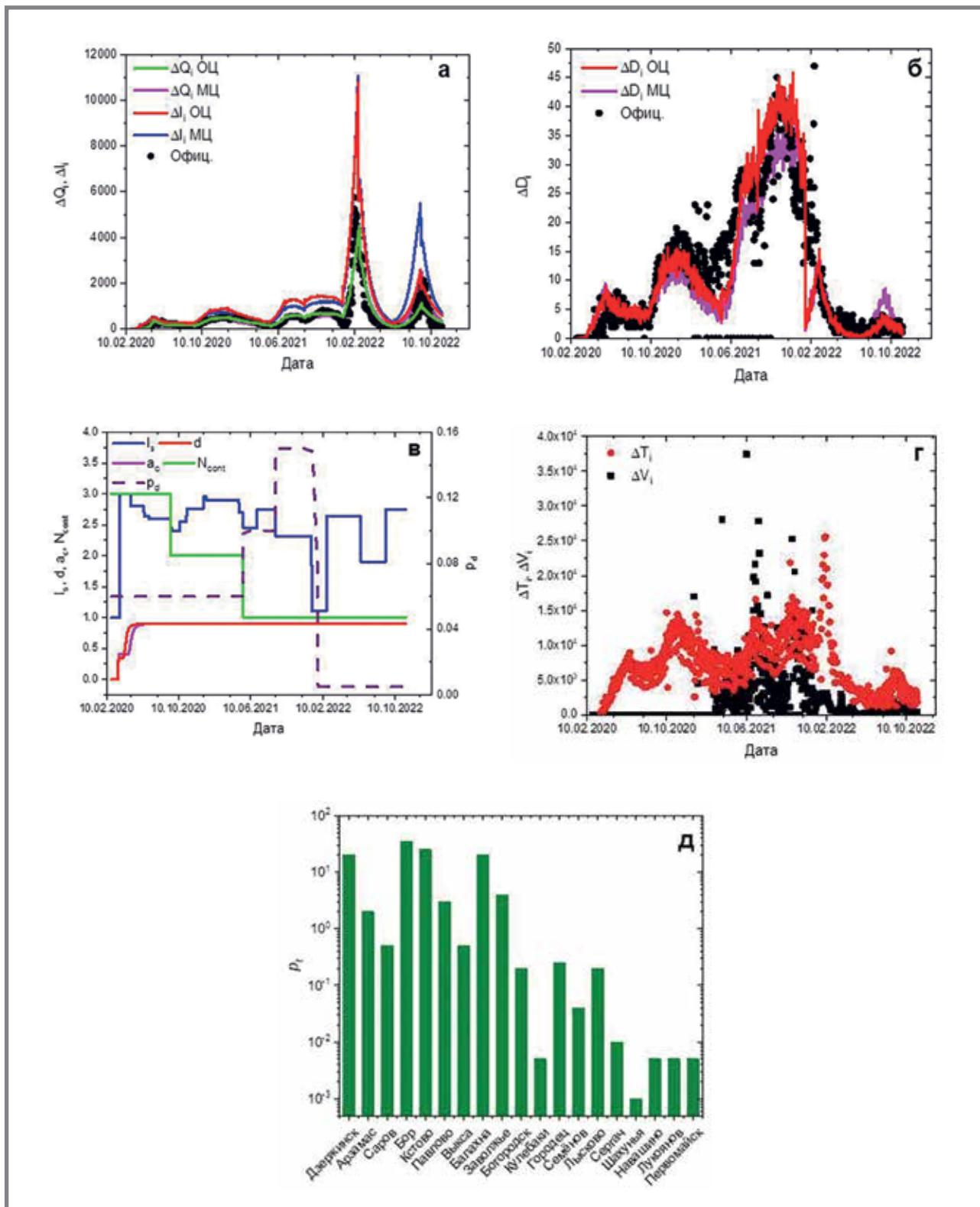
Таблица 1. Основные параметры, использованные для Нижегородской области в одноцентровой и мультицентровой моделях.

Table 1. Main parameters used in the single-center and multicenter models for the Nizhny Novgorod region.

Параметры Parameters	Значение Values
Вероятность проявления симптомов Symptomatic course probability	0,3
Суточная вероятность смерти в критическом состоянии Daily probability of death in critical condition	0,005 - 0,15
Среднее число агентов, заразившихся от источника, в неделю Average number of agents infected by a source per week	4,6
Вероятность принятия решения об изоляции агентов с клиническими проявлениями Likelihood of a decision to isolate agents with clinical manifestations	0,5
Индекс самоизоляции Self-isolation index	1,0 - 3,0
Доля маятниковых мигрантов в районе области Share of commuter migrants in the region	0,001 - 0,35
Длительность иммунитета при вакцинации Duration of the post-vaccination immunity	6 месяцев 6 months

Рисунок 1 (а – д). Суточная динамика зарегистрированных новых случаев, общего числа случаев COVID-19, и смертей, связанных с COVID-19 в Нижегородской области, рассчитанных в одноцентровой (ОЦ) и мультицентровой (МЦ) моделях в сравнении с официальными данными (Офиц.)

Figure 1 (a – d). Daily dynamics of registered new cases, the total number of COVID-19 cases, and deaths associated with COVID-19 in the Nizhny Novgorod oblast, calculated in a single-center (SC) and multi-center (MC) models in comparison with the official data (Official)



Примечание: Параметры моделирования, использованные на рис. 1в, следующие: Is – индекс самоизоляции, d – доля тестируемых агентов с симптомами, ac – чувствительность тестов, N_{cont} – количество наблюдаемых контактов, pd – вероятность летального исхода при критическом состоянии; на рис. 1г – ΔTi , ΔVi – динамика ежедневного числа тестируемых и вакцинированных агентов, а на рис. 1д – pt обозначает процент маятниковых мигрантов в районах и городах Нижегородской области.

Note: The parameters used in Fig. 1v, the following: Is – self-isolation index, d – proportion of tested agents with symptoms, ac – sensitivity of tests, N_{cont} – number of observed contacts, pd – threats of death in critical condition; in Fig. 1г – ΔTi , ΔVi – dynamics of the daily number of tested and vaccinated agents, and in Fig. 1д – pt indicates the percentage of the commuting migrants in the regions and cities of the Nizhny Novgorod oblast.

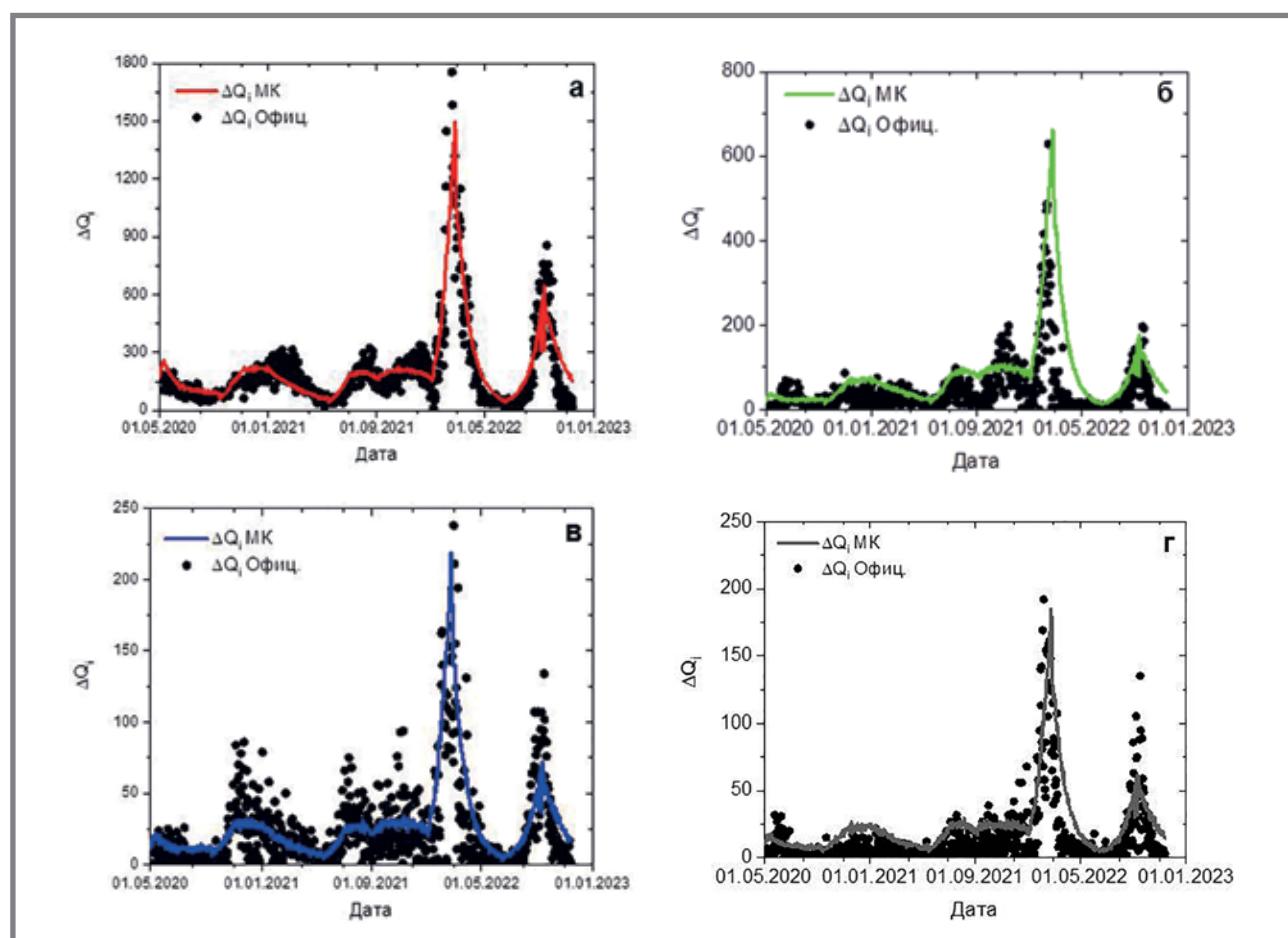
выбранного региона. Каждый агент характеризуется набором ежедневно меняющихся булевых состояний («живой», «зараженный», «заразный», «с симптомами заболевания», «вакцинирован» и т.п.), определяющих его поведение (взаимодействие с общим пулом агентов, самоизоляцию и др.). Мультицентровой подход подразумевает наличие статуса «маятниковый мигрант» у ряда агентов в возрасте от 18 до 65 лет в каждом пуле из числа относящихся к периферийным городам. Распределение значений p_t процента маятниковых мигрантов по пулам выбирается эмпирически с учетом удаленности конкретного населенного пункта от областного центра. В проводимом моделировании все агенты с исходным статусом «зараженный» закрепляются за региональным центром, а агенты со статусом «маятниковый мигрант» с понедельника по пятницу меняют свой пул на региональный центр, возвращаясь в исходный пул в субботу и воскресенье. Таким образом, происходит реализация механизма распространения заболевания из областного центра на весь регион. Это предположение согласуется с общими тенденциями развития эпидемий при завозе инфекции,

когда «нулевой пациент» обычно появляется в областном центре. В рамках нашей модели предполагается, что каждый агент взаимодействует со всеми остальными неизолированными агентами того пула, к которому он относится на текущий день, а вероятность распространения заболевания определяется общим количеством неизолированных агентов в этом пуле. Ежедневное число тестируемых и вакцинируемых агентов вычисляется по официальным данным пропорционально доле населения региона в населении страны.

Параметры многоцентровой модели

Проведено моделирование шести волн распространения COVID-19 для Нижегородской области ($N = 3,3 \times 10^6$) с 26 февраля 2020 г. по 10 декабря 2023 г. Все параметры, включая динамику заболеваемости и ее уровень, распределение агентов по возрастам, вероятность летального исхода в критическом состоянии и т.д., соответствовали ранее использованным при моделировании первых четырех эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 [24], а для 5-й и 6-й волн проводился эмпирический подбор параметров. По аналогии с [24]

Рисунок 2. Суточная динамика зарегистрированных новых случаев инфекции ΔQ_i , рассчитанная с помощью мультицентровой модели (МК), для (а) Нижнего Новгорода, (б) Дзержинска, (в) Бора, (г) Кстово. Параметры моделирования аналогичны приведенным на рис. 1в, г
Figure 2. Daily dynamics of reported new cases ΔQ_i , calculated using a multicenter model (MK) for (a) Nizhny Novgorod, (b) Dzerzhinsk, (c) Bor, (d) Kstovo. The simulation parameters are similar to those shown in Fig. 1b, g.



число городов и районов Нижегородской области n_c при моделировании принято равным 20, а меньшие в административном делении районы объединены с соседними, более крупными. В таблице 1 представлены основные параметры, использованные при моделировании по аналогии с работами [23, 24].

Для обработки данных и иллюстрации полученных результатов использовали среду MATLAB/GNU Octave.

Результаты и обсуждение

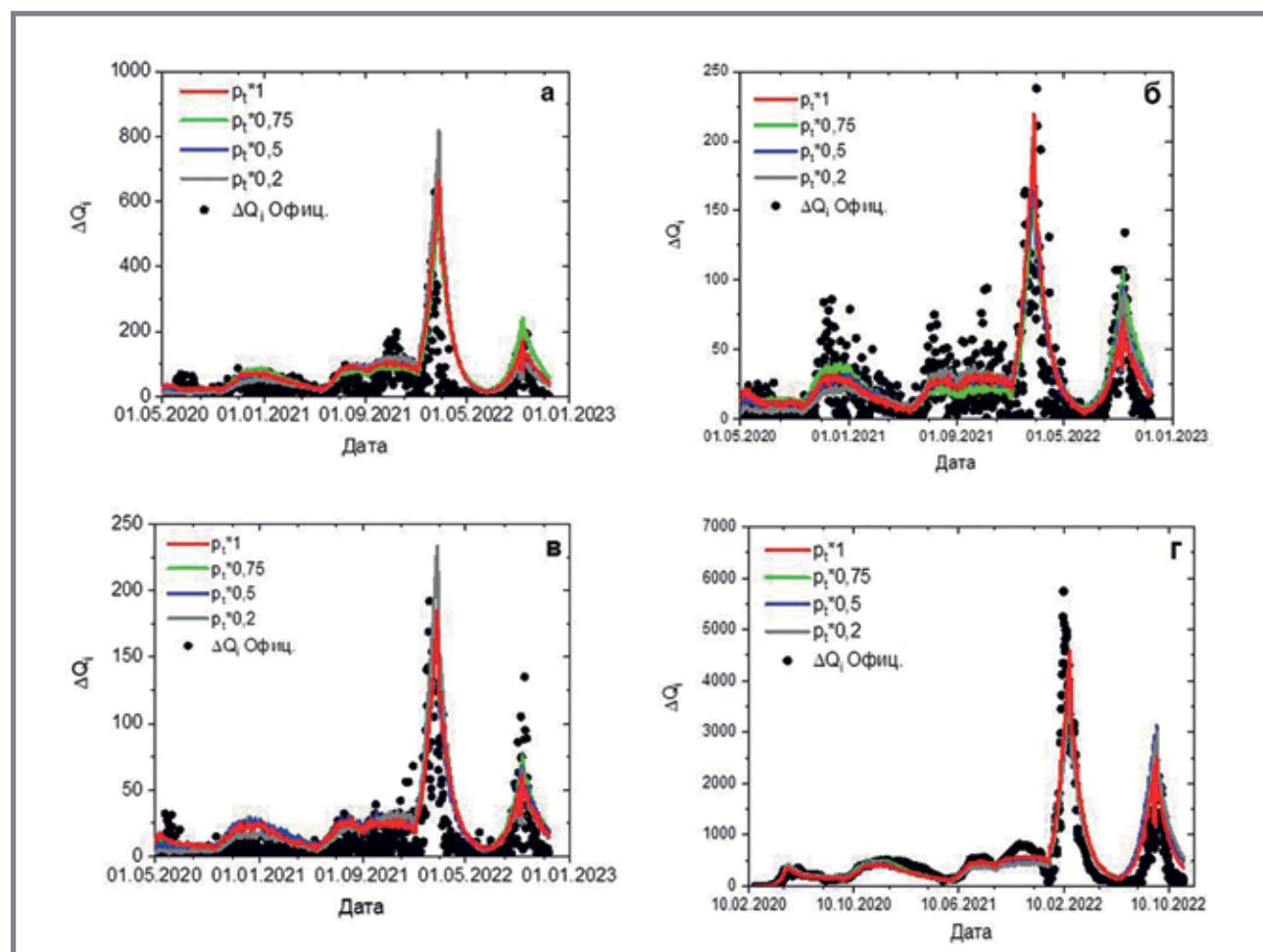
На рисунке 1а представлена динамика распространения COVID-19 в Нижегородской области с 26.02.2020 г. по 31.01.2023 г., рассчитанная в рамках одно- и мультицентровой агентной модели, а именно: прирост ΔQ_i ежедневных выявленных при тестировании случаев и прирост ΔI_i ежедневных реальных случаев заражения COVID-19; соответствующий прирост ежедневных летальных исходов ΔD_i , связанных с COVID-19, представлен на рисунке 1б. Динамика использованных

при моделировании параметров, а именно индекса самоизоляции (I_s), доли тестируемых агентов с симптомами заболевания (d), чувствительности теста (a_c), количества протестированных контактных агентов (N_{cont}) и вероятности смерти агента, находящегося в критическом состоянии (p_d), показана на рис. 1в. На рисунке 1г указаны использованные при моделировании ежедневные числа тестируемых ΔT_i и вакцинируемых агентов ΔV_i .

Как показано на рисунке 1, при переходе от одноцентровой к мультицентровой модели общее количество выявленных случаев COVID-19 в регионе по-прежнему хорошо согласовывалось с данными официальной статистики для всех волн пандемии. Расхождения кривых для одно- и мультицентровой моделей могут быть обусловлены тем, что в рамках одноцентровой модели все агенты, участвующие в моделировании, подвергались риску инфекции с самого начала, тогда как в случае многоцентровой модели заражение начиналось из областного центра, куда инфекция могла попасть из-за пределов рассматриваемой системы.

Рисунок 3. Суточная динамика новых случаев (ΔQ_i) COVID-19, рассчитанная с помощью мультицентровой модели для Дзержинска (а), Бора (б), Кстово (в) и всей Нижегородской области (г) с разным процентом мигрантов (pt) в сравнении с данными официальной статистики (Офиц.).

Figure 3. Daily dynamics of new cases (ΔQ_i) of COVID-19, calculated using a multicenter model for Dzerzhinsk (a), Bor (b), Kstovo (v) and the entire Nizhny Novgorod region (g) with different percentages of commuters (pt) in comparison with official statistics (Official)



Примечание: в подписи к рис. 3 указан коэффициент, на который умножаются соответствующие значения
Note: Fig. 3 also contains a coefficient by which the corresponding values are multiplied

Полученный модельный сценарий показывает, что часть зараженных не выявляется, а общее число заболевших превышает количество выявленных случаев в 1,5–3,0 раза, причем для последующих подъемов заболеваемости это соотношение может увеличиваться. Достаточно подробный анализ динамики выявленного ΔQ_i и реального ΔI_i количества заражений при различных параметрах, таких как вероятность проявления симптомов, индекс самоизоляции и т.д., представлен в работе [23].

На рисунке 2 показана динамика ежедневного числа выявленных случаев COVID-19 в г. Нижний Новгород (областной центр), а также в городах Дзержинске, Боре и Кстово, рассчитанная в рамках многоцентровой модели, в сравнении с данными официального статистического наблюдения для этих городов.

В период первой волны распространения COVID-19 (весна–лето 2020 г.) динамика новых ежедневно выявленных случаев ΔQ_i в регионе определялась в основном в Нижнем Новгороде, тогда как в других городах региона характерный пик заболеваемости наблюдался примерно в мае (рис. 2). Во время второй волны (осень 2020 г. – зима 2021 г.) индекс самоизоляции не достигал значений первой волны, в связи с чем наблюдалась значительный рост новых случаев, выявленных в районах области, и разница между ними становилась значительнее. Аналогичная тенденция прослеживалась и в случае третьей и четвертой волн (весна 2021 г. – декабрь 2021 г.). Отметим, что пятая и шестая волны распространения COVID-19 (январь 2022 г. – осень 2022 г.) характеризуются наибольшим пиком заболеваемости в сравнении с предыдущими волнами в силу значительного уменьшением индекса самоизоляции и постепенно уменьшающимся числом вакцинируемых и тестируемых агентов. Следует обратить внимание, что параметром минимизации модели выступало не расхождение между официальной статистикой и смоделированными данными по новым выявленным случаям для отдельных районов и городов Нижегородской области, а расхождение между официальными и модельными данными для Нижегородской области как целого региона, однако сравнение результатов говорит о достаточно хорошем согласии смоделированных и официальных данных не только для региона (рис. 1а, б), но и для отдельных районов и городов (см. рис. 2).

Результаты, полученные в многоцентровой модели при разных значениях доли маятниковых мигрантов в региональных пулах агентов, представлены на рисунке 3. Распределение процента маятниковых мигрантов на рисунке 1д принято за исходное; в подписи к рисунку 3 указан коэффициент, на который умножаются соответствующие значения.

Разработанная многоцентровая агентная модель позволяла адекватно оценивать распространение заболевания в конкретном населенном

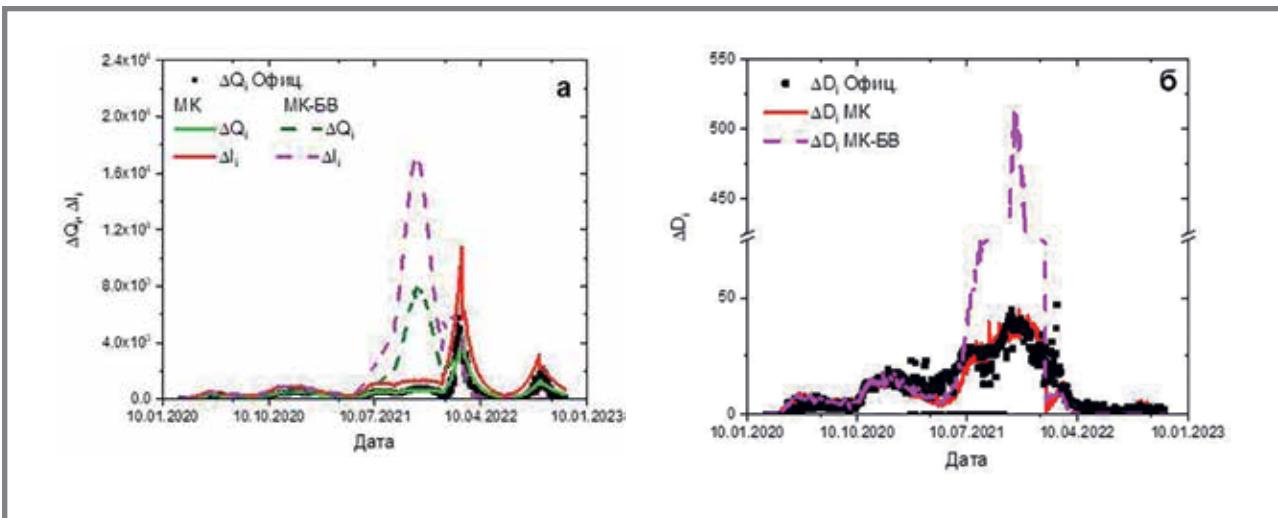
пункте. Расхождение результатов моделирования с официальной статистикой объясняется завышенным количеством агентов в пуле, соответствующем конкретному городу, в рамках численного моделирования. Увеличение доли маятниковых мигрантов в конкретном городе сильнее влияло во время первой волны эпидемии по сравнению со второй (см. рис. 3), поскольку во время второго эпидемического подъема заболеваемости ограничительные меры были ослаблены (рис. 1в). В то же время в ходе первой и второй волн распространения COVID-19 увеличение доли маятниковых мигрантов ожидаемо приводило к росту выявляемых случаев заболевания в конкретном городе, а в ходе третьего и четвертого подъемов наблюдалась обратная зависимость [24]. Это объясняется тем, что при небольшом числе маятниковых мигрантов значительная часть распространителей инфекции остается в своих пулах и взаимодействует с агентами внутри него, а не с остальными. В период 5-й и 6-й волн COVID-19 влияние процента маятниковых мигрантов снижается, поскольку за достаточно длительный срок перемещения агентов по области уменьшается фактор случайности моделируемых процессов и распределение источников инфекции по пулам стабилизируется. Необходимо отметить, что общее число вновь выявленных случаев по области хорошо согласуется с официальной статистикой как в случае исходного процента перемещающихся лиц, так и в отношении гораздо меньшего процента (рис. 3б).

Для анализа влияния вакцинопрофилактики на эпидемический процесс было проведено моделирование с параметрами, соответствующими представленным на рис. 1в, но без вакцинации агентов, т.е. $\Delta V_i = 0$ в любой день моделируемого периода. Результаты продемонстрированы на рисунке 4.

Проведенное моделирование наглядно демонстрирует эффективность вакцинации населения как мероприятия по профилактике дальнейшего распространения COVID-19 (рис. 4), при условии адекватного антигенного состава препарата. Существенная разница между модельными кривыми с использованием вакцинации и без нее обусловлена значительным смягчением ограничительных мер во время третьей и четвертой волн распространения COVID-19 и снижением количества контактировавших лиц, подвергаемых тестиrowанию (рис. 1в). При отсутствии вакцинации при тех же параметрах модели наблюдался резкий рост заболеваемости с лета 2021 г. В отличие от реальной ситуации, в подобном сценарии 3-я волна пандемии, по времени соответствующая реальным 3-й и 4-й волнам распространения COVID-19, привела бы к формированию коллективного иммунитета к началу 2022 г. и отсутствию последующих волн, однако это происходило бы за счет крайне высокого риска смертельных исходов (разница примерно в 9–10 раз по сравнению с числом

Рисунок 4. Суточная динамика (а) зарегистрированных новых случаев (ΔQ_i) и реального общего числа заболеваний COVID-19 (ΔI_i) и (б) летальных исходов при COVID-19 (ΔD_i) в Нижегородской области, рассчитанная по мультицентровой модели с учетом (МК) и без учета вакцинации (МК-БВ)

Figure 4. Daily dynamics of (a) reported new cases (ΔQ_i) and the real total number of COVID-19 cases (ΔI_i) and (b) deaths due to COVID-19 (ΔD_i) in the Nizhny Novgorod region, calculated using a multicenter model with (MK) and without vaccination (MK-BV)



смертей при проведении вакцинации населения). Это явно видно на рисунке 4б, который демонстрирует высокий рост смертности при реализации гипотетического сценария в отсутствие вакцинации, в то время как в реальном сценарии существенный рост заболеваемости в периоды 5-й и 6-й волн не ведет к резкому росту смертности. В свою очередь, судя по рисунку 4а, можно предположить, что, с точки зрения заболеваемости, эффект от гипотетической четвертой волны эпидемии в отсутствие вакцинации сравним по масштабам с пятой и шестой волнами в реальном сценарии. То есть можно утверждать, что результаты моделирования косвенно подтверждают формирование коллективного иммунитета благодаря вакцинации, но уже без резкого увеличения уровня смертности.

Заключение

В работе представлены результаты моделирования распространения COVID-19 в Нижегородской области с учетом охвата тестированием и вакцинацией населения с использованием разработанной мультицентровой агентной модели с использованием метода Монте-Карло. Мультицентровая модель представляет больше перспектив для использования в рамках эпидемиологического надзора за сходными по эпидемиологическим детерминантам инфекциями, поскольку позволяет отслеживать динамику протекания пандемии в отдельных районах крупного региона. В разработанной мультицентровой модели конкретный регион был рассмотрен как совокупность отдельных районов взаимодействия агентов с перемещением трудоспособного населения между областным центром и периферийными городами. Такой подход позволил смоделировать шесть крупных эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 в Нижегородской области,

а полученные результаты характеризовались должным согласием с данными официальной регистрации инфекции. В рамках рассматриваемой модели может быть легко увеличено количество районов, включаемых в моделирование, а также могут быть учтены перемещения агентов между самими областными городами, хотя их влияние на динамику вновь выявленных случаев в конкретных городах будет существенно ниже, чем влияние маятниковой миграции с вовлечением областного центра. Наличие максимально точной информации о численности маятниковых мигрантов в конкретных населенных пунктах интересующего региона и разнообразии применяемых в городах и районах области противоэпидемиологических мер позволило бы повысить точность используемой модели, однако подобных данных нет в открытом доступе. К ограничениям нашей модели можно отнести отсутствие поправки на генотипические изменения циркулировавших штаммов SARS-CoV-2, различавшихся по вирулентности и контагиозности.

Разработанная агентная модель также позволяет оценивать эффективность специфической иммунопрофилактики в отношении распространения инфекции.

Результаты отслеживания динамики вновь выявленных случаев и реального числа заболевших COVID-19 показывают, что даже при значительном ослаблении ограничительных мер вакцинация населения может снизить число заболевших и летальных исходов от COVID-19, что наглядно подтверждает необходимость вакцинации и потребность во внедрении эффективных и безопасных вакцин. Следовательно, предлагаемая методология прогнозирования может быть использована и в рамках рутинного эпидемиологического надзора за COVID-19.

Работа профинансируется Министерством государственного задания ИПФ РАН, проект науки и высшего образования РФ в рамках № FFUF-2021-0014.

Литература

1. Carletti T, Fanelli D, Piazza F. COVID-19: The unreasonable effectiveness of simple models. *Chaos, Solitons & Fractals*: X. 2020. N5. P. 100034.
2. Pelinovsky E, Kurkin A, Kurkina O, et al. Logistic equation and COVID-19. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020. N140. P.110241.
3. Calatayud J, Jornet M, Mateu J. A stochastic Bayesian bootstrapping model for COVID-19 data. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment*. 2022. Vol. 36. N9. P.2907–2917.
4. Pelinovsky E, Kokoulina M, Epifanova A, et al. Gompertz model in COVID-19 spreading simulation. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2022. N154. P. 111699.
5. Conde-Gutiérrez R, Colorado D, Hernández-Bautista S. Comparison of an artificial neural network and Gompertz model for predicting the dynamics of deaths from COVID-19 in México. *Nonlinear Dynamics*. 2021. Vol. 104. N4. P. 4655–4669.
6. Dairi A, Harrou F, Zeroual A, et al. Comparative study of machine learning methods for COVID-19 transmission forecasting. *Journal of Biomedical Informatics*. 2021. N118. P. 103791.
7. Alali Y, Harrou F, Sun Y. A proficient approach to forecast COVID-19 spread via optimized dynamic machine learning models. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. N1. P. 2467.
8. Pavlyutin M, Samoyavcheva M, Kochkarov R, et al. COVID-19 spread forecasting, mathematical methods vs. machine learning, Moscow case. *Mathematics*. 2022. Vol. 10. N2. P. 195. <https://doi.org/10.3390/math10020195>
9. Kermack W.O., McKendrick A.G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*. 1927. Vol. 115. N772. P. 700–721.
10. He S, Peng Y, Sun K. SEIR modeling of the COVID-19 and its dynamics. *Nonlinear dynamics*. 2020. Vol. 101. P. 1667–1680.
11. Kamrujaman M, Saha P, Islam M.S, et al. Dynamics of SEIR model: a case study of COVID-19 in Italy. *Results in Control and Optimization*. 2022. N7. P. 100119. <https://doi.org/10.1016/j.rico.2022.100119>
12. Poonia R.C., Saudagar A.K.J., Altameem A, et al. An Enhanced SEIR Model for Prediction of COVID-19 with Vaccination Effect. *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12. N5. P. 647. doi: 10.3390/life12050647.
13. Ying F, O'Clergy N. Modelling COVID-19 transmission in supermarkets using an agent-based model. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. N4. P. e0249821. doi: 10.1371/journal.pone.0249821.
14. Gomez J, Prieto J, Leon E, Rodríguez A. INFEKTA - An agent-based model for transmission of infectious diseases: The COVID-19 case in Bogotá, Colombia. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. N2. P. e0245787. doi: 10.1371/journal.pone.0245787
15. Tatapudi H, Das T.K. Impact of school reopening on pandemic spread: A case study using an agent-based model for COVID-19. *Infectious Disease Modelling*. 2021. Vol. 6. P. 839–847.
16. Рыкованов Г.Н., Лебедев С.Н., Зацепин О.В. и др. Агентный подход к моделированию эпидемии COVID-19 в России. *Вестник РАН*. 2022. Т. 92, №4. С. 479–487. Doi: 10.31857/S0869587322080138
17. Petrakova V, Krivorotko O. Mean field game for modeling of COVID-19 spread. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2022. Vol. 514. N1. P. 126271.
18. Tembine H. COVID-19: data-driven mean-field-type game perspective. *Games*. 2020. Vol. 11. N4. P. 51. <https://doi.org/10.3390/g11040051>
19. Ghilli D, Ricci C, Zanco G. A mean field game model for COVID-19 with human capital accumulation. *Economic Theory*. 2023. N3. P. 1–28. <https://doi.org/10.1007/s00199-023-01505-0>
20. Hernández-Hernández A.M., Huerta-Quintanilla R. Managing school interaction networks during the COVID-19 pandemic: Agent-based modeling for evaluating possible scenarios when students go back to classrooms. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. N8. P. e0256363.
21. Hunter E, Kelleher J.D. Validating and testing an agent-based model for the spread of COVID-19 in Ireland. *Algorithms*. 2022. Vol. 15. N8. P. 270.
22. Hunter E, Mac Namee B, Kelleher J.D. A Model for the spread of infectious diseases in a region. *International journal of environmental research and public health*. 2020. Vol. 17. N9. P. 3119.
23. Kirillin M, Khilov A, Perekatova V, et al. Simulation of the first and the second waves of COVID-19 spreading in Russian Federation regions using an agent-based model. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2023. Vol. 9. N1. P. 010302. doi: 10.18287/JBPE23.09.010302
24. Kirillin M, Khilov A, Perekatova V, et al. Multicentral agent-based model of four waves of COVID-19 spreading in Nizhny Novgorod region of Russian Federation. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2023. P. 010306. doi: 10.18287/JBPE23.09.010306

References

1. Carletti T, Fanelli D, Piazza F. COVID-19: The unreasonable effectiveness of simple models. *Chaos, Solitons & Fractals*: X. 2020;5:100034.
2. Pelinovsky E, Kurkin A, Kurkina O et al. Logistic equation and COVID-19. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020;140:110241.
3. Calatayud J, Jornet M, Mateu J. A stochastic Bayesian bootstrapping model for COVID-19 data. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment*. 2022;36(9):2907–2917.
4. Pelinovsky E, Kokoulina M, Epifanova A, et al. Gompertz model in COVID-19 spreading simulation. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2022;154:111699.
5. Conde-Gutiérrez R, Colorado D, Hernández-Bautista S. Comparison of an artificial neural network and Gompertz model for predicting the dynamics of deaths from COVID-19 in México. *Nonlinear Dynamics*. 2021;104(4):4655–4669.
6. Dairi A, Harrou F, Zeroual A, et al. Comparative study of machine learning methods for COVID-19 transmission forecasting. *Journal of Biomedical Informatics*. 2021;118:103791.
7. Alali Y, Harrou F, Sun Y. A proficient approach to forecast COVID-19 spread via optimized dynamic machine learning models. *Scientific Reports*. 2022;12(1):2467.
8. Pavlyutin M, Samoyavcheva M, Kochkarov R, et al. COVID-19 spread forecasting, mathematical methods vs. machine learning, Moscow case. *Mathematics*. 2022;10(2):195. <https://doi.org/10.3390/math10020195>
9. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*. 1927;115(772):700–721.
10. He S, Peng Y, Sun K. SEIR modeling of the COVID-19 and its dynamics. *Nonlinear dynamics*. 2020;101:1667–1680.
11. Kamrujaman M, Saha P, Islam MS, et al. Dynamics of SEIR model: a case study of COVID-19 in Italy. *Results in Control and Optimization*. 2022;7:100119. <https://doi.org/10.1016/j.rico.2022.100119>
12. Poonia RC, Saudagar AKJ, Altameem A, et al. An Enhanced SEIR Model for Prediction of COVID-19 with Vaccination Effect. *Life (Basel)*. 2022;12(5):647. doi: 10.3390/life12050647.
13. Ying F, O'Clergy N. Modelling COVID-19 transmission in supermarkets using an agent-based model. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249821. doi: 10.1371/journal.pone.0249821.
14. Gomez J, Prieto J, Leon E, Rodriguez A. INFEKTA - An agent-based model for transmission of infectious diseases: The COVID-19 case in Bogotá, Colombia. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245787. doi: 10.1371/journal.pone.0245787
15. Tatapudi H, Das TK. Impact of school reopening on pandemic spread: A case study using an agent-based model for COVID-19. *Infectious Disease Modelling*. 2021;6:839–847.
16. Рыкованов Г.Н., Лебедев С.Н., Зацепин О.В. и др. Агентный подход к моделированию эпидемии COVID-19 в России. *Вестник РАН*. 2022;92(4):479–487. [in Russ] Doi: 10.31857/S0869587322080138
17. Petrakova V, Krivorotko O. Mean field game for modeling of COVID-19 spread. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2022;514(1):126271.
18. Tembine H. COVID-19: data-driven mean-field-type game perspective. *Games*. 2020;11(4):51. <https://doi.org/10.3390/g11040051>
19. Ghilli D, Ricci C, Zanco G. A mean field game model for COVID-19 with human capital accumulation. *Economic Theory*. 2023. P. 1–28. <https://doi.org/10.1007/s00199-023-01505-0>
20. Hernández-Hernández AM, Huerta-Quintanilla R. Managing school interaction networks during the COVID-19 pandemic: Agent-based modeling for evaluating possible scenarios when students go back to classrooms. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256363.
21. Hunter E, Kelleher JD. Validating and testing an agent-based model for the spread of COVID-19 in Ireland. *Algorithms*. 2022;15(8):270.
22. Hunter E, Mac Namee B, Kelleher JD. A Model for the spread of infectious diseases in a region. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(9):3119.
23. Kirillin M, Khilov A, Perekatova V, et al. Simulation of the first and the second waves of COVID-19 spreading in Russian Federation regions using an agent-based model. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2023;9(1): 010302. Doi: 10.18287/JBPE23.09.010302
24. Kirillin M, Khilov A, Perekatova V, et al. Multicentral agent-based model of four waves of COVID-19 spreading in Nizhny Novgorod region of Russian Federation. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2023;010306. Doi: 10.18287/JBPE23.09.010306

Об авторах

- **Александр Владимирович Хилов** – к. ф.-м. н., м. н. с., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук». +7 (902) 301-59-15, alhil@inbox.ru. ORCID 0000-0002-2075-9634.
- **Николай Валентинович Саперкин** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. saperkinnv@mail.ru. ORCID 0000-0002-3629-4712.
- **Ольга Васильевна Ковалышена** – д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. +7 (903) 608-39-08, kovalishena@mail.ru. ORCID 0000-0003-3320-1645.
- **Наталья Александровна Садыкова** – заместитель Главного государственного санитарного врача по Нижегородской области, Управление Роспотребнадзора по Нижегородской области. +7 (909) 283-19-15, kolmnataly@yandex.ru.
- **Валерия Владимировна Перекатова** – к. ф.-м. н., м. н. с., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук». +7 (908) 732-34-65, perekatova.valeriya@ipfran.ru. ORCID 0000-0001-9088-2462.
- **Наталья Владимировна Переходжева** – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. +7 (920) 076-86-97, saburova121281@mail.ru. ORCID 0009-0009-5279-095X.
- **Дария Андреевна Куракина** – м. н. с., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук». daria.kurakina@ipfran.ru. ORCID 0000-0002-4436-2535.
- **Михаил Юрьевич Кириллин** – к. ф.-м. н., с. н. с., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук». +7 (920) 024-99-42, kirillin@ipfran.ru. ORCID 0000-0002-6804-6369.

Поступила: 02.02.2024. Принята к печати: 27.02.2024

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Aleksandr V. Hilov** – junior researcher, A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics RAS, +7 (902) 301-59-15, alhil@inbox.ru. ORCID 0000-0002-2075-9634.
- **Nikolaj V. Saperkin** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Privilzhsky Research Medical University. saperkinnv@mail.ru. ORCID 0000-0002-3629-4712.
- **Ol'ga V. Kovalishena** – Dr. Sci. (Med.), professor, Privilzhsky Research Medical University. +7 (903) 608-39-08, kovalishena@mail.ru. ORCID 0000-0003-3320-1645.
- **Natal'ja A. Sadykova** – Deputy Chief Sanitary Doctor of the Nizhny Novgorod Region, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Department in the Nizhny Novgorod Region. +7 (909) 283-19-15, kolmnataly@yandex.ru.
- **Valerija V. Perekatova** – researcher, A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics RAS. +7 (908) 732-34-65, perekatova.valeriya@ipfran.ru. ORCID 0000-0001-9088-2462.
- **Natal'ja V. Perehozheva** – medical student, Privilzhsky Research Medical University. +7 (920) 076-86-97, saburova121281@mail.ru. ORCID 0009-0009-5279-095X.
- **Darija A. Kurakina** – junior researcher, A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics RAS. daria.kurakina@ipfran.ru. ORCID 0000-0002-4436-2535.
- Mihail Yu. Kirillin – senior researcher, A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics RAS. +7 (920) 024-99-42, kirillin@ipfran.ru. ORCID 0000-0002-6804-6369.

Received: 02.02.2024 Accepted: 27.02.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Вакцинация против кори пациентов с онкологическими заболеваниями

С. М. Харит^{1,3}, И. В. Фридман², А. А. Рулева^{*1,3}

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

²ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Рост недоверия к вакцинам во всем мире, снижение охвата прививками привели к подъему заболеваемости корью и увеличению уязвимости лиц с иммунодефицитным статусом. **Цель.** Изучить эффективность и безопасность вакцинации против кори детей с онкогематологическими заболеваниями. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 107 детей: из них 74 – с острым лимфобластным лейкозом в анамнезе и 33 – с солидными опухолями. Все дети в анамнезе получали стандартизованную полихимиотерапию. У всех участвовавших в исследовании детей был изучен прививочный анамнез, определены титры специфических антител к кори. Дети с незащитным уровнем антител (53 ребенка) в дальнейшем были вакцинированы против кори. **Результаты и обсуждения.** До онкологического заболевания были привиты против кори 99 (92,5%) из 107 обследованных детей, из них 68 (68,7%) пациентов только вакцинированы, а 31 (31,3%) – имели вакцинацию и ревакцинацию. Защитные титры антител против кори сохранились у 51 ребенка (51,5%), 48 (48,5%) детей оказались серонегативными. При оценке иммуногенности через 14 и 45 дней после введения вакцины было установлено, что к 14 дню антитела присутствовали у 27 из 53 детей (50,9%), к 45 дню – у 33 из 53 детей (62,3%), у 20 детей уровень антител был ниже защитного, в том числе у трех детей из шести повторно ревакцинированных. **Заключение.** Дети со злокачественными заболеваниями, вне зависимости от числа ранее проведенных прививок и давности окончания терапии, становятся в 83,8% случаев незащищенными или имеют низкие титры антител к кори, а проведение иммунизации по окончании лечения эффективно в 62,3% случаев.

Ключевые слова: вакцинация групп риска, корь, иммунодефицит, онкологическое заболевание
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харит С. М., Фридман И. В., Рулева А. А. Вакцинация против кори пациентов с онкологическими заболеваниями. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):71-77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-71-77>

Vaccination against Measles in Patients with Oncological Disease

SM Kharit^{1,3}, IV Fridman², AA Ruleva^{*1,3}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia

²Federal Scientific Center for the Rehabilitation of the Disabled named after G. A. Albrecht Ministry of Labor and Social Protection, St. Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. Growing distrust of vaccines around the world, a decrease in vaccination rates have led to an increase in the incidence of measles and a rise in the vulnerability of people with immunodeficiency status. **The aim.** To study the efficacy and safety of measles vaccination in children with oncohematological diseases. **Materials & methods.** The study involved 107 children: 74 of them with a history of acute lymphoblastic leukemia and 33 with solid tumors. All children had a history of receiving standardized polychemotherapy. In all the subjects, the vaccination history was studied, the titers of specific antibodies to measles were determined. Children with non-protective levels of antibodies (53 children) were subsequently vaccinated against measles.

Results and discussions. Of the 107 children examined, before cancer, 99 (92.5%) were vaccinated against measles, of which 68 (68.7%) patients were only vaccinated, and 31 (31.3%) had vaccination and revaccination. Protective titers of antibodies against

* Для переписки: Рулева Анна Александровна, к. м. н., научный сотрудник НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. +7 (812) 234-60-04, niidi@niidi.ru. ©Харит С. М. и др.

** For correspondence: Anna A. Ruleva, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Vaccine Prevention and Post-Vaccination Pathology Department, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, 9, Professora Popov street, St. Petersburg, 197022, Russia. +7 (812) 234-60-04, niidi@niidi.ru. ©Kharit SM, et al.

measles were preserved in 51 people (51.5%), and 48 (48.5%) were seronegative. When assessing immunogenicity on days 14, 45 after the introduction of the vaccine, it turned out that by day 14, 27 out of 53 children (50.9%) developed measles antibodies, and by day 45, 33 out of 53 children (62.3%), the rest of the children did not develop a protective level of antibodies, including 3 of 6 revaccinated. **Conclusion.** Thus, children with malignant diseases, regardless of the number of previous vaccinations and the duration of the end of therapy, become unprotected or have low titers of antibodies to measles in 83.8%, and immunization after treatment is effective in 62.3% of cases.

Keywords: vaccination of risk groups, measles, immunodeficiency, oncological disease

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharit SM, Fridman IV, Ruleva AA. Vaccination against measles in patients with oncological disease. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2024;23(2):71-77 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-71-77>

Введение

Корь в результате реализации программ массовой иммунизации до 2017 г. была относительно редким явлением в нашей стране и в экономически развитых странах, что ослабило внимание к вопросу вакцинации против кори людей с иммунодефицитными состояниями, в том числе онкологическими заболеваниями, так как они были защищены коллективным иммунитетом. Рост недоверия к вакцинам во всем мире, снижение уровня охвата прививками привели к увеличению заболеваемости корью.

Проблема для пациентов с иммунодефицитными состояниями, перенесших онкологические заболевания, таргетную терапию, трансплантацию тканей и органов, заключается в том, что иммуносупрессия рассматривается как противопоказание к иммунизации живыми вакцинами из-за риска развития вакциноассоциированных заболеваний. Однако контакт этих пациентов с корью может привести к фатальным последствиям [1]. Наблюдение за 1043 детьми с острым лимфобластным лейкозом в Англии на протяжении 11 лет выявило, что 31 ребенок умер в первую ремиссию и из них 15 (29,4%) – от кори или ее осложнений [2].

Известно, что вакцины, используемые для предотвращения инфекций, стимулируют иммунную систему. Результаты систематического обзора, проведенного Marron M с соавт. с целью установления влияния вакцинации на течение онкологического заболевания у детей, показали обратную связь между детской лейкемией и некоторыми вакцинами, а также количеством прививок. Относительный риск между вакцинацией против туберкулеза (БЦЖ) и смертью от лейкемии ($OP = 0,49$; 95% ДИ = 0,32–0,74); вакциной против гемофильной инфекции типа b и лимфобластным лейкозом ($OP = 0,76$; 95% ДИ = 0,65–0,90); наличием трех и более прививок любого типа и лейкемией ($OP = 0,57$; 95% ДИ = 0,36–0,88) и острым лимфобластным лейкозом ($OP=0,62$; 95% ДИ = 0,46–0,85) [3].

С 1970-х гг. БЦЖ используют для лечения рака мочевого пузыря. Проведены исследования в отношении БЦЖ, АДС, вакцин против ВПЧ, гриппа, кори, пневмококка, оспы, брюшного тифа и ветряной оспы [4]. Результаты доклинических

исследований терапевтического применения вакцин против рака есть в отношении вакцин против ротавируса, желтой лихорадки и коклюша, а также вакцины против холеры при колоректальном раке [4]. Для коревой вакцины в доклинических исследованиях показано, что она цитотоксична в отношении многих раковых клеток, чаще всего при внутриопухолевых инъекциях, в моделях миеломы, лимфомы, лейкемии, опухоли гортани, легких, меланомы, яичников и простаты [4]. Клинические исследования фазы I действия внутриопухолевой инъекции вакцины против кори пациентам с кожной Т-клеточной лимфомой показали регрессию опухоли [4]. Различные «терапевтические» гены встраивают в геном вакцинного вируса кори для повышения его терапевтической эффективности – усиления тропизма к определенным раковым клеткам [5]. Данные, свидетельствующие о позитивном воздействии аттенуированного коревого вируса на пациентов с онкологическими заболеваниями, позволяют посмотреть на вопрос вакцинации против кори двояко: с одной стороны, вакцинация для защиты от инфекции, с другой – возможность неспецифического позитивного воздействия на течение самого заболевания.

Необходимость плановой вакцинации против кори пациентов с онкологическими заболеваниями определяется тем, что в раннем детском возрасте они могли еще не успеть быть вакцинированными, а те, кто был привит ранее, утрачивают иммунитет в результате терапии. Так, при обследовании 959 взрослых пациентов, из которых 576 (60%) имели солидные опухоли, а 383 (40%) – онкогематологическое заболевание, было показано, что 25% не имели защитных антител к кори и 38% – к эпидемическому паротиту [6]. Данные других исследователей еще более удручающие: у пролеченных по поводу онкологических заболеваний детей в 78,9% утрачены антитела к кори, по сравнению с 7,9% в здоровой контрольной группе [7]. Сходные результаты были получены и другими авторами [8]. Обсуждаются также сроки вакцинации против кори по окончании терапии или использования пассивной профилактики [9].

Результаты единичных работ по изучению эффективности вакцинации против кори у пациентов

с онкогематологическими заболеваниями достаточно разноречивы, что и определило цель данного исследования.

Цель – изучить эффективность и безопасность вакцинации против кори детей с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

На базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России обследовано 107 детей в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней, из них 74 пациента – с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в анамнезе и 33 – с солидными опухолями (СО). Диагноз устанавливался в специализированных клиниках: ДГБ №1, «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой». Все дети с ОЛЛ и СО в анамнезе получали стандартизованную полихимиотерапию (ПХТ) согласно международным протоколам лечения соответствующих онкологических заболеваний. Дети из группы с СО, кроме ПХТ, проходили также оперативный этап лечения и лучевую терапию (табл. 1). Все включенные в исследование дети находились в состоянии первичной ремиссии и периодически проходили диспансеризацию у онколога с выполнением комплекса клинического и лабораторно-инструментального обследования. К моменту обследования большинство из них посещало детские учреждения. После окончания терапии проходило от 6 месяцев до 7 лет (в среднем $3,24 \pm 0,22$ года).

У всех детей изучен прививочный анамнез (форма 063/у – сертификат о профилактических прививках), определены титры специфических антител к кори. Детям с незащитным уровнем антител (53 ребенка) в дальнейшем проведены прививки против кори. Иммунизацию осуществляли отечественными вакцинами: коревой моновакциной – 23 ребенка, дивакциной корь-паротит – 28, еще 2 ребенка привиты вакциной Приорикс (против кори, паротита, краснухи, GSK). Осмотр в поствакцинальном периоде проводился на 14-й и 45-й дни, детям ежедневно в течение первых двух недель измеряли температуру тела, в дальнейшем (на протяжении до 24 месяцев) данные о состоянии здоровья детей родители сообщали по телефону.

У всех пациентов или у их законных представителей было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Вакцинальный процесс оценивали в соответствии с рекомендациями МЗ РФ 2019 г. «По выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации». При отсутствии заболеваний в поствакцинальном периоде вакцинальный процесс рассматривали, как гладкий, а при отсутствии обычных вакцинальных реакций использовали термин «бессимптомный вакцинальный процесс». Катамнестическое наблюдение (диспансерные осмотры) продолжали в течение 2 лет после иммунизации.

Титры противокоревых антител (IgG) изучали методом ИФА (иммуноферментного анализа)

исходно у всех 107 детей, а у привитых дополнительно в динамике на 14-й и 45-й дни после прививки, анализов на аппарате открытого типа Lasurit (Dynex Technologies Inc., США), использовали коммерческие наборы «Вектор-Бест» (Россия). Минимальный защитный уровень антител устанавливали в соответствии с критериями, указанными в инструкции производителя: для противокоревых IgG – 0,18 МЕ/мл (коэффициент вариации, CV, 8%; аналитическая чувствительность 0,07 МЕ/мл).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Excel для Windows XP. Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Сравнение качественных показателей проводили по критерию Пирсона χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследование проведено в рамках государственного задания (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 2020-2022 гг, тема № 011-01 «Разработка тактики иммунизации детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации тканей» Рег. № НИОКР АААА-А20-120012990060-4, а также исследования в рамках выполнения докторской диссертации «Специфическая профилактика инфекций у детей с иммунопатологическими заболеваниями (клинико-иммунологические, генетические аспекты вакцинального процесса и разработка тактики иммунизации)», запланированного на 2020–2024 гг., заседание ЛЭК 03.12.2019, протокол № 119.

Результаты

Из 107 обследованных детей до онкологического заболевания было привито против кори 99 (92,5%), из них 68 (68,7%) пациентам ревакцинация не проводилась, а 31 ребенок (31,3%) был привит и ревакцинирован (табл. 2). Защитный уровень антител против кори сохранился у 51 ребенка (51,5%), у 48 детей (48,5%) – ниже защитного – значит менее 0,18 МЕ/мл. Сохранность защитных титров антител не зависела от количества прививок (1 или 2). Из 68 привитых детей 34 ребенка (50%) остались серонегативными, из ревакцинированных – 14 (45,2%).

Защитный уровень антител условно разделили на низкий – до 0,5 МЕ/мл, средний – от 0,5 до 1,0 МЕ/мл и высокий – более 1 МЕ/мл. При сохранении защитного уровня антител у 51 ребенка у 35 из них (68,6%) он был низким, у 13 (25,5%) – средним и только у трех детей (5,9%) – высоким. Преобладание детей с низким уровнем защитных антител определяет возможность их утраты в течение 1–2 лет и необходимость ежегодного контроля антител для определения сроков дополнительной иммунизации и вакцинации по окончании терапии независимо от сохраняющегося уровня антител, что рекомендовано в ряде стран. Не было отмечено зависимости сохранности и уровня антител от сроков вакцинации после окончания терапии

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 1. Характеристика детей по заболеванию и проведенной терапии (данные анамнеза)
Table 1. Characteristics of children by disease and therapy (anamnesis data)

Группы Groups	Число детей Number of children	Терапия Therapy
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	74	ПХТ = 58 ПХТ + ЛТ = 8, ПХТ + ТКМ = 4 РСТ = 58 РСТ + РТ = 8, РСТ + ВМТ = 4
Солидные опухоли (n=33) Solid tumors (n=33)	Опухоль Вильмса Wilms tumor	ПХТ + операция=6 ПХТ + ЛТ + операция = 4 РСТ + surgery =6 РСТ + РТ + surgery = 4
	Лимфома Ходжкина Hodgkin lymphoma	ПХТ + ЛТ = 1 РСТ + РТ = 1
	Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	ПХТ + ЛТ = 1 РСТ + РТ = 1
	Ретинобластома Retinoblastoma	ПХТ + операция=3 РСТ + surgery =3
	Краниофарингеома Craniopharyngioma	ПХТ + ЛТ = 1 РСТ + РТ = 1
	Нейробластома Neuroblastoma	ПХТ + операция = 10 РСТ + surgery = 10
	Гемопоэтическая дисплазия Hematopoietic dysplasia	ПХТ + ЛТ = 1 РСТ + РТ = 1
	Лангенгарсово-клеточный гистиоцитоз Langenhars cell histiocytosis	ПХТ = 3 РСТ = 3
	Опухоль доли печени Liver lobe tumor	ПХТ = 1 РСТ = 1
	Гермиома яичка Testicular hermioma	ПХТ + операция=1 РСТ + surgery =1
	Незрелая тератома яичка Immature testicular teratoma	ПХТ + операция=1 РСТ + surgery =1

Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ТКМ – трансплантация костного мозга.
Note: РСТ – polychemotherapy; РТ – radiation therapy; ВМТ – bone marrow transplantation.

Таблица 2. Показатели привитости и сохранности титров антител против кори в период первой ремиссии (дети были вакцинированы до диагностирования онкологического заболевания)
Table 2. Vaccination rates and preservation of anti-measles antibody titers during the first remission period. (children were vaccinated before cancer diagnosis)

Наличие прививок до заболевания Availability of vaccinations before illness	Число детей (n = 107) Number of children (n = 107)		Незащитный уровень антител Non-protective antibody level		Защитный уровень антител Protective antibody level		P
	абс. Abs.	% %	абс. Abs.	% %	абс. Abs.	% %	
Не привиты Not vaccinated	8	7,5	8	100,0	0	0,0	
V1 (через $3,5 \pm 0,5$ года после прививки) V1 (3.5 ± 0.5 years after vaccination)	68	63,5	34	50,0	34	50,0	$p^2 = 0,655$
RV1 (через $2,8 \pm 0,4$ лет после прививки) RV1 (2.8 ± 0.4 years after vaccination)	31	29,0	14	45,2	17	54,8	
Всего привиты Total vaccinated	99	92,5	48	48,5	51	51,5	

Примечание: V1 – первая вакцинация; RV1 – первая ревакцинация.
Note: V1 – first vaccination; RV1 – first revaccination.

(табл. 3). Возможно, отсутствие достоверных различий обусловлено малым числом пациентов.

Привиты против кори 53 ребенка, в том числе дополнительно вакцинированы 6 детей (три прививки – до онкологического заболевания дети уже прошли вакцинацию и ревакцинацию), так как утратили иммунитет. У 43 (81,1%) привитых отмечалось гладкое течение поствакцинального периода, из них у 42 (98,1%) – бессимптомное, на 11-е сутки у одного ребенка развилась общая слабая реакция. Местных реакций, обострений основного или сопутствующих заболеваний не было. В течение месяца после прививки у 10 из 53 (18,9%) привитых детей отмечались острые инфекции (у 9 – острая респираторная инфекция – ОРИ), у одного – энтеровирусная инфекция). У четырех детей из девяти в первые трое и по 10-е сутки поствакцинального периода отмечена ОРИ с субфебрильной температурой и ярко выраженным катаральными явлениями – насморком и кашлем (лечение проводилось симптоматическое). У одного ребенка ОРИ с симптомами конъюнктивита появилась на 7-й день и продолжалась до 21-х суток поствакцинального периода, лечение также было симптоматическим. Двое детей на 13-е сутки и двое – на 21-е сутки после вакцинации против кори перенесли ОРИ с симптоматикой, длящейся в течение одной недели. У одного ребенка на 8-й день после иммунизации началась энтеровирусная инфекция. Появились жалобы на вялость, снижение аппетита, повышение температуры до 37,8 °C. На 25-е сутки от начала симптоматики присоединились резкая

головная боль, рвота, жидкий стул до 6 раз в день, повышение температуры до 39,8 °C и еще через неделю – хромота на правую ногу. В этот же период времени у двух одноклассников привитого ребенка была зарегистрирована энтеровирусная инфекция (один ребенок был госпитализирован, другой находился на амбулаторном лечении). При расследовании случая заражения привитого ребенка установлено, что у матери ребенка диагностировался острый гастроэнтерит неустановленной этиологии, т.е. имело место заражение при семейном контакте. Лечение ребенка проводилось азитромицином, вифероном и симптоматическое.

Ни в одном случае у привитых детей не было отмечено обострения основного заболевания, у всех детей имело место полное выздоровление от острой респираторной или кишечной инфекции. Из 10 заболевших привитых детей у одного ребенка терапия основного заболевания закончилась менее одного года до вакцинации, у шестерых – от одного до трех лет назад, у трех – 3–7 лет назад. Небольшое число наблюдений не позволяет сделать выводов о влиянии сроков ремиссии на частоту интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде. Наблюдение в катамнезе в течение 12–24 месяцев не выявило изменений качества ремиссии онкологического заболевания.

Таким образом, ревакцинация против кори через 6 месяцев и более после окончания терапии клинически безопасна.

При оценке антителообразования на 14-й, 45-й дни после введения вакцины оказалось, что

Таблица 3. Анализ сохранности титров антител против кори и их структура в зависимости от давности окончания терапии

Table 3. Analysis of the preservation of anti-measles antibody titers and their structure depending on the duration end of therapy

Срок после окончания терапии (число детей) Time after completion of therapy (number of children)	Число Привитых Number vaccinated	Уровень антител Antibody level								P	
		Незащитный Non-protective		Защитные Protective							
		Низкие Low		Средние Average		Высокие High					
		абс. Abs.	% %	абс. Abs.	% %	абс. Abs.	% %	абс. Abs.	% %		
4–12 мес. (n = 5) 4–12 months (n=5)	4	1	25	2	50	1	25	0	0	$P\chi^2 = 0,164$	
1–3 года (n = 46) 1–3 years (n = 46)	43	26	60,5	13	30,2	4	9,3	0	0		
3–7 лет (n = 56) 3–7 years (n = 56)	52	21	40,3	20	38,5	7	13,5	4	7,7		
Всего (n = 107) Total (n = 107)	99	48	48,5	35	35,4	12	12,1	4	4,0		

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

к 14-му дню антитела к кори на защитном уровне сформировались у 27 из 53 детей (50,9%), а к 45-му дню – у 33 детей (62,3%), у остальных детей уровень антител был ниже защитного, в том числе у трех из шести детей, повторно ревакцинированных.

Обсуждение

Таким образом, 83,8% детей со злокачественными заболеваниями, вне зависимости от числа ранее проведенных прививок и давности окончания терапии, незащищены или имеют низкие титры антител к кори, а проведение иммунизации по окончании лечения эффективно у 62,3% привитых. Похожие результаты были получены и другими исследователями. Pergam S. A. с соавт. показали, что из 57 пациентов с острым лимфобластным лейкозом иммунитет к кори сохранили 35 (61,4%) [9], при повторном введении вакцины против кори-паротита-краснухи 14 пациентам 6 (42,9%) остались серонегативными [10]. В ранних работах Fouda A. E. с соавт. высказывалось предположение, что недостаточная интенсивность специфического антителообразования у детей со злокачественными заболеваниями в анамнезе

связана со снижением функциональной активности лимфоцитов, числа клеток, экспрессирующих рецептор CD25+ и HLA II, снижением индуцированной и спонтанной продукции IL6. Это положение требует дальнейших исследований, особенно ввиду того, что современная терапия злокачественных заболеваний включает таргетные препараты, подавляющие функцию определенных иммунных клеток, в частности CD20+лимфоцитов. Изучение антителообразования при введении живых вакцин детям с онкологическими заболеваниями в зависимости от терапии является важным направлением исследований.

Заключение

Вакцинация против кори детей с онкогематологическими заболеваниями в анамнезе клинически безопасна, но иммунологически недостаточно эффективна. Поэтому вакцинацию следует проводить под контролем антителообразования, чтобы оценить формирование специфического иммунитета и определить тактику защиты при контакте с больными корью, в частности потребность в пассивной профилактике иммуноглобулином.

Литература

1. Pergam S, Englund J, 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Vol.25, N11. P. 321–330.
2. Gray M, Hann I, Jones S, Atevens R, et al. Mortality and morbidity caused by measles in children with malignant disease attending four major treatment centres: a retrospective review. *British medical journal.* 1987 Vol. 295. P. 19–22.
3. Marron M, Brackmann L.K., Kuhse P, et al. Vaccination and the Risk of Childhood Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Vol. 10. P. 610843.
4. Vandeborne L, Pantziarka P, Nuffel V, et al. Repurposing Infectious Diseases Vaccines Against Cancer. *Front Oncol.* 2021 Vol. 11, N1. P. 688–755.
5. Stephen J, Babovic-Vuksanovic D, Bexon A, , et al. Oncolytic Measles Virotherapy and Opposition to Measles Vaccination. *Mayo Clin Proc.* 2019 Vol. 94, N9. P. 1834–1839.
6. Marquis S, Logue J, Chu H, et al. Seroprevalence of Measles and Mumps Antibodies Among Individuals With Cancer. *JAMA Network Open.* 2021 Vol. 4, N4. P. e2118508.
7. Abdelaziz T. A., Atfy M., Risha A., et al. Assessment of Humoral Immunity to Measles Virus in Cancer Survivor Children after Chemotherapy: A Case-Control Study. *Fetal and Pediatric Pathology.* 2021 Vol. 41, N5. P. 711–721.
8. Харит С. М., Черняева Т. В., Черняева Е. В. и др. Вакцинация пациентов с онкологическими заболеваниями против кори и эпидемического паротита. *Инфекция и иммунитет.* 2011 Т.1, №1. С. 85–91.
9. 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. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019 Vol. 25. P. e321 e330.
10. Fouda A. E., Kandil S., Boujettif F, et al. Humoral immune response of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors against the measles, mumps, and rubella vaccination. *Hematology.* 2018 Vol. 23, N9. P. 590–595.
11. Брусов Н. К. Тактика вакцинации против кори детей, прошедших курс терапии злокачественных заболеваний: Дис. ... канд. мед. наук. 2005, 113 с., Санкт-Петербург; 2005. Доступно на: <https://www.dissercat.com/content/taktika-vaktsinatsii-protiv-kori-detei-proshedshikh-terapiyu-zlokachestvennykh-zabolevaniy> Ссылка актина на 10.01.2023

References

1. Pergam S, Englund J, 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):321–30. doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.034
2. Gray M, Hann I, Jones S, Atevens R, et al. Mortality and morbidity caused by measles in children with malignant disease attending four major treatment centres: a retrospective review. *British medical journal.* 1987;295:19–22. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6589.19>
3. Marron M, Brackmann L, Kuhse P, et al. Vaccination and the Risk of Childhood Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;10:610843. doi: 10.3389/fonc.2020.610843
4. Vandeborne L, Pantziarka P, Nuffel V. Repurposing Infectious Diseases Vaccines Against Cancer. *Front Oncol.* 2021;11(1):688–755. doi: 10.3389/fonc.2021.688755
5. Stephen J, Babovic-Vuksanovic D, Bexon A, et al. Oncolytic Measles Virotherapy and Opposition to Measles Vaccination. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(9):1834–1839. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.006
6. Marquis S, Logue J, Chu H, et al. Seroprevalence of Measles and Mumps Antibodies Among Individuals With Cancer. *JAMA Network Open.* 2021;4(7):e2118508. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18508
7. Abdelaziz T, Atfy M, Risha A, et al. Assessment of Humoral Immunity to Measles Virus in Cancer Survivor Children after Chemotherapy: A Case-Control Study. *Fetal and Pediatric Pathology.* 2021;41(5):711–721. doi:10.1080/15513815.2021.1953653
8. Kharit SM, Chernyaeva TV, Chernyaeva EV, et al. Vaccination of patients with cancer against measles and mumps. *Infection and Immunity.* 2011;1(1):85–91. (In Russ).
9. Pergam S, Englund J, 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. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25:e321 e330. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.034>
10. Fouda A, Kandil S, Boujettif F, et al. Humoral immune response of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors against the measles, mumps, and rubella vaccination. *Hematology.* 2018;23(9):590–595. DOI: 10.1080/10245332.2018.1460035
11. Brusov NK. The tactics of vaccination against measles in children who have undergone a course of therapy for malignant diseases [dissertation]. St. Petersburg; 2005. Available at: <https://www.dissercat.com/content/taktika-vaktsinatsii-protiv-kori-detei-proshedshikh-terapiyu-zlokachestvennykh-zabolevaniy> Accessed: 10.01.2023 (In Russ).

Об авторах

- **Сусанна Михайловна Харит** – д. м. н., профессор, заведующий НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России. +7 (812) 234-68-55, kharit-s@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4006-9320>.
- **Ирина Владимировна Фридман** – к. м. н., заведующая консультативно-поликлиническим отделением ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» Минтруда России. fridiv@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2633-491>.
- **Анна Александровна Руслева** – к. м. н., научный сотрудник НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России. +7 (812) 234-60-04, niidi@niidi.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5888-6313>.

Поступила: 14.07.2023. Принята к печати: 12.02.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Susanna M. Kharit** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency. +7 (812) 234-68-55, kharit-s@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4006-9320>.
- **Irina V. Fridman** – Cand. Sci. (Med.), Federal Scientific Center for the Rehabilitation of the Disabled named after G. A. Albrecht Ministry of Labor and Social Protection. fridiv@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2633-491>.
- **Anna A. Ruleva** – Cand. Sci. (Med.), Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency. +7 (812) 234-60-04, niidi@niidi.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5888-6313>.

Received: 14.07.2023. Accepted: 12.02.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ**Всемирная неделя иммунизации**

Все, что в человеческих силах: спасение жизней с помощью иммунизации

Глобальные кампании по вакцинации, проводившиеся во второй половине XX века, являются одним из величайших достижений человечества.

Благодаря таким кампаниям нам удалось ликвидировать оспу, почти победить полиомиелит и обеспечить выживание и процветание большего числа детей, чем когда-либо прежде.

В этом году в рамках Всемирной недели иммунизации будет отмечаться пятидесятилетие Расширенной программы иммунизации (РПИ) – событие, дающее возможность признать наши коллективные усилия по спасению и защите огромного количества жизней от вакциноуправляемых заболеваний и обратиться к странам с призывом наращивать инвестиции в программы иммунизации для защиты следующих поколений.

Всего за пять десятилетий наш мир прошел огромный путь: если раньше угроза смерти ребенка заставляла многих родителей испытывать страх, то теперь каждый ребенок – если он вакцинирован – имеет шанс выжить и успешно развиваться.

Если в момент своего создания в 1974 г. РПИ была направлена на защиту всех детей от шести детских болезней, то сегодня спектр ее действия увеличился до 13 универсальных вакцин, рекомендуемых на протяжении всего жизненного цикла, и 17 дополнительных вакцин, которые назначают-

ся в зависимости от конкретных условий. С учетом распространения программы вакцинации на весь жизненный цикл мы теперь называем ее Основной программой иммунизации.

В последние годы, которые пришлись на период пандемии, прогресс в области иммунизации замедлился. Хотя в 2022 г. в мире было привито на 4 миллиона детей больше, чем в 2021 г., 20 миллионов детей так и не получили одну или более доз вакцины.

К числу факторов, препятствующих охвату этих детей вакцинацией, относятся усиливающиеся конфликты, экономический спад и рост недоверия к вакцинам. Вследствие этого в мире происходят внезапные вспышки дифтерии и кори – болезней, с которыми мы до сих пор практически полностью справлялись.

Хотя охват вакцинацией в мире достаточно высок – 4 из 5 детей проходят полный курс прививок – нам предстоит сделать еще больше.

Мы можем создать условия для того, чтобы каждый получил возможность воспользоваться спасительным действием вакцин.

Источник: Humanly Possible: Saving Lives through Immunization
<https://www.who.int/ru/campaigns/world-immunization-week/2024>



Эпидемиологическая оценка факторов, ассоциированных с миопией, у студентов-медиков

С. Т. Агиуллина*, К. А. Лушанина, Г. Р. Хасанова, А. В. Шулаев, Д. Ю. Плотников

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Резюме

Актуальность. Миопия у студентов может привести к различным проблемам со зрением и повлиять на качество жизни и учебные достижения. **Цель.** Анализ факторов, ассоциированных с миопией у студентов медицинского вуза для разработки эффективных методов профилактики этого заболевания. **Материалы и методы.** Проведено описательно-аналитическое эпидемиологическое исследование с использованием поперечно-срезового метода. Анализировались данные не анонимного анкетирования, посвященного проблеме миопии. В исследовании участвовали 323 студента 1–6 курсов медицинского вуза. Анкета разработана на основе анализа опубликованных данных эпидемиологических исследований, оценивающих различные факторы риска развития миопии, и включала в себя паспортную часть, вопросы, касающиеся семейного анамнеза, здоровья и образа жизни. Данные анкетирования были дополнены информацией из форм № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях». В анкетировании участвовали 323 студента. Результаты анкетирования были подвергнуты дескриптивному анализу и для контроля конфаундеров и выявления факторов, ассоциированных с миопией, - многофакторному логистическому регрессионному анализу. Для каждого фактора рассчитаны скорректированные показатели отношения шансов (сОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). **Результаты.** Медиана возраста студентов составила 21 год [Q1–Q3 = 19–23], min возраст = 17 лет, max = 31 год. Осмотр офтальмолога выявил близорукость (миопию) у 68,7% опрошенных студентов (95% ДИ 63,4–73,7). Нормальная масса тела и дефицит массы тела были ассоциированы с миопией в сравнении со студентами с избыточной массой тела или ожирением: сОШ 2,433 (95% ДИ 1,096–5,403, $p = 0,029$) и сОШ 2,774 (95% ДИ 1,231–6,253, $p = 0,014$) соответственно, что свидетельствует о связи антропометрических показателей с развитием миопии. При оценке продолжительности сна (в будни) шансы наличия миопии у студентов уменьшались при наличии 8-часового сна в 2,32 раза (сОШ 0,431; 95% ДИ 0,190–0,979; $p = 0,044$). Было установлено, что у тех, кто ходит 10 000 шагов и более в день, в 7,46 раза меньше шанс развития миопии, в сравнении с теми, кто ходит менее 2000 шагов в день. **Заключение.** Нами выявлена высокая распространенность миопии среди студентов медицинского вуза. Анализ результатов анкетирования свидетельствует о том, что пропаганда здорового образа жизни, включая достаточный сон и регулярную физическую активность, может быть эффективной профилактикой возникновения или прогрессирования близорукости.

Ключевые слова: миопия, близорукость, распространенность, факторы риска, эпидемиология, студенты-медики
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Агиуллина С. Т., Лушанина К. А., Хасанова Г. Р. и др. Эпидемиологическая оценка факторов, ассоциированных с миопией, у студентов-медиков. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):78-86. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-78-86>

Epidemiological Assessment of Factors Associated with Myopia in Medical Students

ST Agiullina**, KA Lushanina, GR Khasanova, AV Shulaev, DYU Plotnikov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Relevance. Myopia in students can lead to various problems with vision and affect quality of life and academic achievement.

Aim. To analyze factors associated with the presence of myopia among medical students to develop effective methods of prevention of this disease. **Materials and methods.** A non-anonymous questionnaire was conducted on myopia among medical students of the first to sixth year. The questionnaire was developed based on the analysis of published data and included the demographic information, questions concerning the medical history, family history and lifestyle. The questionnaire data were supplemented with information from recording medical forms No. 025 «Medical records of patients receiving outpatient care». The data of 323 medical students were analyzed. Descriptive and logistic regression analyses were performed. Adjusted odds ratio (aOR) and 95% confidence intervals (95% CI) for each factor were calculated. **Results.** The median age of students was 21 years [Q1–Q3 = 19–23], min age

* Для переписки: Агиуллина Саида Тахировна, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Буглерова, 49. +7 (843) 236-68-92, saida.agiullina@kazangmu.ru. ©Агиуллина С. Т. и др.

** For correspondence: Agiullina Saida T., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Epidemiology and Evidence-Based Medicine Department of Kazan State Medical University, 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia. +7 (843) 236-68-92, saida.agiullina@kazangmu.ru. ©Agiullina ST, et al.

= 17 years, max = 31 years. According to the ophthalmologist's examination, 68.7% of students had myopia (95% CI 63.4–73.7). Healthy weight and underweight were associated with the presence of myopia compared to those who are overweight or obese: aOR 2.433 (95% CI 1.096–5.403, $p = 0.029$) and aOR 2.774 (95% CI 1.231–6.253, $p = 0.014$), respectively. The presence of 8-hour sleep is associated with a decrease in the chances of having myopia by 2,321 times (aOR 0.431; 95% CI 0.190–0.979; $p = 0.044$). A large number of steps per day was associated with the absence of myopia. Those who walk 10,000 steps or more per day are 7.46 times less likely to have myopia than those who walk less than 2,000 steps per day. **Conclusion.** We report a high prevalence of myopia in medical students. The findings suggest that health promotion, including adequate sleep and regular physical activity, can be an effective strategy to prevent the occurrence or progression of myopia and other eye complications.

Keywords: myopia, nearsightedness, prevalence, risk factors, epidemiology, medical students

No conflict of interest to declare.

For citation: Agliullina ST, Lushanina KA, Khasanova GR et al. Epidemiological assessment of factors associated with myopia in medical students. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):78-86 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-78-86>

Введение

Миопия (близорукость) является одним из наиболее распространенных заболеваний глаз, которым страдают люди разных возрастов и профессий. Эта патология зрения способна стать причиной развития ретинальных осложнений, косоглазия, снижения корректированной остроты зрения, в тяжелых случаях ведет к инвалидности в трудоспособном возрасте [1]. По результатам исследований, по окончанию школы, от 70 до 90% молодых людей, проживающих в Китае, Японии, Сингапуре имеют миопию [2]. Особенно важно, что у значительной части молодежи (до 20%) с близорукостью отмечается высокая степень заболевания [3,4], которая может привести к развитию серьезных осложнений.

Отмечаются неблагоприятные тенденции и в Российской Федерации [5–7]. Распространенность миопии среди детей школьного возраста возрастает в динамике обучения [6,8]. Согласно прогнозам ученых, в ближайшие 30 лет половина населения Земли будет близорука [9]. Эпидемиологи и генетики сходятся во мнении, что быстрый рост распространенности миопии связан с воздействием средовых и генетических факторов [10]. Кроме того, стремительные изменения в образовании, в том числе в направлении цифровизации, приводят к увеличению продолжительности использования компьютеров и телефонов в процессе обучения студентов, что может увеличивать риск развития миопии.

Близорукость у студентов способна негативно повлиять на качество жизни и учебный процесс [11]. В связи с этим исследование факторов риска миопии у студентов является важной задачей для разработки эффективных методов профилактики этого заболевания.

Цель исследования – проанализировать факторы, ассоциированные с миопией у студентов медицинского вуза для разработки эффективных методов профилактики этого заболевания.

Материалы и методы

Дизайн исследования – описательно-аналитическое эпидемиологическое исследование с

использованием поперечно-срезового метода. Было проведено не анонимное анкетирование, посвященное проблеме миопии (близорукости) студентов 1–6 курсов различных факультетов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (Казанского ГМУ). В исследовании приняли участие 323 студента Казанского ГМУ – 83,6% девушек и 16,4% юношей. Медиана возраста студентов составила 21 год [Q1–Q3 = 19–23], min возраст = 17 лет, max = 31 год.

Анкета включала паспортную часть, вопросы, касающиеся состояния здоровья (миопия, степень миопии, сведения о перенесенных заболеваниях), семейного анамнеза и образа жизни (курение, физическая активность, сон, особенности питания, использование мобильных устройств, компьютеров, телевизора).

Данные анкетирования были дополнены информацией из форм № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (результаты осмотра офтальмологом, другими специалистами). Всего было обработано 352 медицинские карты, из них были взяты в работу – 323. 29 медицинских карт были исключены, так как не содержали данных осмотра офтальмолога. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Казанского ГМУ (протокол № 5 от 24.05.2022 г.). Все участники дали согласие на участие в исследовании.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели не соответствовали нормальному распределению согласно критерию Колмогорова-Смирнова, поэтому были описаны с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Проведен однофакторный анализ количественных и категориальных показателей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности производилось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Для контроля конфаундеров и выявления факторов, ассоциированных с миопией, был проведен

Таблица 1. Характеристика респондентов
Table 1. Characteristics of respondents

Показатели Characteristics	Все участники All participants (n = 323), Abs. абс. (%)	Миопы Students with myopia (n = 222), Abs. абс. (%)	Не миопы Students without myopia (n = 101), Abs. абс. (%)
Возраст (полных лет) Age (years) Me (Q ₁ –Q ₃)	21 (19 – 23)	21 (19– 22)	22 (20 – 23)
Женщины Female	270 (83,6)	186 (83,8)	84 (83,2)
Мужчины Male	53 (16,4)	36 (16,2)	17 (16,8)
Уровень ИМТ (кг/м ²) BMI (kg/m ²) Me (Q ₁ – Q ₃)	20 (19 – 23)	20 (19 – 23)	21 (19 – 23)
Степень ИМТ: BMI degree:			
Избыточная масса тела или ожирение Overweight or obesity	38 (11,9)	21 (9,5)	17 (17,0)
Нормальная масса тела Healthy weight	146 (45,6)	101 (45,9)	45 (45,0)
Дефицит массы тела Underweight	136 (42,5)	98 (44,5)	38 (38,0)
Хронические заболевания Chronic diseases	89 (27,6)	68 (30,6)	21 (20,8)
Близорукость хотя бы у одного из родителей The presence of myopia in at least one of the parents	148 (45,8)	109 (49,1)	39 (38,6)
Курение Smoking	21 (6,5)	17 (7,7)	4 (4,0)
Продолжительность сна (в будни): Sleep duration (on weekdays):			
Менее 6 часов Less than 6 hours	62 (19,2)	46 (20,7)	16 (15,8)
6 – 7 часов hours	183 (56,7)	133 (59,9)	50 (49,5)
8 часов hours	72 (22,3)	40 (18,0)	32 (31,7)
Более 8 часов More than 8 hours	6 (1,9)	3 (1,4)	3 (3,0)
Продолжительность сна (в выходные): Sleep duration (on weekends):			
Менее 6 часов Less than 6 hours	9 (2,8)	6 (2,7)	3 (3,0)
6–7 часов hours	66 (20,4)	48 (21,6)	18 (17,8)
8 часов hours	123 (38,1)	84 (37,8)	39 (38,6)
Более 8 часов More than 8 hours	125 (38,7)	84 (37,8)	41 (40,6)
Время отхода ко сну: Bedtime:			
До Until 22.00	6 (1,9)	5 (2,3)	1 (1,0)
22.00–00.00	130 (40,2)	85 (38,3)	45 (44,6)
00.00–02.00	161 (49,8)	114 (51,4)	47 (46,5)
После After 02.00	26 (8,0)	18 (8,1)	8 (7,9)

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Показатели Characteristics	Все участники All participants (n = 323), Abs. абс. (%)	Миопы Students with myopia (n = 222), Abs. абс. (%)	Не миопы Students without myopia (n = 101), Abs. абс. (%)
Время пробуждения утром: Wake up time in the morning:			
Ранее Earlier 06.00	19 (5,9)	14 (6,3)	5 (5,0)
06.00–07.00	81 (25,1)	56 (25,2)	25 (24,8)
07.00–08.00	126 (39,0)	87 (39,2)	39 (38,6)
После After 08.00	97 (30,0)	65 (29,3)	32 (31,7)
Время наибольшей работоспособности: The time of the greatest working capacity:			
В первую половину дня In the first half of the day	146 (45,2)	96 (43,2)	50 (49,5)
Во вторую половину дня In the afternoon	177 (54,8)	126 (56,8)	51 (50,5)
Продолжительность нахождения за компьютером: Duration of stay at the computer:			
До 2 часов Less than 2 hours	110 (34,1)	69 (31,1)	41 (40,6)
2–5 часов hours	168 (52,0)	120 (54,1)	48 (47,5)
6 и более часов / 6 or more hours	45 (13,9)	33 (14,9)	12 (11,9)
Продолжительность нахождения за TV / TV viewing duration:			
До 2 часов Less than 2 hours	300 (92,9)	210 (94,6)	90 (89,1)
2–5 часов hours	18 (5,6)	10 (4,5)	8 (7,9)
6 и более часов 6 or more hours	5 (1,5)	2 (0,9)	3 (3,0)
Использование мобильного телефона для чтения/ просмотра видео: Using a mobile phone to read/watch videos:			
Более 1 часа в день More than 1 hour a day	5 (1,5)	3 (1,4)	2 (2,0)
Менее 1 часа в день Less than 1 hour a day	41 (12,7)	30 (13,5)	11 (10,9)
Не используют Do not use	277 (85,8)	189 (85,1)	88 (87,1)
Количество шагов в день: Number of steps per day:			
До 2000 Up to 2000	21 (6,5)	19 (8,6)	2 (2,0)
2000–5000	99 (30,7)	71 (32,0)	28 (27,7)
5000–10000	153 (47,4)	103 (46,4)	50 (49,5)
10000 и более 10000 or more	50 (15,5)	29 (13,1)	21 (20,8)
Режим питания в течение дня: Diet during the day:			
3–4-х разовое с приемом горячей пищи, преимущественно домашнее 3–4-x meals a day with hot meals, mostly homemade	171 (52,9)	123 (55,4)	48 (47,5)
3–4 разовое, преимущественно в предприятиях общественного питания 3–4 meals a day, mainly in catering establishments	23 (7,1)	13 (5,9)	10 (9,9)

Таблица 1. Продолжение

Table 1. Continuation

Показатели Characteristics	Все участники All participants (n = 323), Abs. абс. (%)	Миопы Students with myopia (n = 222), Abs. абс. (%)	Не миопы Students without myopia (n = 101), Abs. абс. (%)
Нет определенного режима питания Without a certain diet	120 (37,2)	80 (36,0)	40 (39,6)
Другое Other	9 (2,8)	6 (2,7)	3 (3,0)
Употребление в пищу свежих фруктов и овощей: Eating fresh fruits and vegetables:			
Ежедневно Daily	124 (38,4)	89 (40,1)	35 (34,7)
3–4 раза в неделю times a week	91 (28,2)	62 (27,9)	29 (28,7)
1–2 раза в неделю times a week	83 (25,7)	56 (25,2)	27 (26,7)
Реже 1 раза в неделю Less than 1 time a week	25 (7,7)	15 (6,8)	10 (9,9)
Употребление молочных продуктов: Consumption of dairy products:			
Ежедневно Daily	112 (34,7)	81 (36,5)	31 (30,7)
3–4 раза в неделю times a week	76 (23,5)	50 (22,5)	26 (25,7)
1–2 раза в неделю times a week	86 (26,6)	56 (25,2)	30 (29,7)
Реже 1 раза в неделю Less than 1 time a week	49 (15,2)	35 (15,8)	14 (13,9)
Употребление в пищу фаст-фуда, чипсов, сухариков, сладких газированных напитков: Consumption of fast food, chips, crackers, sweet carbonated drinks:			
Ежедневно Daily	15 (4,6)	10 (4,5)	5 (5,0)
3–4 раза в неделю times a week	33 (10,2)	27 (12,2)	6 (5,9)
1–2 раза в неделю times a week	107 (33,1)	70 (31,5)	37 (36,6)
Реже 1 раза в неделю Less than 1 time a week	168 (52,0)	115 (51,8)	53 (52,5)

многофакторный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной использовалось наличие диагноза «Миопия» (по заключению офтальмолога). Поскольку при однофакторном анализе многие факторы не имели ассоциаций с миопией, в итоговую модель бинарной логистической регрессии вошли факторы, которые продемонстрировали уровень значимости $p \leq 0,25$ [12]. Для каждого фактора рассчитаны скорректированные показатели отношения шансов (сОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p \leq 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

При осмотре офтальмолога близорукость (миопия) выявлена у 68,7% опрошенных студентов (95% ДИ 63,4–73,7). Другие характеристики респондентов, полученные в результате анкетирования, представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ различных факторов показал, что миопы и не миопы не отличаются по

полу ($p = 0,890$). При оценке возраста и миопии было установлено ($p = 0,026$), что студенты, имеющие миопию, были несколько моложе (см. табл. 1).

При рассмотрении индекса массы тела (ИМТ) выявлено, что среди миопов была выше доля лиц с дефицитом массы тела, чем среди студентов без этой патологии (44,5% против 38,0%), однако сравнительный анализ не продемонстрировал значимых различий ($p = 0,141$). Анализ количественных данных об ИМТ в зависимости от наличия миопии продемонстрировал значимые различия ($p = 0,037$): медиана уровня ИМТ у миопов была ниже на $1 \text{ кг}/\text{м}^2$ в сравнении с не миопами (см. табл. 1).

Доля лиц, страдающих хроническими заболеваниями, была выше среди студентов с миопией, чем среди не миопов (см. табл. 1), но без статистически значимых различий ($p = 0,067$).

Среди миопов доля лиц, у которых хотя бы один родитель имеет миопию, выше, чем среди студентов, не имеющих этой патологии (49,1% против 38,6%), однако различия были статистически не значимы ($p = 0,080$).

Таблица 2. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления миопии
Table 2. Characteristics of the association of predictors with the probability of the presence of myopia

Предикторы Predictors	сОШ; 95% ДИ Adjusted Odds Ratio; 95% Confidence Interval	p / p value
Возраст Age	0,921; 0,815–1,042	0,192
Близорукость хотя бы у одного из родителей The presence of myopia in at least one of the parents	1,524; 0,906–2,563	0,113
Курение Smoking	2,932; 0,833–10,329	0,094
Продолжительность сна (в будни): Sleep duration (on weekdays):		
менее 6 часов less than 6 hours	1*	
6–7 часов hours	0,863; 0,418–1,782	0,690
8 часов hours	0,431; 0,190–0,979	0,044**
более 8 часов more than 8 hours	0,565; 0,083–3,846	0,559
Количество шагов в день: Number of steps per day (шагов в день/ steps per day):		
До 2000 up to 2000	1*	
2000–5000	0,228; 0,047–1,108	0,067
5000–10000	0,224; 0,047–1,059	0,059
10000 и более 10000 or more	0,134; 0,026–0,684	0,016**
Хронические заболевания Chronic diseases	1,650; 0,903–3,013	0,103
Степень ИМТ: BMI degree:		
избыточная масса тела или ожирение / overweight or obesity	1*	
нормальная масса тела healthy weight	2,433; 1,096–5,403	0,029**
дефицит массы тела underweight	2,774; 1,231–6,253	0,014**
Продолжительность нахождения за ТВ: TV viewing duration:		
до 2-х часов less than 2 hours	1*	
2–5 часов hours	0,452; 0,148–1,381	0,164
6 и более часов 6 or more hours	0,441; 0,058–3,353	0,429
Продолжительность нахождения за компьютером: Duration of stay at the computer:		
до 2 часов less than 2 hours	1*	
2–5 часов hours	1,390; 0,802–2,411	0,240
6 и более часов 6 or more hours	1,085; 0,464–2,535	0,851

Примечание: *референсная категория; **влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).
Note: *reference; **association of the outcome value with the predictor value is statistically significant ($p < 0,05$).

Число курящих студентов было несколько выше среди лиц с миопией в сравнении со студентами без миопии (см. табл. 1), при этом статистически значимые различия не выявлены ($p = 0,212$).

При сравнении продолжительности сна (в будни) в зависимости от наличия миопии были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,030$). Большинство миопов в отличие от не миопов спят

менее 8 часов в сутки в будние дни (см. табл. 1). Однако не было выявлено каких-либо различий между студентами с миопией и без нее по продолжительности сна в выходные ($p = 0,884$), времени отхода ко сну ($p = 0,660$), пробуждения утром ($p = 0,948$). При анализе времени наибольшей работоспособности в зависимости от наличия миопии не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,295$).

Также были проанализированы такие факторы, как продолжительность просмотра телепрограмм или чтение/видео с мобильного телефона, а также нахождения за компьютером.

Время за компьютером до 2 часов в течение дня чаще отличалось у не миопов в сравнении с миопами (см. табл. 1), но этот факт не имел статистически значимого различия ($p = 0,240$). Такой же результат был получен и при оценке продолжительности просмотра телевизора и пользования мобильным телефоном в качестве источника информации ($p = 0,165$ и $p = 0,746$ соответственно).

Оценка количества шагов в день позволила определить, что миопы ходят меньше, чем не миопы (см. табл. 1), различия статистически значимы ($p = 0,049$).

Особенности питания не ассоциированы с миопией. Сравнение режима питания и рациона достоверно не отличались у миопов и не миопов (см. табл. 1): режим питания в течение дня ($p = 0,446$), употребление в пищу свежих фруктов/овощей ($p = 0,683$), употребление молочных продуктов ($p = 0,644$), фаст-фуда, чипсов, сухариков, сладких газированных напитков ($p = 0,360$). Результаты многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии для определения факторов, ассоциированных с миопией, представлены в таблице 2 и на рисунке 1. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,003$).

Нормальная масса тела и дефицит массы тела были ассоциированы с миопией в сравнении со студентами с избыточной массой тела или ожирением: сОШ 2,433 (95% ДИ 1,096–5,403, $p = 0,029$) и сОШ 2,774 (95% ДИ 1,231–6,253, $p = 0,014$) соответственно. При оценке продолжительности сна (в будни) шансы возникновения миопии у студентов уменьшались при наличии 8-часового сна в 2,32 раза (сОШ 0,431; 95% ДИ 0,190 – 0,979; $p=0,044$).

Большое количество шагов в день не ассоциировали с миопией: у тех, кто ходит 10 000 шагов и более в день, в 7,46 раза меньше шанс развития миопии, в сравнении с теми, кто ходит менее 2000 шагов в день (см. табл. 2).

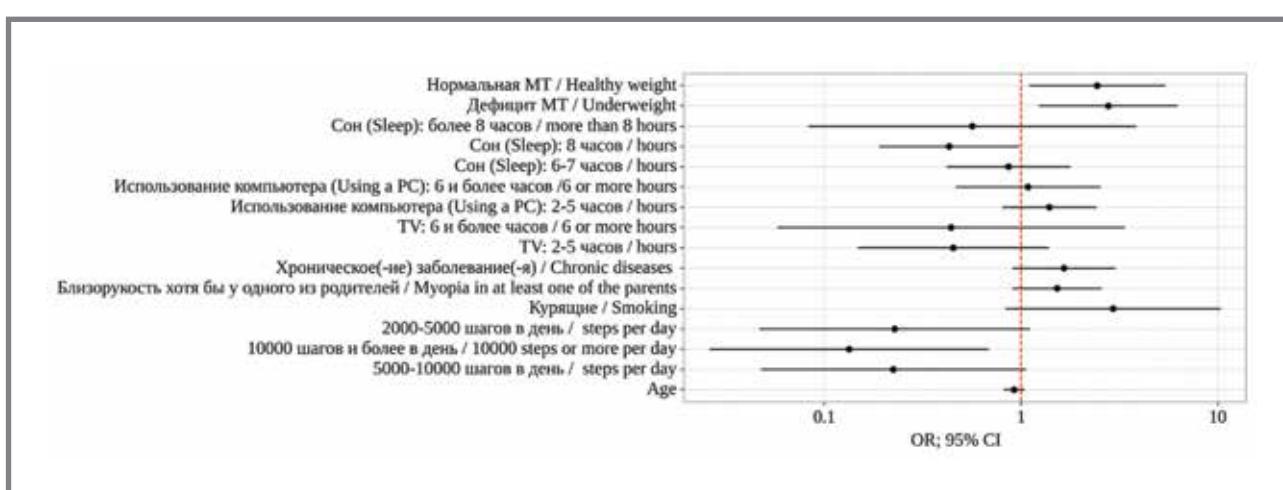
Обсуждение

Миопия является одним из наиболее распространенных заболеваний глаз, которым страдают люди разных возрастов и профессий. В настоящее время известно несколько факторов риска, которые могут способствовать возникновению и прогрессированию миопии [13, 14]. Кроме наследственной предрасположенности к миопии, важную роль играет и недостаточная освещенность [15]. Недостаточное освещение может приводить к избыточному напряжению глазных мышц и ухудшению зрения. Кроме того, научные исследования показали, что у студентов, живущих в городских условиях, миопия развивается чаще, чем у тех, кто живет в сельской местности [3,16]. Это может быть связано с более высоким уровнем загрязнения воздуха в городских условиях [17].

В нашем исследовании было обнаружено, что миопия встречается с высокой частотой среди студентов медицинского вуза. Мы выявили, что нормальная масса тела и ее дефицит (в сравнении со студентами с избыточной массой тела или ожирением) являются фактором, связанным с миопией. Наши данные подтверждают результаты исследования, проведенного в Южной Корее, в котором ученые обнаружили, что снижение ИМТ было связано с увеличением распространенности близорукости и высокой степени миопии [18]. В Израиле по данным крупного поперечно-срезового исследования, включавшего данные лиц 16–19 лет, было выявлено, что и низкий, и высокий ИМТ ассоциированы со средней и высокой степенями близорукости [19]. В ряде публикаций также отмечена

Рисунок 1. Скорректированные показатели отношения шансов с 95% доверительными интервалами для изучаемых предикторов наличия миопии

Figure 1. Odds ratios estimates with corresponding 95% CI's for predictors included to the model the presence of myopia



более высокая распространенность дальнозоркости, а не близорукости у лиц с избыточной массой тела [20,21]. Вероятной причиной этого являются более короткая стекловидная камера [20] и, в целом, ограниченная возможность для удлинения переднезадней оси глазного яблока [22].

Некоторые исследования также связывают риск развития миопии со слишком близким расстоянием между глазами и экраном компьютера, а также слишком длительным использованием мобильных устройств [23]. В нашем исследовании мы не обнаружили влияния на развитие миопии телевидения ($p = 0,165$), использования мобильного телефона для чтения/просмотра видео ($p = 0,746$), продолжительности нахождения за компьютером ($p = 0,240$).

У студентов, которые проходили более 10 000 шагов в день, распространенность близорукости была ниже по сравнению с теми, кто проходил в среднем менее 2 000 шагов в день. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, в которых рассматривалась вероятность, что факторы образа жизни могут играть определенную роль в развитии близорукости [24]. Хотя физиологический механизм, благодаря которому которому физическая активность защищает от близорукости, не до конца изучен, предполагается, что усиленный кровоток, вызывающий утолщение хориодального слоя, может способствовать укорочению осевой длины глаза, что было подтверждено в исследованиях на животных [25, 26].

Мы получили данные, что высокая физическая активность (прохождение 10 000 шагов в день и более), является протективным фактором миопии, в то время как нормальный или низкий ИМТ,

наоборот, предопределяют больший шанс наличия миопии, что может быть связано с особенностями дизайна исследования. Поскольку нами использовался поперечно-срезовой метод, информация о факторах и исходах набиралась в определенный момент времени. Возможно, на момент проведения исследования студенты с избыточной массой тела могли быть более активными (ходить более 10 000 шагов) для коррекции ИМТ. Для оценки причинно-следственной связи требуется проведение исследования с другим дизайном (когортного или случай-контроль).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пропаганда здорового образа жизни, включая достаточный сон и регулярную физическую активность, может быть эффективной профилактикой возникновения или прогрессирования близорукости и других глазных патологий. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов, ассоциированных с развитием миопии, и для разработки целевых мероприятий по профилактике близорукости в группах риска.

Заключение

Нами выявлена высокая распространенность миопии среди студентов медицинского вуза. Было установлено, что фактором, ассоциированным с миопией, является нормальная масса тела и ее дефицит (в сравнении со студентами с избыточной массой тела или ожирением). А факторами, ассоциированными с отсутствием миопии, являются 8-часовая продолжительность сна (в сравнении с теми, кто в среднем спит менее 6 часов) и 10000 шагов и более хождения в день (в сравнении с теми, кто ходит в среднем менее 2000 шагов в день).

Литература

1. Миопия. Клинические рекомендации. Доступно на: https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/109_1
2. Wu P.C., Huang H.M., Yu H.J., et al. Epidemiology of Myopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016 Vol. 5, N6. P. 386–393.
3. Wu J.F., Bi H.S., Wang S.M., et al. Refractive Error, Visual Acuity and Causes of Vision Loss in Children in Shandong, China. *The Shandong Children Eye Study. PLoS ONE*. 2013 Vol. 8, N12. P. e82763.
4. Jung S.K., Lee J.H., Kakizaki H., et al. Prevalence of Myopia and its Association with Body Stature and Educational Level in 19-Year-Old Male Conscripts in Seoul, South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Vol. 53, N9. P. 5579.
5. Ефремов Д. В., Нисан Б. А. К вопросу о распространенности миопии в Российской Федерации. *Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. 2012 №6. С. 23–25.
6. Намазова-Баранова Л. С., Кучима В. Р., Ильин А. Г. и др. Заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет в Российской Федерации. *Медицинский совет*. 2014 №1. С. 6–10.
7. Мягков А. В., Покребышева Ж. Н., Жабина О. А. и др. Эпидемиология миопии у детей Российской Федерации и анализ ее контроля. *The EYE ГЛАЗ*. 2021 Т.23, №2. С. 7–18. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-2-7-18>
8. Проскурина О. В., Маркова Е. Ю., Брежеский В. В. и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. *Офтальмология*. 2018 Т.15, №3. 348–353. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>
9. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 Vol. 123, N5. P. 1036–1042.
10. Morgan I.G., French A.N., Ashby R.S., et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018 Vol. 62. P. 134–149.
11. Апрелев А. Е., Пашинина Р. В., Карапурова Е. С. Оценка некоторых аспектов качества жизни у студентов с миопией в сочетании с сопутствующей патологией. *Вестник ОГУ*. 2014 Т.173, №12. С. 11–14.
12. Bursac Z., Gauss C.H., Williams D.K., et al. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008 N3. P. 17.
13. Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Markosyan G.A. Analysis of risk factors that cause myopia in pre-school children and primary school students. *Health Risk Analysis*. 2019 Vol. 3. P. 26–33.
14. Емельянова И. Н., Орел В. И., Брежеский В. В. и др. Некоторые особенности развития миопии у детей школьного возраста. *Российская детская офтальмология*. 2020 N4. P. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2020-4-17-24>
15. Landis E.G., Yang V., Brown D.M., et al. Dim Light Exposure and Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Vol. 59, N12. P. 4804.
16. Murthy G.V.S., Gupta S.K., Ellwein L.B., et al. Refractive error in children in an urban population in New Delhi. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Vol. 43, N3. P. 623–631.
17. Dadavand P., Nieuwenhuijsen M.J., Basagaña X., et al. Traffic-related air pollution and spectacles use in schoolchildren. *PLoS ONE*. 2017 Vol. 12, N4. P. e0167046.
18. Lee D.C., Lee S.Y., Kim Y.C. An epidemiological study of the risk factors associated with myopia in young adult men in Korea. *Sci Rep*. 2018 Vol. 8, N1. P. 511.
19. Peled A., Nitzan I., Megreli J., et al. Myopia and BMI: a nationwide study of 1.3 million adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2022 Vol. 30, N8. P. 1691–1698. doi: 10.1002/oby.23482.
20. Wong T.Y., Foster P.J., Johnson G.J., et al. The relationship between ocular dimensions and refraction with adult stature: the Tanjong Pagar Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Vol. 42, N6. P. 1237–1242.
21. Wu H.M., Gupta A., Newland H.S., et al. Association between stature, ocular biometry and refraction in an adult population in rural Myanmar: the Meiktila eye study: Adult stature and ocular biometry and refraction. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2007 Vol. 35, N9. P. 834–839.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

22. Gunes A, Uzun F, Karaca E.E, et al. Evaluation of Anterior Segment Parameters in Obesity. *Korean J Ophthalmol.* 2015 Vol. 29, N4. P. 220–225.
23. Dirani M., Crowston J.G., Wong T.Y. From reading books to increased smart device screen time. *Br J Ophthalmol.* 2019 Vol. 103, N1. P. 1–2.
24. Karthikeyan S., Ashwini D., Priyanka M., et al. Physical activity, time spent outdoors, and near work in relation to myopia prevalence, incidence, and progression: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Vol. 70, N3. P. 728.
25. Fitzgerald M.E.C., Wildsoet C.F., Reiner A. Temporal Relationship of Choroidal Blood Flow and Thickness Changes during Recovery from Form Deprivation Myopia in Chicks. *Experimental Eye Research.* 2002 Vol. 74, N5. P. 561–570.
26. Nickla D.L. Transient increases in choroidal thickness are consistently associated with brief daily visual stimuli that inhibit ocular growth in chicks. *Experimental Eye Research.* 2007 Vol. 84, N5. P. 951–959.

References

1. Myopia. Clinical recommendations. Available at: https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/109_12.
2. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, et al. Epidemiology of Myopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2016;5(6):386–393. doi:10.1097/APO.0000000000000236
3. Wu JF, Bi HS, Wang SM, et al. Refractive Error, Visual Acuity and Causes of Vision Loss in Children in Shandong, China. The Shandong Children Eye Study. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e82763. doi:10.1371/journal.pone.0082763
4. Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, et al. Prevalence of Myopia and its Association with Body Stature and Educational Level in 19-Year-Old Male Conscripts in Seoul, South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5579. doi:10.1167/ivs.12-10106
5. Efremov D. V., Nisan B. A. K voprosu o rasprostranennosti miopii v Rossiskoj Federatsii. Rossijskaya akademija meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya. 2012;6:23–25 (In Russ.)
6. Namazova-Baranova L. S., Kuchma V. R., Il'in A. G., et al. Zabolevaemost' detej v vozraste ot 5 do 15 let v Rossiskoj Federatsii. Meditsinskij sovet. 2014;1:6–10 (In Russ.)
7. Myagkov A.V., Poskrebysheva Zh.N., Zhabina O.A., et al. Epidemiology of Myopia in Children of the Russian Federation and Analysis of Its Control Methods. The EYE GLAZ. 2021;23(2):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-2-7-18>
8. Proskurina O.P., Markova E.Yu., Brzheskiy V.V., et al. The Prevalence of Myopia in Schoolchildren in Some Regions of Russia. *Ophthalmology in Russia.* 2018;15(3):348–353 (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>
9. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology.* 2016;123(5):1036–1042. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.006
10. Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2018;62:134–149. doi:10.1016/j.preteyes.2017.09.004
11. Aprelev AE, Pashinina RV, Karaulova ES. Otsenka nekotoryh aspektov kachestva zhizni u studentov s miopiej v sochetanii s soputstvuyushchej patologiej. *Vestnik OGU.* 2014;12(173):11–14 (In Russ.).
12. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, et al. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med.* 2008;3:17. doi: 10.1186/1751-0473-3-17.
13. Tarutta EP, Proskurina OV, Tarasova NA, et al. Analysis of risk factors that cause myopia in pre-school children and primary school students. *Health Risk Analysis.* 2019;(3):26–33. doi:10.21668/health.risk/2019.3.03.eng
14. Emelyanova IN, Oryol VI, Brzheskiy V.V., et al. Some Features of the Development of Myopia in School-Age Children. *Rossijskaya detskaya oftalmologiya.* 2020;(4):17–24. (In Russ.). doi:10.25276/2307-6658-2020-4-17-24
15. Landis EG, Yang V, Brown DM, et al. Dim Light Exposure and Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(12):4804. doi:10.1167/ivs.18-24415
16. Murthy GVS, Gupta SK, Ellwein LB, et al. Refractive error in children in an urban population in New Delhi. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(3):623–631.
17. Dadvand P, Nieuwenhuijsen MJ, Basagana X, et al. Traffic-related air pollution and spectacles use in schoolchildren. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0167046. doi:10.1371/journal.pone.0167046
18. Lee DC, Lee SY, Kim YC. An epidemiological study of the risk factors associated with myopia in young adult men in Korea. *Sci Rep.* 2018;8(1):511. doi:10.1038/s41598-017-18926-2
19. Peled A, Nitza I, Megreli J, et al. Myopia and BMI: a nationwide study of 1.3 million adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2022;30(8):1691–1698. doi: 10.1002/oby.23482.
20. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, et al. The relationship between ocular dimensions and refraction with adult stature: the Tanjong Pagar Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(6):1237–1242.
21. Wu HM, Gupta A, Newland HS, et al. Association between stature, ocular biometry and refraction in an adult population in rural Myanmar: the Meiktila eye study: Adult stature and ocular biometry and refraction. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2007;35(9):834–839. doi:10.1111/j.1442-9071.2007.01638.x
22. Gunes A, Uzun F, Karaca E.E, et al. Evaluation of Anterior Segment Parameters in Obesity. *Korean J Ophthalmol.* 2015;29(4):220–225. doi:10.3341/kjo.2015.29.4.220
23. Dirani M, Crowston JG, Wong T.Y. From reading books to increased smart device screen time. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(1):1–2. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313295
24. Karthikeyan S, Ashwini D, Priyanka M, et al. Physical activity, time spent outdoors, and near work in relation to myopia prevalence, incidence, and progression: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(3):728. doi:10.4103/ijo.IJO_1564_21
25. Fitzgerald MEC, Wildsoet CF, Reiner A. Temporal Relationship of Choroidal Blood Flow and Thickness Changes during Recovery from Form Deprivation Myopia in Chicks. *Experimental Eye Research.* 2002;74(5):561–570. doi:10.1006/exer.2002.1142
26. Nickla DL. Transient increases in choroidal thickness are consistently associated with brief daily visual stimuli that inhibit ocular growth in chicks. *Experimental Eye Research.* 2007;84(5):951–959. doi:10.1016/j.exer.2007.01.017

Об авторах

- Саида Тахировна Агиуллина – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. +7 (843) 236-68-92, saida.agiullina@kazangmu.ru. ORCID 0000-0003-4733-6911.
- Ксения Алексеевна Лушанина – ординатор кафедры общей гигиены, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. +7 (843) 236-73-80, kseniya.19@mail.ru. ORCID 0000-0003-0050-1350.
- Гульшат Рашатовна Хасанова – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. +7 (843) 236-76-41, gulshatra@mail.ru. ORCID 0000-0002-1733-2576.
- Алексей Владимирович Шулаев – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. +7 (843) 236-73-22, shulaev8@gmail.com. ORCID 0000-0002-2073-2538.
- Денис Юрьевич Плотников – к. м. н., заведующий лабораторией интегративной эпидемиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. +7 (843) 238-83-71, denis.plotnikov@kazangmu.ru. ORCID 0000-0002-9950-8992.

Поступила: 19.01.2024. Принята к печати: 19.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Saida T. Agiullina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Epidemiology and Evidence-Based Medicine Department of Kazan State Medical University. +7 (843) 236-68-92, saida.agiullina@kazangmu.ru. ORCID 0000-0003-4733-6911.
- Ksenia A. Lushanina – Resident of the General Hygiene Department of Kazan State Medical University. +7 (843) 236-73-80, kseniya.19@mail.ru. ORCID 0000-0003-0050-1350.
- Gulshat R. Khasanova – Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Epidemiology and Evidence-Based Medicine Department of Kazan State Medical University. +7 (843) 236-76-41, gulshatra@mail.ru. ORCID 0000-0002-1733-2576.
- Alexey V. Shulaev – Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the General Hygiene Department of Kazan State Medical University. +7 (843) 236-73-22, shulaev8@gmail.com. ORCID 0000-0002-2073-2538.
- Denis Yu. Plotnikov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Integrative Epidemiology in the Central Research Laboratory of Kazan State Medical University. +7 (843) 238-83-71, denis.plotnikov@kazangmu.ru. ORCID 0000-0002-9950-8992.

Received: 19.01.2024. Accepted: 19.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

О возможности применения топической формы препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в профилактике острых респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах

М. П. Костинов^{1,2}, Е. В. Маркелова³, С. В. Кныш³, Ю. А. Ли³, А. А. Хасанова⁴, И. Л. Соловьева⁴, Е. С. Коровкина², А. В. Линок^{*1}, М. Н. Локтионова^{1,5}, И. А. Храпунова^{1,5}, Г. Г. Харсеева⁶

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава, Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

³ФГБОУ ВО Тихоокеанский медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток

⁴ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

⁵ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

⁶ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов



Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. Том 23. № 2/Epidemiology and Vaccinal Prevention. Vol. 23, No 2

Резюме

Актуальность. Респираторные инфекции представляют актуальную проблему для организованных коллективах, в том числе воинских, поскольку передача возбудителей воздушно-капельным и контактно-бытовым путями, физическая и психологическая нагрузка на адаптационные механизмы организма способствуют развитию эпидемического процесса. Не вызывает сомнения, что вакцинопрофилактика играет существенную роль в профилактике респираторных инфекций, однако контингент остается уязвим в отношении патогенов, против которых отсутствуют вакцины. Следовательно, поиск новых методов неспецифической профилактики является необходимым в поддержании здоровья лиц, постоянно находящихся в коллективах.

Цель. Оценка возможности применения топической формы препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах. **Материалы и методы.** Работа проводилась по методологии многоцентрового (3-х Центров) двойного слепого контролируемого исследования с участием 3235 человек в возрасте от 18 до 22 лет, которые были разбиты на три группы: 1 группа – назначался препарат рекомбинантного интерферона а-2b (Гриппферон) по 3 капли в каждый носовой ход 2 раза в день в течение двух недель; 2 группа – контрольная, участникам вводился физиологический раствор интраназально по той же схеме; 3 группа – сравнения. Изучали частоту присоединения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). **Результаты и обсуждение.** Медицинское наблюдение за участниками исследования, которое осуществлялось в течение 2 месяца показало, что в группах из Центра 1 заболеваемость ОРВИ в основной группе (гр. 1) была в 2,3 раза ниже, чем в контрольной (гр. 2) и группе сравнения (гр. 3). В Центрах 2 и 3 были получены аналогичные результаты – заболеваемость в группе 1 соответственно в 2,4–2,5 и 2,0–2,1 раза ниже, чем в группах сравнения и контрольной. Эпидемический эффект интраназального применения топической формы препарата рекомбинантного интерферона а-2b обусловлен его влиянием на факторы мукозального иммунитета, которые способствуют к неспецифической защите и повышению сопротивляемости организма к ОРВИ. **Выводы.** Представленные преимущества препарата рекомбинантного интерферона а-2b позволяют привлечь внимание к целесообразности его использования с профилактической целью в организованных коллективах, в т.ч. военных, с позиции высокой эпидемиологической эффективности, как предэкспозиционной, так и постэкспозиционной профилактики острых респираторных вирусных инфекций.

Ключевые слова: рекомбинантный интерферон альфа-2b, респираторные инфекции, организованные коллективы, профилактика инфекций

Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Линок Андрей Викторович, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105064, Москва, Малый Казённый переулок, 5А. +7 (926) 157-97-07, linok_a_v@staff.sechenov.ru. ©Костинов М.П. и др.

Для цитирования: Костинов М. П., Маркелова Е. В., Кныш С. В. и др. О возможности применения топической формы препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в профилактике острых респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):87-93. <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-87-93>

On the Possibility of Using the Topical form of the Recombinant Interferon alpha-2b Drug in the Prevention of Acute Respiratory Viral Infections in Organized Groups

MP Kostinov^{1,2}, EV Markelova³, SV Knysh³, YuA Lee³, AA Khasanova⁴, IL Soloveva⁴, ES Korovkina², AV Linok^{*1}, MN Laktionova^{4,5}, IA Khrapunova^{1,5}, GG Kharseeva⁶

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

²Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Vaccines and Serums them. I.I. Mechnikov», Russia

³FSBEI HE PSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

⁴Ulyanovsk State University, Russia

⁵Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

⁶Rostov State Medical University, Russia

Abstract

Relevance. Respiratory infections are an urgent problem for organized groups, including military ones, since the transmission of pathogens by airborne droplets and household contact routes, physical and psychological stress on adaptive mechanisms contribute to the development of the epidemic process. There is no doubt that vaccination makes a significant contribution to the prevention of respiratory infections, but the contingent remains vulnerable to other pathogens against which there are no vaccines. Therefore, the search for new methods of non-specific prevention is necessary in maintaining the health of persons permanently residing in collectives. **Aim.** Evaluation of the possibility of using the topical form of the recombinant interferon α -2b drug for the prevention of acute respiratory viral infections in organized groups. **Materials and methods.** The work was carried out according to the methodology of a multicenter (3 Centers) double-blind controlled trial involving 3,235 people aged 18 to 22 years, who were divided into three groups: 1 gy. - received a recombinant interferon α -2b (Grippferon) drug 3 drops in each nasal passage 2 times a day in for two weeks; 2 g. - saline solution intranasally according to the same scheme; 3 g. - the volunteers did not receive anything. The frequency of respiratory infections was studied. **Results and discussion.** Medical monitoring of the study participants, which was carried out for 2 months, showed that in the groups from the Center 1, the incidence of acute respiratory diseases for 2 months in the main group (gr. 1) was 2.3 times lower than in the control (gr. 2) and the comparison group (gr. 3). In the Center 2 The data corresponded to the dynamics of Center 1: the incidence values were 2.4-2.5 times lower in Group 1. In Center 3, the values were 2.0-2.1, respectively. The epidemic effect of intranasal administration of the topical form of the drug recombinant interferon α -2b is due to its effect on the factors of mucosal immunity, which contributes to non-specific protection and increased body resistance against respiratory infections. **Conclusions.** The presented advantages of the recombinant interferon α -2b drug make it possible to draw attention to the clinical feasibility of its use for preventive purposes in organized groups, including military ones, from the position of high epidemiological effectiveness, both pre-exposure and post-exposure prevention of acute respiratory viral infections.

Keywords: recombinant interferon α -2b, respiratory infections, organized groups, infection prevention

No conflict of interest to declare.

For citation: Kostinov MP, Markelova EV, Knysh SV et al. On the possibility of using the topical form of the recombinant interferon alpha-2b drug in the prevention of acute respiratory viral infections in organized groups. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):87-93 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-2-87-93>

Введение

Острые респираторные заболевания являются одной из наиболее распространенных групп заболеваний в структуре всех инфекционных и паразитарных болезней в Российской Федерации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) определяют 80–95% всех случаев респираторных заболеваний и характеризуются крайней интенсивностью распространения в популяции, особенно в сообществах с высокой плотностью населения [1].

Согласно данным еженедельного национального бюллетеня по гриппу и ОРВИ, за 2 недели

2024 г. в России уровень суммарной заболеваемости населения гриппом и другими ОРВИ составил 85,2 на 10 000 населения, что выше базовой линии на 21,7%. Особенно выражены эпидемиологические пороги были превышены в 48 из 61 города, участвующих в мониторинге. При этом около 12% верифицированных случаев не были связаны с гриппозной инфекцией.

В 2023 г. в мире преобладали вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B. Также были зарегистрированы случаи ОРВИ, вызванные другими вирусами, включая риновирусы, аденонырусы,

* For correspondence: Linok Andrey V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, 5 A, Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. ©Kostinov MP, et al.

вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) и коронавирусы.

В России в 2023 г. также наблюдалась высокая заболеваемость ОРВИ. По данным Роспотребнадзора, с ноября по март 2023 г. в России было зарегистрировано около 100 млн случаев ОРВИ. Наиболее распространенными возбудителями ОРВИ в России в 2023 г. были риновирусы, аденовирусы и вирусы парагриппа.

Заболевания, вызываемые данными вирусами, невозможно предотвратить с помощью вакцинации (за исключением гриппа или COVID-19). Однако существует медикаментозный способ профилактики респираторных инфекций в организованных коллективах, который заключается в применении препаратов интерферона (ИФН). Эти препараты создают неспецифическую защиту при вирусных заболеваниях, повышая устойчивость организма к инфекции [2,3].

Интерфероны относятся к низкомолекулярным белкам – гликопротеинам, синтезируемым клетками человека в процессе реализации защитной реакции против различных чужеродных агентов, преимущественно вирусов. Описано более 300 различных функций интерферонов, как и для многих других сигнальных молекул иммунной системы. Наиболее изученными из них являются противовирусное и антипролиферативное действие. Среди иммунорегуляторных способностей интерферонов можно выделить возможность регуляции деятельности молекул главного комплекса гистосовместимости, активацию натуральных киллеров и макрофагов, регуляцию передачи сигналов в иммунной системе [4].

При классификации интерферонов принято выделять 3 основных типа: к первому типу относятся как хорошо изученные интерфероны альфа и бета, так и менее известные для профессионального сообщества интерфероны каппа и омега; ко второму типу – интерферон гамма и третий тип – интерфероны лямбда. Интерфероны 2 типа секретируются только отдельными группами лейкоцитов, в то время как интерфероны 1-го и 2-го типов могут быть получены как от иммunoцитов, так и от паренхимальных клеток [5]. Интерфероны 3-го типа могут выделяться эпителиальными клеткам даже в отсутствие выраженного воспалительного ответа.

В клинической практике широко используются интерфероны альфа, что обусловлено их выраженным клиническим эффектом и высокой изученностью. В ряде исследований было продемонстрировано, что тяжелому течению COVID-19 сопутствовал дефицит интерферонов или выявление аутоантител к ним, и эффективность применения в терапевтических и профилактических целях препаратов, содержащих интерфероны [6].

В соответствии с действующими методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, для медикаментозной неспецифической профилактики и терапии респи-

раторных инфекций, в том числе коронавирусной инфекции, возможно интраназальное применение препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b (IFN α -2b)*.

Интерфероны способны проявлять противовирусную активность на различных стадиях вирусной репликации, в т.ч. на стадии проникновения в клетку, транскрипции, образования РНК, последующей трансляции и выхода из клетки. Данные эффекты связаны преимущественно с регуляцией экспрессии противовирусных генов, в частности протеинкиназы R (PKR), и прямой иммуномодулирующей активностью, связанной с активацией натуральных киллеров, привлекаемых иммунной системой к устранению вирусной нагрузки. Первый тип интерферонов также влияет на стимуляцию пролиферации В лимфоцитов, с последующим увеличением уровня антител, усилением Т-клеточного цитотоксического иммунного ответа и активацией экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости [7].

Топические формы препаратов интерферона альфа-2b (ИФН α -2b) активно применяются в клинической практике и характеризуются подробно изученной биодоступностью и фармакологическими свойствами. Данные препараты действуют непосредственно в месте применения – верхних отделах дыхательных путей через влияние на клетки мукозального эпителия. Безопасность и хорошая переносимость данного типа лекарственных средств подтверждена в ряде исследований, где отмечалось, что наиболее тяжелым побочным эффектом от их применения был дискомфорт в носу, связанный с обструкцией. При ответе на вопрос об эффективности применения топических (интраназальных) форм ИФН α -2b для предэкспозиционной профилактики данные разнятся от высокой эффективности в снижении частоты, тяжести симптомов, продолжительности болезни до полной неэффективности, в сравнении с контрольной группой, в зависимости от патогенного агента, который изучался в рамках исследования [8].

Исследования по использованию интерферона альфа для постэкспозиционной профилактики гриппа и ряда других респираторных вирусных инфекций, проведенное более 30 лет назад, продемонстрировали отсутствие влияния на риск развития симптомов инфекции и показали снижение длительности и тяжести симптомов [8,9]. К настоящему времени результаты этих исследований потеряли свою релевантность.

В целом вопрос изучения эффективности применения топических форм препаратов интерферона остается актуальным, в том числе по причине отсутствия достаточного количества данных о фармакокинетике и фармакодинамике препаратов,

* Методические рекомендации «Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение» (утв. Федеральным медико-биологическим агентством 10 ноября 2022 г.)

использовании различных режимов введения, доз и способов оценки клинической эффективности от данной меры профилактики.

В клинической практике широко используется оригинальный отечественный препарат Гриппферон (капли и спрей назальные), обладающий достаточно хорошо изученными фармакологическими свойствами и биодоступностью.

Цель работы – оценка возможности применения топической формы препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах.

Материалы и методы

Работа проводилась по методологии многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования. Протокол клинического исследования соответствует Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации о биоэтике и правах человека и одобрен локальным этическим комитетом по этике ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 11 от 03.11.2021 г.). Исследование проводилось на базах ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Центр 1, n = 1100 человек), ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Центр 2, n = 1160 человек) и ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Центр 3, n = 975 человек).

В исследовании участвовали добровольцы в возрасте от 18 до 22 лет, которые были разбиты на три группы. Добровольцы первой группы получали препарат рекомбинантного интерферона α -2b (Гриппферон) в виде капель, интраназально; второй группы (контрольная) – плацебо (физиологический раствор) в виде капель, интраназально. Режим введения в обеих группах был идентичным: по 3 капли в каждый носовой ход 2 раза в день (утром и вечером) в течение двух недель. Обе группы получали препарат из одинаковых флаконов без идентифицирующей препарата информации. Вошедшие в третью группу добровольцы ничего не получали и были включены в исследование как группа сравнения.

Оценка безопасности применения препарата рекомбинантного интерферона α -2b проводилась путем учета возникновения или отсутствия нежелательных явлений, принимались во внимание степень их выраженности, длительность и возможная связь с использованием препарата.

Медицинское наблюдение с учетом всех случаев возникновения заболевания с поражением верхних дыхательных путей за участниками исследования осуществлялось в течение 2 месяца.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа полученных данных, как в период применения препарата в течение

2 недель, так и в последующие 2 месяца, не позволили регистрировать развитие местных реакций или неблагоприятных событий, связанных с применением интраназального ИФН α -2b препарата.

Информация о показателях заболеваемости ОРИ у пациентов разных групп представлена в таблице 1.

В группе Центра 1 заболеваемость острыми респираторными заболеваниями в течение 2 месяца в основной группе (группа 1) был в 2,3 раза ниже, чем в контрольной (группа 2) и группе сравнения (группа 3), в Центре 2 – в 2,4–2,5 раза, в Центре 3 – в 2,0–2,1 раза.

Схожие результаты были получены и в исследовании, проведенном в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в организованном коллективе военнослужащих с целью оценки эпидемиологической эффективности этого же интраназального препарата рекомбинантного интерферона α -2b [10]. В исследовании использовался метод двойного слепого контроля и случайного отбора субъектов групп. Добровольцы в количестве 1100 человек в возрасте 18–22 лет были разбиты на три группы: первая включала 386 человек, вторая – 387 и третья группа – 327 человек. Добровольцы первой группы получали интраназальный препарат рекомбинантного интерферона α -2b, второй – плацебо (физиологический раствор) интраназально, по 3 капли в каждый носовой ход дважды в день (утром и вечером). Участники третьей группы ничего не применяли и были включены в исследование как группа сравнения. Препарат и плацебо применялись по схеме, включавшей 2-курсовое введение в течение 7 дней каждое, с последующим семидневным перерывом между курсами. За период наблюдения у добровольцев, получивших интраназальный препарат рекомбинантного интерферона α -2b не было выявлено неблагоприятных реакций. Проведенное эпидемиологическое исследование показало высокую профилактическую эффективность препарата в отношении респираторных инфекций. Коэффициент эпидемиологической эффективности применения препарата составил 2,7.

Эпидемиологический эффект использования вышеуказанного интраназального препарата рекомбинантного интерферона α -2b доказан в период формирования организованного коллектива в учебном центре, дислоцированном в Московской области [10]. Всего в исследование были включены 2058 военнослужащих: основная группа – 970 человек, получавших препарат рекомбинантного интерферона α -2b и группа сравнения – 1088 чел. без применения медикаментозной профилактики. Репрезентативность выборочных групп и обеспечение их сопоставимости достигнуты случайным отбором групп военнослужащих с использованием таблицы равномерно распределенных случайных чисел и однородностью контингента, условий его размещения, питания и военного труда. За единицу

Таблица 1. Показатели заболеваемости ОРВИ у пациентов разных групп

Table 1. Incidence rates of ARVI in patients of different groups

№	Количество человек Number of people	Показатель заболеваемости ОРВИ за 2 месяца The incidence rate of ARVI in 2 months
Центр 1 Center 1		
Группа 1 Group 1	386	124,9‰
Группа 2 Group 2	387	293,4‰
Группа 3 Group 3	327	279,7‰
Центр 2 Center 2		
Группа 1 Group 1	415	119,4‰
Группа 2 Group 2	395	287,4‰
Группа 3 Group 3	350	300,1‰
Центр 3 Center 2		
Группа 1 Group 1	340	132,5‰
Группа 2 Group 2	320	270,7‰
Группа 3 Group 3	315	287,4‰

отбора был принят конкретный человек, за основу выборки – списки личного состава подразделения. На каждую группу составлен список лиц, включенных в исследование, по указанной в приложении форме. Медицинское наблюдение за участниками исследования основной и контрольной групп осуществлялось как в период применения препарата 2 раза в день (утром и вечером) в течение 2 недель, так и после его использования. Постоянное наблюдение проводилось с 1 июля по 1 октября. В период наблюдения учитывались все заболевания с поражением верхних дыхательных путей. Сведения о всех заболеваниях ОРИ фиксировались в соответствующую графу списка опытной или контрольной группы. Результаты исследования показали, что из общего количества военнослужащих, входящих в основную группу (970 чел., применение препарата рекомбинантного интерферона α -2b) заболели ОРИ меньшее количество человек – 98 (10,1%), чем в контрольной группе (1088 человек без применения препарата) – 297 (27,3%). Таким образом отмечалось снижение уровня заболеваемости ОРИ среди лиц основной группы, принимавших препарат рекомбинантного интерферона α -2b, по сравнению с контрольной – в 2,7 раза (101‰ и 272,9‰ соответственно). Индекс профилактической эффективности препарата составил 2,7, при коэффициенте эффективности – 63%, что

соответствует высокой степени эффективности препарата, применяющегося с целью профилактики ОРИ.

Исследователями установлено, что заболеваемость внебольничными пневмониями составила 81,4‰ (79 человек – 8,1%) в основной группе и в 1,3 раза больше в контрольной – 105,6‰ (115 человек – 10,6%). Индекс эффективности применения препарата составил 1,3, а коэффициент эффективности – 22,9% [10]. В период проведения исследования у всех военнослужащих, включенных в группу с применением препарата интерферона α -2b, не было выявлено негативных реакций. Больные с неосложненной формой респираторной инфекции получали лечение в медицинских пунктах, а с осложненными формами ОРВИ и внебольничными пневмониями были госпитализированы.

Полученные в современных исследованиях данные свидетельствуют об эффективности применения интраназальных препаратов рекомбинантного интерферона α -2b у молодых людей мужского пола для профилактики заболеваемости острыми вирусными респираторными инфекциями и их осложнений. Это объясняется тем, что интраназальные топические формы препаратов интерферона α -2b действуют непосредственно в месте первичного проникновения вирусов – в верхних

отделах дыхательных путей, воздействуя на соответствующие рецепторы эпителиальных и других клеток этого биотопа. Не исключено, что аппликация препарата способствует активации факторов мукозального иммунитета таких как, лизоцим, секреторный Ig, интерферон, лактоферрин, гликопротеины (сульфомуцины, фукомуцины, сиаломуцины), комплемент (важнейший фактор резистентности организма), секреторные протеазы и др. [12–15].

Следует отметить, что аналогичные результаты были получены коллективом авторов в Китайской народной республике, где проводилась оценка эффективности назального применения препаратов рекомбинантного интерферона α -2b в организованных военных коллективах [11]. Для верификации профилактического эффекта авторами применялся

анализ частоты встречаемости специфических анти-тел против вируса Гриппа и иных респираторных вирусных инфекций, которые были достоверно ниже в группе, применявших препараты интерферона. Рассчитанное отношение шансов (4,52) подтверждает высокую профилактическую эффективность данного вида медицинского вмешательства.

Заключение

Представленные преимущества препарата рекомбинантного интерферона α -2b в предэкспозиционной и постэкспозиционной профилактике острых респираторных вирусных инфекций позволяют привлечь внимание к целесообразности его использования в организованных коллективах, в т.ч. военных.

Литература

1. Ежемесячная информация по показателям инфекционной заболеваемости в субъектах РФ, федеральных округах и Российской Федерации. Доступно на: <https://www.imfin.ru/areas-of-analysis/health/perechenzabolevanij> (Ссылка активна на 28.02.2024)
2. Акимкин В. Г., Коротченко С. И., Шевцов В. А. и др. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата Виферон, гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011. №1. С.28–36.
3. Рыбин В. В., Сабанин Ю. В., Кузин С. Н. и др. Эпидемиологическая характеристика острых тонзиллитов у военнослужащих по призыву внутренних войск МВД России. Военно-медицинский журнал. 2011. №3. С.52–55.
4. Маркелова Е. В., Тулупова М. С., Невежкина Т. А. и др. Интерфероновый профиль мукозального иммунитета у женщин с папилломавирусной инфекцией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. №6(2). С.67–71.
5. Stanifer M.L., Pervolaraki K., Boulant S. Differential Regulation of Type I and Type III Interferon Signaling. *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20 N6:1445.
6. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; Vol. 370, N6515 P. eabd4585.
7. Khanna N.R., Gerriets V. Interferon. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555932/>
8. Mesic A., Jackson E.K., Lalika M., et al. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies // PLOS Glob Public Health. 2022; Vol. 2, N4. e0000231.
9. Herzog C., Berger R., Fernex M., et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A,Ro 22–8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebocontrolled field study. *Antiviral Res.* 1986. Vol. 6, N3. P. 171–176.
10. Вакцинопрофилактика лиц, подлежащих призыву и поступающих по контракту на военную службу. Руководство для врачей. Костинов М. П., Зверев В. В., Свитич О. А., ред. М: Группа МДВ, 2024.
11. Gao L., Yu S., Chen Q., et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferon alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine.* 2010. Vol. 28, N28. P. 4445–4451.
12. Калюжин О. В. Ректальные и назальные формы интерферона а при ОРВИ: поиск ответов на дискуссионные вопросы. Аллергология и иммунология. 2017. Т. 18, №1. С. 21–25.
13. Быкова В. П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей. Российская ринология. 2000. №1. С. 33 – 36.
14. Пискунов Г. З. Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух // Российская ринология. 2017. Т. 25, №3. С. 51–57.
15. Костинов М. П. Отечественные иммунотропные средства в профилактике, терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. Монография. М.: Группа МДВ; 2024.

References

1. Monthly information on indicators of infectious morbidity in the subjects of the Russian Federation, federal districts and the Russian Federation. Available at: <https://www.imfin.ru/areas-of-analysis/health/perechenzabolevanij> (Accessed: 28 Feb 2024)
2. Akimkin VG, Korotchenko SI, Shevtsov VA, et al. The epidemiological and immunological efficiency of use of wiferon gel in the prevention of influenza and other acute respiratory infections in organized military collective bodies. Epidemiology and infectious diseases. current items. 2011;(1):28–36. (In Russ)
3. Rybin VV, Sabanin IuV, Kuzin SN, et al. Epidemiological characteristics of acute tonsillitis in military draft personnel from troops of the Ministry of Interior of Russia. Voen Med Zh. 2011;3:52–55 (In Russ)
4. Markelova EV, Tulupova MS, Nevezhina TA, et al. Interferon profile of the mucosal immunity in women with papillomavirus infection. Russian medical inquiry. 2022;6(2):67–71 (In Russ). doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-67-71
5. Stanifer ML, Pervolaraki K, Boulant S. Differential Regulation of Type I and Type III Interferon Signaling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1445. doi: 10.3390/ijms20061445.
6. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi:10.1126/science.abd4585.
7. Khanna NR, Gerriets V. Interferon. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555932/>
8. Mesic A, Jackson EK, Lalika M, et al. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2;(4):e0000231. doi:10.1371/journal.pgph.0000231.
9. Herzog C, Berger R, Fernex M, et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A,Ro 22–8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled field study. *Antiviral Res.* 1986;6(3):171–176. doi:10.1016/0166-3542(86)90011-2
10. Vaccination of persons subject to conscription and entering military service under contract. Guide for doctors. Ed.: Kostinov MP, Zverev VV, Svitich OA M: MDV Group, 2024 (In Russ).
11. Gao L, Yu S, Chen Q, et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferon alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine.* 2010;28(28):4445–4451. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062
12. Kalyuzhin OV. Rectal and Topical Dosage Forms of Interferon alpha in Acute Respiratory Viral Infection: Searching Answers to Debatable Questions. *Allergology and Immunology.* 2017;18(1):21–25 (In Russ).
13. BYKOVA VP. The mucous membrane of the nose and paranasal sinuses as an immune barrier of the upper respiratory tract. *Russian Rhinology.* 2000;(1):33–36 (In Russ).
14. Piskunov GZ. Normal and pathological physiology of the nose and paranasal sinuses. *Russian Rhinology.* 2017;25(3):51–57 (In Russ). doi: 10.17116/rosrino20172531-57
15. Kostinov MP. Domestic immunotrophic agents in the prevention, therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. Monograph. M: MDV Group, 2024 (In Russ)

Об авторах

- **Михаил Петрович Костинов** – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); главный научный сотрудник, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». +7 (495) 741-35-23, monolit.96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5818-9569.
- **Елена Владимировна Маркелова** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. +7 (914) 707-85-59, markelova.ev@tgm.ru. ORCID: 0000-0001-5846-851X.
- **Сергей Васильевич Кныш** – к. м. н., доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. +7 (995) 773-65-23, knysh.sv@tgm.ru. ORCID: 0000-0003-4571-1749.
- **Юлия Александровна Ли** – к. м. н., майор м/с, преподаватель, Военный учебный центр, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. +7 (914) 976-59-36, yu.li@m.tgm.ru. ORCID: 0000-0003-3280-8197.
- **Альбина Альбертовна Хасанова** – аспирант кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». +7 (983) 169-18-54, albinafeizer@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0301-7548.
- **Ирина Леонидовна Соловьева** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». +7 (925) 709-6732, irsol12@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8766-7606.
- **Елена Сергеевна Коровкина** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории аллергогидиагностики ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. +7 (495) 917-49-00, eskorovkina@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8896-5808.
- **Андрей Викторович Линок** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник лаборатории профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (903) 618-37-96, m.lokt@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1332-519X.
- **Изабелла Абрамовна Храпунова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (903) 711-08-55, izabella-khrapunva@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9327-4163.
- **Галина Георгиевна Харссеева** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии №2 ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. +7 (918) 575-44-65, galinagh@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6226-2183.

Поступила: 06.02.2024. Принята к печати: 17.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Mikhail P. Kostinov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Professional Education Institute of the I.M. First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases of the I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums. +7 (495) 741-35-23, monolit.96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5818-9569.
- **Elena V. Markelova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of normal and pathological physiology Pacific state medical university (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok). +7 (914) 707-85-59, markelova.ev@tgm.ru. ORCID: 0000-0001-5846-851X.
- **Knysh Sergey V.** – Cand. Sci. (Med.), Associate professor of normal and pathological physiology department, Pacific state medical university (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia). +7 (995) 773-65-23, knysh.sv@tgm.ru. ORCID: 0000-0003-4571-1749.
- **Yulia A. Lee** – Cand. Sci. (Med.), Major of the medical services, Military educational Center, Pacific state medical university (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia). +7 (914) 976-59-36, yu.li@m.tgm.ru. ORCID: 0000-0003-3280-8197.
- **Albina A. Khasanova** – Postgraduate Student, Department of Infectious Diseases of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ulyanovsk State University». +7 (983) 169-18-54, albinafeizer@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0301-7548.
- **Irina L. Soloveva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ulyanovsk State University». +7 (925) 709-6732 irsol12@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8766-7606.
- **Elena S. Korovkina** – Cand. Sci. (Med.), research scientist Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Vaccines and Serums them. I.I. Mechnikov». +7 (495) 917-49-00, eskorovkina@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8896-5808.
- **Andrey V. Linok** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). +7 (926) 157-97-07, linok_a_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-5980-8560.
- **Marina N. Loktionova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Professional Education Institute of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); senior Researcher of the Laboratory for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Care of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (903) 618-37-96, m.lokt@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1332-519X.
- **Isabella A. Khrapunova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher of the Laboratory for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Care of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (903) 711-08-55, izabella-khrapunva@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9327-4163.
- **Galina G. Kharseeva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Microbiology and Virology 2 of Rostov State Medical University. +7 (918) 575-44-65, galinagh@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6226-2183.

Received: 06.02.2024. Accepted: 17.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Ревакцинация против COVID-19: современное состояние проблемы

Н. П. Андреева^{*1,3,4}, С. Р. Раджич², С. В. Леженина¹, Т. Г. Денисова^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары

²Институт профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ВО Марийский государственный университет, г. Йошкар-Ола

⁴БУ Городская детская клиническая больница Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Резюме

Значительные успехи вакцинации против COVID-19, которые привели к снижению заболеваемости и смертности среди взрослых и детей, требуют изучения разных сторон ревакцинации. Патогенные свойства вируса SARS-CoV-2 и его непредсказуемые мутации продолжают поддерживать неблагоприятную эпидемическую ситуацию в различных регионах планеты. В разных странах разрабатываются схемы ревакцинации против COVID-19 по эпидемиологическим показаниям. Целесообразность введения вакцинации против COVID-19 в национальные календари профилактических прививок взрослых и детей требует дальнейшего изучения. **Цель.** Систематизировать данные по ревакцинации против COVID-19. **Задачи:** изучить эффективность схем ревакцинации по срокам введения бустерной дозы; по видам вакцин при иммунизации: гомологичная или гетерологичная; по особенностям ревакцинации наиболее уязвимых групп населения. **Заключение.** Для обеспечения надежной защиты от новой коронавирусной инфекции взрослого населения ревакцинация необходима, так как уровень нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 со временем снижается. С каждой последующей ревакцинацией улучшается функциональное качество антител.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, вакцинация, ревакцинация, группы населения

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Андреева Н. П., Раджич С. Р., Леженина С. В. и др. Ревакцинация против COVID-19: современное состояние проблемы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):94-101. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-94-101>

Revaccination against COVID-19: Current Status of the Problem

NP Andreeva^{*1,3,4}, SR Radzhich², SV Lezhenina¹, TG Denisova^{1,3}

¹Chuvash State University, Cheboksary, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

³Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

⁴City Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

Abstract

The considerable success of vaccination against the new coronavirus infection, which has led to a decrease in morbidity and mortality in adults and children, requires the study of the problem of revaccination against SARS-CoV-2. The pathogenic properties of the virus and its unpredictable mutations continue to support an unfavorable epidemic situation in different regions of the world. Revaccination regimens against SARS-CoV-2 are being developed in different countries and populations based on epidemiological indications. The issue of introducing vaccination against a new coronavirus infection into national vaccination calendars for adults and children is debatable and requires further study.

Keywords: new coronavirus infection, vaccination, revaccination, population groups

No conflict of interest to declare.

For citation: Andreeva NP, Radzhich SR, Lezhenina SV, et al. Revaccination against SARS-CoV-2 coronavirus infection: current status of the problem. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):94-101 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-94-101>

* Для переписки: Андреева Наталья Петровна, к. м. н., доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 428018, г. Чебоксары, ул. Афанасьева 9/2-16. +7 (903) 358-27-02, NataliUTT@yandex.ru. ©Андреева Н. П. и др.

** For correspondence: Andreeva Natalia P., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Health Care Organization and Information Technology, Chuvash State University, 9/2-16, Afanasyeva str., Cheboksary, 428018, Russia. +7 (903) 358-27-02, NataliUTT@yandex.ru. ©Andreeva NP, et al.

Введение

COVID-19 – одна из ведущих проблем медицинского сообщества с декабря 2019 г. За короткий промежуток времени заболеваемость резко возросла, и уже 11 марта 2020 г. ВОЗ заявила о пандемии. Коронавирусы, патогенные для человека, относятся к роду *Betacoronavirus*. Их можно разделить на группы: 1) круглогодично приводящие к заболеваниям, в клинике которых преобладает нетяжелая острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1; 2) приводящие к тяжелым поражениям нижних дыхательных путей – по типу ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome: MERS); 3) коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome: SARS); 4) SARS-CoV-2 – вызвавший пандемию COVID-19, длившуюся с 2020 г. по 2023 г.

Вирус SARS-CoV-2 динамично изменяется вследствие мутаций, что приводит к появлению и исчезновению его новых вариантов. С момента первой вспышки в 2019 г. у SARS-CoV-2 было тринацать вариантов исходной линии D614G (Ухань-1), пять вариантов, вызывавших тяжелое течение заболевания: дельта (B.1.617.2), бета (B.1.354), альфа (B.1.1.7.), гамма (P.1), омикрон (B.1.1.529), восемь вариантов с менее выраженными симптомами тяжелого респираторного синдрома: эпсилон (B.1.427 и B.1.429), дзета (P.2), эта (B.1.525), Theta (P.3), йота (B.1.526), каппа (B.1.617.1), лямбда (C.37) и мю (B.1.621) [1,2].

Последовательно D614G (Ухань-1), бета (B.1.351), дельта (B.1.617.2) и омикрон (B.1.1.529) определили четыре волны подъема заболеваемости и продемонстрировали растущую трансмиссивность и снижение чувствительности к иммунным механизмам [3–5]. Таким образом, SARS-CoV-2 стал представлять проблему в борьбе с его распространением и вызвал необходимость формирования иммунитета от вируса среди населения.

Крупномасштабная вакцинация против COVID-19 началась в 2020 г. Россия первой в мире 11 августа 2020 г. зарегистрировала вакцину от COVID-19, получившую название «ГамКовидВак» («Спутник V»), а массовая вакцинация началась 18 января 2021 г. После первой волны пандемии, в соответствии с информацией ВОЗ на июль 2021 г., зарегистрированы 22 различные вакцины; кроме того, многие вакцины находятся на стадии доклинического изучения [6,7]. Вакцины, используемые в настоящее время для проведения массовой иммунизации, относятся к следующим типам: РНК-вакцины – BNT162b2 (Pfizer/BioNTech, Германия, США) и mRNA1273 (Moderna, США); векторные рекомбинантные вакцины – Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) (НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson, США) и ChAdOx1-S (AZD1222) (AstraZeneca, Великобритания, Швеция); – инактивированные вакцины – BBIBP-CorV (Sinopharm,

Китай) и CoronaVac (Sinovac, Китай); субъединичные вакцины – NVX-CoV2373 (Novavax, США).

Вакцинация против COVID-19 взрослого населения показала значительную ее безопасность, формирование высокого уровня нейтрализующих антител и иммунного ответа [8,9]. Это позволило сделать вывод о существенном вкладе вакцины против COVID-19 в борьбе с распространением инфекции среди взрослых.

Однако уровень охвата вакцинацией детей был намного ниже, чем взрослых [10]. Несмотря на то, что клинические данные доказывают, высокую эффективность вакцинации в предотвращении инфекции и снижении риска заболеваемости COVID-19 у детей, сохраняется настороженное отношение к их иммунизации [11–13].

С появлением новых штаммов SARS-CoV-2 некоторые из них могут ускользать из-под действия вакцинных антител, поэтому сегодня повторная вакцинация становится все более актуальной.

Цель обзора – систематизировать данные по ревакцинации против COVID-19 и по срокам введения бустерной дозы.

Задачи: изучить эффективность схем ревакцинации от SARS-CoV-2 по срокам введения бустерной дозы и видам вакцин при иммунизации: гомологичная или гетерологичная; обобщить данные о ревакцинации наиболее уязвимых групп населения.

Методы исследования

Библиографический, информационно-аналитический. Рассматривались публикации авторитетных медицинских информационных баз, как отечественных так и зарубежных (Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ), RusMed, PubMed, Web of Science).

Вопрос необходимости проведения массовой ревакцинации объясняется циркуляцией новых штаммов коронавируса. В связи с этим при определении срока введения бустерной дозы должны быть оптимально учтены три фактора: особенности организма человека, штамм коронавируса и тип вакцины. По мнению ученых, проведение исследования уровня защитных антител не является обязательным для решения вопроса о необходимости ревакцинации. Это обусловлено тем, что прошло мало времени с начала пандемии и ученые продолжают изучать потенциальные параметры, которые могут быть приняты мировым сообществом в качестве маркерных. Одним из маркеров рассматривается сероконверсия: статус серопозитивности относится к обнаруживаемым стандартными методами показателям, но зависит от чувствительности и специфичности тест-системы. В связи с этим, в качестве международного стандарта измерения гуморального иммунитета (First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulinum (human)) на настоящее время ВОЗ утвердила единицу связывающих антител BAU (binding antibody units).

В условиях продолжающейся активной мутации генов коронавируса, в результате которой каждый реассортант с определенной цикличностью приводит к новым волнам заболеваемости, проведение массовой вакцинации еще не вошло в рутинную фазу. Вакцинация в России проводится по эпидемическим показаниям, срок ревакцинации определен 6 месяцам после первичной вакцинации [14].

В США по рекомендации CDC (Центра по контролю и профилактике заболеваний-федерального агентства министерства здравоохранения) срок ревакцинации сократили с 6 до 5 месяцев. Так, уровень нейтрализующих антител после введения второй дозы вакцины Comirnaty (Pfizer/BioNTech) снизился в течение первых 6 месяцев, это исследование проведено в США в декабре 2021 г. [15]. Также показано, что наиболее защищенными от коронавируса являются переболевшие люди, прошедшие вакцинацию [16]. Для разных вакцин установлен разный интервал между вакцинацией и ревакцинацией: для бустеризации после вакцинации Comirnaty (Pfizer/BioNTech) и Spikevax (Moderna) – 6 месяцев; для вакцины Johnson&Johnson – каждые 2 месяца [17]. В Великобритании рассматривается вопрос о назначении бустерной дозы через 3 месяца.

При определении сроков ревакцинации значение имеет тип вакцины, используемой для массовой вакцинации. Высокий профиль серопротекции вакцин уже сегодня позволяет делать выводы об эпидемиологической эффективности иммунизации против COVID-19.

Группа ученых из Великобритании провела сравнительную оценку безопасности и иммуногенности различных вакцин против COVID-19, вводимых в качестве третьей (бустерной) дозы. Чтобы сделать оптимальный выбор бустерных препаратов, исследовались реактогенность и иммуногенность семи различных вакцин. До проведения ревакцинации испытуемые были привиты вакцинами ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) (далее – ChAd) или BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (далее – BNT). Схема полного начального курса вакцинации включала введение ChAd с интервалом в 21 день (далее – ChAd/ChAd) или двух доз вакцины BNT с интервалом в 21 день (далее – BNT/BNT). Участники этого исследования были в возрасте старше 30 лет, и у них проходило от 70 дней и более после двух прививок вакциной ChAd или 84 дня и более после курса первичной иммунизации против COVID-19 вакциной BNT. Все испытуемые не имели в анамнезе лабораторно подтвержденного COVID-19. Были выделены группы исследования A, B и C, внутри которых оценивались безопасность (реактогенность) и иммуногенность разных вакцин против COVID-19, использовавшихся в качестве бустера, и вакцина против менингококковой инфекции в качестве контроля.

Группа исследования A получила: а) вакцину NVX-CoV2373 (Novavax, далее – NVX), б) половинную

дозу вакцины NVX, в) вакцину ChAd и для контроля г) четырехвалентную менингококковую конъюгированную вакцину (MenACWY) (1:1:1:1). Группа исследования B получала: а) вакцину BNT, VLA2001 (Valneva, далее – VLA), б) половинную дозу вакцины VLA, в) вакцину Ad26.COV2.S (Janssen, далее – Ad26) и для контроля г) MenACWY (1:1:1:1). Группа исследования C получала: а) вакцину mRNA1273 (Moderna, далее – m1273), б) вакцину CVnCov (CureVac, далее – CVn), в) половинную дозу вакцины BNT и для контроля г) MenACWY (1:1:1:1). Исследование было двойным слепым и плацебо контролируемым: участники исследования в группах и весь исследовательский персонал не знали о типе вакцин. Изучались безопасность, реактогенность и иммуногенность по отношению к выработке анти-спайковых IgG. В исследовании также оценивалась активность вирус-нейтрализации и клеточных реакций. Всего с 1 по 30 июня 2021 г. было обследовано 3498 человек, поделенных на «младшие» и «старшие» возрастные группы. При этом средний возраст участников, привитых ChAd, в «младшей» возрастной группе составил 53 года (от 44 лет до 61 года), вакцинированных BNT/BNT – 51 год (41–59 лет). В «старшей» возрастной группе привитых ChAd средний возраст составил 76 лет (73–78 лет) и у участников, получавших BNT/BNT, – 78 лет (75–82 лет). Три вакцины показали общую повышенную реактогенность: m1273 после ChAd/ChAd или BNT/BNT; и ChAd и Ad26 после BNT/BNT. По итогам проведения исследования результаты по безопасности были одинаковыми у участников в возрасте 41–69 лет и лиц в возрасте 70 лет и старше.

Наиболее часто среди нежелательных явлений после иммунизации были общее нарушение самочувствия и боль в месте инъекции, которые наблюдались у людей в возрасте 41–69 лет чаще, чем у людей в возрасте 70 лет и старше. Серьезные побочные эффекты были редкими, аналогичными в контрольных группах. В общей сложности было зарегистрировано 24 серьезных нежелательных явления.

Иммуногенность – все исследуемые вакцины увеличивали выработку антител и нейтрализующий эффект антител после схемы начального курса вакцинации ChAd/ChAd, и все, кроме одной, после BNT/BNT, имели хороший профиль безопасности. Выявленные различия в гуморальных и клеточных реакциях иммунной системы на вакцины, а также доступность вакцин будут в дальнейшем иметь значение при решении вопроса о повторной иммунизации [18].

В Израиле в исследовании оценивалась эффективность использования вакцины мРНК BNT162b2 после полного курса первичной вакцинации для предотвращения тяжелых исходов COVID-19. Исследование базировалось на данных организации Clalit Health Services, обеспечивающей обязательное медицинское обслуживание более

половины населения страны. Включенные в исследование лица получали третью дозу вакцины мРНК BNT162b2 с 30 июля 2020 г. по 23 сентября 2021 г. В качестве контрольной группы в исследование были включены лица, которые не получали ревакцинацию. Группы исследования и контроля были сопоставимы. Участники группы исследования были привиты по полной схеме против COVID-19 за 5 месяцев до начала исследования, ранее не имели подтвержденного диагноза «COVID-19» и не обращались за медицинской помощью в течение 3 дней до согласия участвовать в исследовании. Критерии исключения из исследования: медицинские работники; лица, проживавшие в учреждениях долгосрочного ухода или по медицинским показаниям находившиеся дома без активного контакта с внешним миром. В качестве критерия эффективности бустерной дозы были приняты – отсутствие госпитализации, тяжелого течения COVID-19 и смерть. Основная и контрольная группы включали по 728 321 человек. Средний возраст участников составлял 52 года (от 37 до 68 лет). Среднее время наблюдения в обеих группах составило 13 дней. Эффективность вакцины оценивалась у лиц из группы исследования не ранее 7 дней после введения третьей дозы и сравнивалась с лицами из контрольной группы, получившими, только две дозы вакцины за 5 месяцев до начала исследования. Относительно потребности в госпитализации эффективность ревакцинации составила 93% (231 случай при двух дозах против 29 случаев при приеме трех доз; [95% ДИ 88–97]), по критерию тяжелого течения заболевания при поступлении в больницу – 92% (157 случаев против 17 случаев; [95% ДИ 82–97]) и по критерию случаев смерти, связанных с COVID-19, – 81% (44 против 7 случаев; [95% ДИ 59–97]). Таким образом, ревакцинация мРНК BNT162b2 эффективна для защиты людей от тяжелых исходов, связанных с SARS-CoV-2, по сравнению с только двумя прививками [19].

Оценка ревакцинации пациентов старшей возрастной группы

В Израиле в октябре 2021 г. в *The New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты масштабного проведенного исследования эффективности бустерных доз вакцин против COVID-19 [20]. Ученые анализировали данные о более чем миллионе пациентов старше 60 лет, одна группа которых прошла ревакцинацию, вторая – нет. Спустя 12 дней после бустерной дозы частота подтвержденной инфекции была ниже в группе ревакцинированных, чем в группе не прошедших ревакцинацию в 11,3 раза [95% ДИ 10,4–12,3]; частота тяжелого течения COVID-19 была ниже в 19,5 раза [95% ДИ 12,9–29,5].

В России зарегистрировано 9 вакцин против COVID-19: комбинированные векторные вакцины – «Гам-КОВИД-Вак», «Гам-КОВИД-Вак» (капли назальные), «Гам-КОВИД-Вак-М», «Гам-КОВИД-Вак-Лио»

и «Спутник Лайт»; химически синтезированные пептидные вакцины – «ЭпиВакКорона» и «АВРОРА-КоВ»; инактивированная вакцина «КовиВак» и рекомбинантная вакцина «Конвасэл» [21]. Для проведения первичной вакцинации рекомендованы: «Гам-КОВИД-Вак», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона» и «АВРОРА-КоВ», «КовиВак» и «Конвасэл». Две вакцины имеют возрастные ограничения, это «ЭпиВакКорона» и «АВРОРА-КоВ» – их введение не рекомендуется людям старше 60 лет. Введение назальной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (капли назальные) допускается только при ревакцинации. Российскими учеными проведен ретроспективный анализ эффективности вакцинации у лиц старше 60 лет. У 296 человек (180 женщин и 116 мужчин) оценен уровень антител класса G к SARS-CoV-2 к спайковому белку вируса после вакцинации против COVID-19. Из 296 госпитализированных пациентов вакцинированные составили 19,3% (57 человек), невакцинированные – 80,7% (239 человек). Из обследованных лиц положительные значения уровня антител имели 140 человек (47,2%), среди них лица старшей возрастной группы (старше 75 лет) – 102 человека (72,8%). Уровень антител был статистически значимо выше у вакцинированных лиц и в группе 60–74 года и в группе старше 75 лет по сравнению с невакцинированными, что позволило сделать выводы о благоприятном влиянии вакцинопрофилактики на тяжесть и длительность заболевания COVID-19 [22].

Таким образом, эффективность ревакцинации подтверждена для лиц старшего возраста.

Оценка эффективности третьей (бустерной) прививки гомологичной или гетерологичной вакцинами

Гетерологичный прайм-буст предполагает введение двух различных векторов или систем доставки, экспрессирующих одни и те же или перекрывающиеся антигенные вставки в отличие от гомологичного бустера (введение той же вакцины, что и во время первичной иммунизации), воздействующие на тот же антигенный участок. Вакцины против SARS-CoV-2, выпускаемые на разных платформах, различаются по эффективности, продолжительности защиты и развитию поствакцинальных реакций. Чтобы максимизировать преимущества вакцинации, ученые исследуют эффективность различных схем вакцинации с использованием препаратов, отличающихся по составу и технологии изготовления, которые в конечном итоге могут действовать как гуморальные, так и клеточные механизмы противовирусной защиты.

Так, ученые Китая использовали стратегию гетерологичного прайм-буста, в которой различные комбинации четырех типов ведущих кандидатов на вакцину против SARS-CoV-2, были протестированы на мышиной модели. Результаты показали, что последовательная иммунизация аденоовирусной

векторной вакциной с последующим введением вакцины с инактивированной/рекомбинантной субъединицей/мРНК специфически повышала уровни нейтрализующих антител и способствовала модуляции ответов антител на преимущественно нейтрализующие антитела. Более того, гетерологичная схема прайм-бустинга с adenovirusной векторной вакциной также улучшал Th1-зависимые Т-клеточные ответы. Данные результаты дают новые возможности для разработки и применения вакцин против COVID-19 [23].

В США изучали последовательное применению гомологичных бустеров и гетерологичных у полностью вакцинированных реципиентов. В открытом клиническом исследовании фазы 1–2, проведенном в 10 объектах в США, участвовали взрослые, которые прошли курс вакцинации против SARS-CoV-2 за 12 недель до включения в исследование и не имели в анамнезе COVID-19. Все участники исследования были ревакцинированы одной из трех вакцин: mRNA-1273 (Moderna, США) в дозе 100 мкг, Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson-Janssen) в дозе 5×10^{10} вирусных частиц или BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, Германия, США) в дозе 30 мкг. Критериями эффективности были обозначены безопасность, реактогенность и иммуногенность на 15-й и 29-й дни испытаний.

В результате наблюдения за 458 участниками,ключенными в исследование, авторы указывают, что реактогенность при ревакцинации была аналогична той, которая встречалась при первичной вакцинации. Более половины участников сообщили о боли в месте инъекции, головной боли, нарушении самочувствия или миалгии.

Для всех комбинаций титры нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 D614G увеличились в 4–73 раза, а титры связывания антитело-антigen повышались в 5–55 раз.

Гомологичные бустерные вакцины увеличивали титры нейтрализующих антител в 4 – 20 раз, тогда как гетерологичные – в 6–73 раза.

Спайк-специфичные Т-клеточные ответы увеличились при всех вариантах, кроме гомологичного с вакциной Ad26.COV2.S. Уровень CD8+ Т-клеток были более устойчивым у реципиентов, получивших в качестве бустера Ad26.COV2.S, а гетерологичный бустинг вакциной Ad26.COV2.S существенно увеличивал спайк-специфичные CD8+ Т-клетки у реципиентов мРНК-вакцины.

Полученные данные свидетельствовали о приемлемом профиле безопасности введения гомологичных и гетерологичных бустерных-доз вакцин, они были иммуногенными у взрослых, которые прошли первичную вакцинацию против COVID-19 не менее чем за 12 недель до этого. При этом гетерологичная ревакцинация существенно увеличивала спайк-специфичные CD8+ Т-клетки у реципиентов, получивших ранее мРНК-вакцины, что свидетельствует об активации как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета [24].

Оценка заболеваемости коронавирусной инфекцией, вакцинации и ревакцинации у детей

Изучение патофизиологии инфекционного процесса при COVID-19 показало, что у детей ниже концентрация ACE-рецептора – основного рецептора-мишени для SARS-CoV-2 [25]. Соответственно заболеваемость COVID-19 у детей ниже, чем у взрослых. Однако дети имеют факторы врожденного иммунитета, которые преобладают в реагировании на SARS-CoV-2, что делает их восприимчивыми к развитию тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) при COVID-19, с характерной для факторов неспецифичной реакции врожденного иммунитета гиперэкспрессией, характеризующейся диареей, головокружением, аритмией и другими мультисистемными симптомами.

В настоящее время имеются результаты анализа исходов COVID-19 у детей. В исследованиях, проведенных в разных странах, показано, что более чем 80% детей COVID-19 протекал в легкой или бессимптомной форме, а постинфекционный мультисистемный воспалительный синдром легкой или средней степени тяжести развивался менее чем у 9%, и у небольшого количества пациентов наступало прогрессирование заболевания до тяжелого и критического с формированием полиорганной недостаточности (ПОН) или смерти. Таким образом, из всех обследованных детей около 2,5% были госпитализированы, 0,8% нуждались в интенсивной терапии, а уровень смертности составил около 0,025% [26,27].

Согласно имеющимся данным, по состоянию на 31 декабря 2021 г. в мире было введено около 9,17 млрд доз вакцины против COVID-19, из которых 86,4–90,4% доз – взрослым и только 9,6–13,6% – детям. ВОЗ одобрила применение мРНК-вакцин для детей в возрасте 16–17 лет еще в декабре 2020 г., а затем расширила разрешенный возраст до 12–17 лет в августе 2021 г. После этого нереплицирующийся вирусный вектор и инактивированные вакцины были последовательно разрешены ВОЗ для вакцинации детей старше 12 лет [28,29]. Однако, несмотря на высокую безопасность и иммуногенность вакцин, разрешенных ВОЗ для назначения детям, эта возрастная группа составляет небольшую долю от общего числа привитого населения.

Дети имеют более сильный врожденный иммунитет по сравнению со взрослыми, что приводит к раннему контролю инфекции в месте проникновения и меньшей вероятности передачи между детьми, но также делает детей более восприимчивыми к мультисистемному воспалительному синдрому [30]. Кроме того, предполагается, что низкая экспрессия ACE2 у детей, слабое средство SARS-CoV-2 с ACE2 рецептором у детей и высокая способность к регенерации эпителия легких являются у детей защитными факторами в отношении инфицирования SARS-CoV-2 [31,32]. Тем не менее,

последние волны COVID-19 демонстрируют рост заболеваемости среди детей.

Предварительные данные о безопасности в первые 11 недель после введения бивалентной бустерной дозы детям в возрасте 5–11 лет обнадеживают в отношении безопасности и эффективности вакцинации детей. С 12 октября по 1 января 2023 г. в общей сложности 861 251 ребенок в возрасте от 5 до 11 лет получил бивалентную ревакцинацию вакциной Pfizer-BioNTech, а 92 108 детей в возрасте от 6 до 11 лет ревакцинированы бивалентной вакциной Moderna. Среди 3259 детей в возрасте 5–11 лет, получивших бивалентную ревакцинирующую дозу, в течение недели после вакцинации наиболее часто отмечались местные реакции (68,7%), реже – системные реакции (49,5%). До 99,8% побочных проявлений после иммунизации у детей в возрасте 5–11 лет после бивалентной ревакцинации были легкими. Сообщений о миокардитах или смерти после бивалентной бустерной вакцинации не было. Местные и системные реакции, о которых сообщалось после получения двухвалентной бустерной дозы, согласуются с теми, о которых сообщалось после моновалентной бустерной дозы; серьезные побочные проявления после иммунизации встречались редко [33].

Оценка эффективности третьей бустерной дозы у медицинских работников

В Израиле изучена эффективность бустерной дозы BNT162b2, введенной медицинским работникам, которые ранее были вакцинированы двумя дозами BNT162b2 [34]. В исследовании участвовало 1928 медицинских работников, средний возраст которых составил 44 года (от 36 лет до 52 лет), из них 1381 женщин (71,6%). Участники получили две прививки в среднем за 210 дней (от 205 до 213 дней) до включения в исследование. В общей сложности 1650 участников (85,6%) были ревакцинированы.

В течение в среднем первых 39 дней (от 35 до 41 дня) заражение SARS-CoV-2 произошло у 44 участников (уровень заболеваемости 60,2 на 100 тыс. человеко-дней), из них у 31 (70,5%) отмечались симптомы заболевания, у остальных – бессимптомное течение. Заболели COVID-19 пять участников, получивших бустерную дозу, и 39, не ревакцинированных участников (показатель заболеваемости 12,8 против 116 на 100 тыс. человеко-дней соответственно). Это позволило сделать выводы, что среди медицинских работников одного центра в Израиле, которые ранее были вакцинированы (две прививки) BNT162b2, введение бустерной дозы по сравнению с ее отсутствием было связано со значительно более низкой частотой заражения SARS-CoV-2 в течение 39 дней наблюдения. Данное исследование обосновывает изучение полученных результатов в более длительном временном промежутке.

Иммунологический эффект бустерной дозы у медицинских работников изучен в другом проспективном обсервационном исследовании, где сравнили гуморальный и клеточный иммунный ответ до и после введения третьей дозы вакцины BNT162b2 от BioNTech/Pfizer после различных схем первичной вакцинации.

Результаты исследования

У 243 медицинских работников, которые представили образцы крови и анкеты до и после третьей вакцинации, выявили, что медианный уровень связывающих антител против SARS-CoV-2 значительно увеличился после третьей дозы вакцины до 2663,1 BAU/мл по сравнению с 101,4 BAU/мл ($p<0,001$) до введения бустерной дозы. Также было обнаружено повышение титров нейтрализующих антител с ингибированием связывания $99,68\% \pm 0,36\%$ против $69,06\% \pm 19,88\%$ после второй дозы ($p<0,001$). Данные результаты позволяют сделать заключение, что исследование в соответствии с различными протоколами вакцинации выявило значительное увеличение количества и качество антител после введения третьей дозы BNT162b2. Доказанная иммуногенность в сочетании с низкой частотой развития постvakцинальных реакций подчеркивает потенциальный положительный эффект бустерной дозы BNT162b2 у медицинских работников [35].

Заключение

Несмотря на значительные успехи в вакцинации против COVID-19 в снижении заболеваемости и смертности среди взрослых и детей [36–38], патогенные свойства вируса [39,40] и его непредсказуемые мутации продолжают поддерживать неблагоприятную эпидемическую ситуацию в различных регионах планеты. Это делает обоснованным продолжение рутинной вакцинации против COVID-19 среди различных возрастных групп населения и усовершенствование схем проведения ревакцинации [41,42].

Как показывают исследования, для обеспечения надежной защиты от COVID-19 взрослого населения ревакцинация необходима, так как уровень нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 со временем снижается. В течение 2021 г. и 2022 г. в мире была активная ревакцинация взрослого населения. Так, в Германии третьей дозой было привито около 18 млн человек. Израиль стал прививать четвертой дозой людей старше 60 лет и медицинских работников. В России официально рекомендованы 5 вакцин для проведения первичной вакцинации и 9 вакцин для ревакцинации.

В большинстве случаев ревакцинация (как и вакцинация) проходит без побочных реакций. При этом описаны отдельные случаи нежелательных реакций на введенные препараты. Эффективность вакцин в отношении новых штаммов изучается,

штаммовый состав вакцин будет обновляться по мере мутации гена коронавируса.

Бустерная доза вакцины против COVID-19 эффективна во всех возрастных группах взрослых пациентов, но в первую очередь ревакцинация актуальна для лиц из групп риска. Это прежде всего пожилые люди, люди с хроническими заболеваниями и медицинские работники. Ревакцинация приводит к увеличению уровня защитных антител к SARS-CoV-2, усиливает Т-клеточный иммунитет. С каждой последующей ревакцинацией улучшается функциональное качество антител.

Гомологичная и гетерологичная бустеризация показывают во многих исследованиях одинаковый профиль безопасности и иммуногенности. По имеющимся на настоящий момент данным, наиболее

эффективной является комбинация веторных и мРНК вакцин. Векторные вакцины активируют Т-клеточное, а мРНК – В-клеточное звенья иммунитета, делая его защитные свойства более эффективными.

Дети, по сравнению со взрослыми, переносят COVID-19 в легкой форме, но при наличии отягощающих факторов и фоновых состояний у них возможно развитие мультисистемного воспалительного синдрома. Последние волны коронавирусной инфекции демонстрируют, что заражение SARS-CoV-2 может быть высоким среди детей. Полученные данные по вакцинации детей и подростков свидетельствуют о хорошем профиле безопасности вакцин против COVID-19 у детей. Ревакцинация детей требует дальнейшего изучения.

Литература

- Hirabara S.M., Serdan T.D.A., Gorjao R, et al. SARS-CoV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; Jan 18;11:781429.
- Mistry P, Barmania F, Mellot J, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front. Immunol.* 2022; Jan 3;12:809244.
- Mahase E. Covid-19: Omicron and the need for boosters. *BMJ.* 2021. 375.
- He X, Hong W, Pan X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm.* 2021. Dec 16;2(4):838–845.
- Jackson C.B., Zhang L., Farzan M., et al. SARS-CoV-2 spike protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021. Jan 29;538:108–115.
- Kumar A., Dowling W.E., Román R.G., et al. Status report on COVID-19 vaccines development. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2021. 23(6):9.
- Kim J.H., Marks F., Clemens J.D. Looking Beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat. Med.* 2021.27:205–11.
- Tada T., Zhou H., Samanovic M., et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol.* 2022. Mar 8;13:797589.
- Wu Q, Dudley M.Z., Chen X, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med.* 2021 Jul; 28(1):173.
- Karlsson L.C., Soveri A., Lewandowsky S., et al. Fearing the disease or the vaccine: The case of COVID-19. *Pers Individ. Dif.* 2021. Apr;172:110590.
- Ladhani S.N. Crossing the Rubicon: A fine line between waiting and vaccinating adolescents against COVID-19. *J. Infect.* 2021. Sep;83(3):294–297.
- Pastorino R., Pezzullo A.M., Villani L., et al. Change in age distribution of COVID-19 deaths with the introduction of COVID-19 vaccination. *Environ Res.* 2022. Mar;204(Pt 1):112342.
- Zhu F, Jin P, Zhu T, et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5-Vectored Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine With a Homologous Prime-Boost Regimen in Healthy Participants Aged \geq 6 Years: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2022 Aug 24;75(1):e783–e791.
- Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Утверждены временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19». Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/07/02/16927-utverzhdeniye-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-poryadok-provedeniya-vaktsinatsii-vzroslogo-naseleniya-protiv-covid-19> Ссылка активна на 30.03.2023.
- Levin E.G., Lustig Y., Cohen C., et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021. Dec;9;385(24):e84.
- Schmidt F., Weisblum Y., Rutkowska M., et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. *Nature.* 2021. Dec;600(7889):512–516.
- Официальный сайт Центра по контролю заболеваний США. COVID-19 Vaccine Booster Shots. Доступно на: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html> Ссылка активна на 30.03.2023.
- Alasdair P., Munro S., Janani L., et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021. Dec;13:398(10318):2246.
- Barad N., Dagan N., Cohen C., et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet.* 2021. Dec;4:398(10316):2093–2100.
- Bar-On Y.M., Goldberg Y., Mandel M., et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* 2021. Oct;7;385(15):1393–1400.
- Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 июня 2022 года N 30-4/И/2-9890 «О направлении временных методических рекомендаций «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/351563923>. Ссылка активна на 30.03.2023.
- Давыдова Е. П., Евневич Ю. В., Рукавишникова С. А. и др. Особенности специфического иммунитета (феномен инфламмейджинга) у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции. *Клиническая геронтология.* 2022; 28 (5–6): 14–20.
- He Q., Mao Q., An Ch., et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerg. Microbes Infect.* 2021. Dec;10(1):629–637.
- Atmar R.L., Like K.E., Deming M.E., et al. Homologous and heterologous booster vaccines against Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022. 17 марта; 38 (11):1046–1057.
- Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020. Jul;251(3):228–248.
- Bellino S., Punzo O., Rota M.C., Manso M. Patients in Italy. *Pediatrics.* 2020. Oct;146(4):e2020009399.
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Nov; 20(11):e276–e288.
- Thomas S.J., Moreira Jr.E.D., Kitchin N., et al. Vaccine through 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021 Nov;4:385(19):1761–1773.
- Fernandes E.G., López-López G.I.S., Silva V.O., et al. CoV-2 vaccine (CoronaVac) in inadvertently vaccinated healthy children. *Rev. Inst. t. Med. Trop. São Paulo.* 2021. Dec;6:63:e83.
- Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20(6):375–388.
- Pan P., Shen M., Yu Z., et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat. Commun.* 2021 Aug;2;12(1):4664.
- Buryanovich S., Do A., Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020 Jun;16:323(23).
- Hause A.M., Marquez P., Zhang B., et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5–11 Years – United States, October 12–January 1, 2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2023 Jan 13;72(2):39–43.
- Spitzer A., Angel Y., Marudi O., et al. Association of a Third Dose of BNT162b2 Vaccine With Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA.* 2022 Jan;25;327(4):341–349.
- Herzberg J., Fischer B., Blecher H., et al. Cellular and humoral immune response to the third dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine - a prospective observational study. *Front. Immunol.* 2022 Jul 1;13:896151.
- Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Намазова-Баранова Л. С. и др. Вакцинация лиц пожилого возраста. Методическое руководство. 2 версия.- М: Педиатръ; 2022.
- Костинов М. П., Адамян Л. В., Черданцев А. П. и др. Вакцинация и экстренная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у беременных и кормящих женщин: руководство для врачей (изд. 1-е). М: Группа МДВ; 2022.
- Костинов М. П., Квасова М. А., Тарасова А. А. и др. Влияние COVID-19 на исход беременности и оценка вакцинопрофилактики SARS-CoV-2 у беременных и кормящих женщин. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022;101(1):128–134.
- Bhuiyan M.U., Stiboy E., Hassan M.Z., et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39:667–77.
- Костинов М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология.* 2020;41(1):83–91.
- Костинов М. П. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями. Руководство для врачей. М: Группа МДВ, 2022.
- Тарасова А. А., Костинов М. П., Квасова М. А. Вакцинация детей против новой коронавирусной инфекции и тактика иммунизации у пациентов с хроническими заболеваниями. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2021; 100(6):15–22.

References

- Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, et al. SARS-CoV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;Jan 18;11:781429. doi: 10.3389/fcimb.2021.781429.

2. Mistry P, Barmania F, Mellet J, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol.* 2022;Jan3;12:809244. doi: 10.3389/fimmu.2021.809244.
3. Mahase E Covid-19: Omicron and the need for boosters. *BMJ.* 2021;375. doi.org/10.1136/bmj.n3079
4. He X, Hong W, Pan X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm.* 2021;Dec16;2(4):838–845. doi: 10.1002/mco2.110.
5. Jackson CB, Zhang L, Farzan M, et al. SARS-CoV-2 spike protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;Jan29;538:108–115. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.026.
6. Kumar A, Dowling WE, Román RG, et al. Status report on COVID-19 vaccines development. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2021;23(6):9. doi: org/10.1007/s11908-021-00752-3.
7. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking Beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat. Med.* 2021;27:205–11. doi.org/10.1038/s41591-021-01230-y.
8. Tada T, Zhou H, Samanovic MI, et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol.* 2022;Mar8;13:797589. doi: 10.3389/fimmu.2022.797589.
9. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med.* 2021;Jul;28(1):173. doi: 10.1186/s12916-021-02059-5.
10. Karlsson LC, Soveri A, Lewandowsky S, et al. Fearing the disease or the vaccine: The case of COVID-19. *Pers Individ. Dif.* 2021;Apr;172:110590. doi: 10.1016/j.paid.2020.110590.
11. Ladha NI. Crossing the Rubicon: A fine line between waiting and vaccinating adolescents against COVID-19. *J. Infect.* 2021;Sep;83(3):294–297. doi: 10.1016/j.jinf.2021.07.015.
12. Pastorino R, Pezzullo AM, Villani L, et al. Change in age distribution of COVID-19 deaths with the introduction of COVID-19 vaccination. *Environ Res.* 2022;Mar;204(Pt C):112342. doi: 10.1016/j.envres.2021.112342.
13. Zhu F, Jin P, Zhu T, et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5-Vectorized Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine With a Homologous Prime-Boost Strategy in Healthy Participants Aged ≥6 Years: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2022;Aug24;75(1):e783–e791. doi: 10.1056/NEJMoa2114583.
14. Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Утверждены временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19». Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/07/02/16927-utverzhdeny-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-poryadok-provedeniya-vaktsinatsii-vzroslogo-naseleniya-protiv-covid-19>. Accessed 30 March 2023 (In Russ.).
15. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021;Dec;9;385(24):e84. doi: 10.1056/NEJMoa2114583.
16. Schmidt F, Weisblum Y, Rutkowska M, et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. *Nature.* 2021;Dec;600(7889):512–516. doi: 10.1038/s41586-021-04005-0.
17. Официальный сайт Центра по контролю за заболеванием SSHA. COVID-19 Vaccine Booster Shots. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>. Accessed 30 March 2023 (In Russ.).
18. Alasdair P, Munro S, Janani L, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;Dec;18:398(10318):2246. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02785-9.
19. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet.* 2021;Dec;4:398(10316):2093–2100. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02249-2.
20. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* 2021;Oct;7;385(15):1393–1400. doi: 10.1056/NEJMoa2114255.
21. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 июня 2022 года № 30-4/1/2-9890 «О направлении временных методических рекомендаций «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Available at: <https://docs.cntd.ru/document/351563923>. Accessed 30 March 2023 (In Russ.).
22. Davydova EP, Evnevich YUV, Rukavishnikova SA, et al. Особенности специфического иммунитета (феномен инфламмэджинга) у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции. *Клиническая геронтология.* 2022;28 (5–6):14–20 (In Russ.). doi.org/10.26347/1607-2499.202205-06014-020.
23. He Q, Mao Q, An Ch, et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerg. Microbes Infect.* 2021;Dec;10(1):629–637. doi: 10.1080/22221751.2021.1902245.
24. Atmar RL, Like KE, Deming ME, et al. Homologous and heterologous booster vaccines against Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022;17 марта; 38 (11):1046–1057. doi: 10.1056/NEJMoa2116414.
25. Bourgonje AR, Abdulle AE Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020;Jul;251(3):228–248. doi: 10.1002/path.5471.
26. Bellino S, Punzo O, Rota M.S., Manso M. Patients in Italy. *Pediatrics.* 2020;Oct;146(4):e2020009399. doi: 10.1542/peds.2020-009399.
27. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect. Dis.* 2020;Nov;20(11):e276–e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
28. Thomas SJ, Moreira Jr ED, Kitchin N, et al. Vaccine through 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021;Nov4;385(19):1761–1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345.
29. Fernandes EG, López-Lopes Gis, Silva VO, et al. CoV-2 vaccine (CoronaVac) in inadvertently vaccinated healthy children. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 2021;Dec;6:63:e83. doi: 10.1590/S1678-9946202163083.
30. Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):375–388. doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6.
31. Pan P, Shen M, Yu Z, et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat. Commun.* 2021;Aug;2;12(1):4664. doi: 10.1038/s41467-021-25015-6.
32. Bonyanavich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020;Jun;16;323(23). doi: 10.1001/jama.2020.8707.
33. Hause AM, Marquez P, Zhang B, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5–11 Years – United States, October 12–January 1, 2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2023;Jan;13;72(2):39–43. doi: 10.15585/mmwr.mm7202a5.
34. Spitzer A, Angel Y, Marudi O, et al. Association of a Third Dose of BNT162b2 Vaccine With Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA.* 2022;Jan;25;327(4):341–349. doi: 10.1001/jama.2021.23641.
35. Herzberg J, Fischer B, Blecher H, et al. Cellular and humoral immune response to the third dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine – a prospective observational study. *Front. Immun.* 2022;Jul 1;13:896151. doi: 10.3389/fimmu.2022.896151.
36. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Namazova-Baranova LS, et al. Вакцинация лиц пожилого возраста. Методическое руководство. (2nd ed). Moscow: Pediatr, 2022 (In Russ.).
37. Kostinov MP, Adamyan LV, Cherdancev AP, et al. Вакцинация лиц старческого возраста. Методическое руководство по профилактике инфекционных заболеваний у лиц пожилого возраста. (1st ed). Moscow: Gruppa MDV, 2022 (In Russ.).
38. Kostinov MP, Kvasova MA, Tarasova AA, et al. Vliyanie COVID-19 na iskhod beremennosti i otsenka vakcinoprotiflaktiki SARS-CoV-2 u beremenniyh i kormyashchih zhenshchin. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2022;101(1):128–134 (In Russ.). doi:10.24110/0031-403X-2022-101-1-128-134.
39. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39:667–77. doi:10.1016/j.vaccine.2020.11.078.
40. Kostinov MP. Immunopatogeneticheskie svojstva SARS-CoV-2 kak osnova dlya vybora patogeneticheskoy terapii. *Immunologiya.* 2020;41(1):83–91 (In Russ.). doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
41. Kostinov MP. Vakcinoprotiflaktika COVID-19 u pacientov s komorbidnymi zabolevaniyami. Rukovodstvo dlya vrachej. Moscow: Gruppa MDV;2022 (In Russ.).
42. Tarasova AA, Kostinov MP, Kvasova MA. Vakcinaciya detej protiv novoj koronavirusnoj infekcii i taktika immunizacii u pacientov s chroniceskimi zabolevaniyami. Pediatriya. Zurnal im. G.N. Speranskogo. 2021;100(6):15–22 (In Russ.) doi:10.24110/0031-403X-2021-100-6-15-22.

Об авторах

- **Наталья Петровна Андреева** – к. м. н., доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова; доцент кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Марийский государственный университет; врач аллерголог-иммунолог БУ «Городская детская клиническая больница» г. Чебоксары. +7 (903) 358-27-02, NataliUTT@yandex.ru. ORCID 0000-0002-1989-3334.
- **Степан Радолюб Рачич** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва. +7 (962) 931-33-37, raichich_s_r@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-7734-7382.
- **Светлана Валерьевна Леженина** – к. м. н., зав. кафедрой организации здравоохранения и информационных технологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». +7 (987) 126-81-84, svl-8@bk.ru. ORCID 0000-0002-9449-8086.
- **Тамара Геннадьевна Денисова** – д. м. н., зав. кафедрой педиатрии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». +7 (905) 197-37-07, tomadenisova@mail.ru. ORCID 0000-0002-0517-2632.

Поступила: 01.10.2023. Принята к печати: 09.01.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia P. Andreeva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Health Care Organization and Information Technology, Chuvash State University, Cheboksary, Russia; Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia; allergist-immunologist BU «City Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia. +7 (903) 358-27-02, NataliUTT@yandex.ru. ORCID 0000-0002-1989-3334.
- **Stephan Radoljub Racic** – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. +7 (962) 931-33-37, raichich_s_r@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-7734-7382.
- **Svetlana V. Lezhnenina** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Health Care Organization and Information Technology Chuvash State University, Cheboksary, Russia. +7 (987) 126-81-84, svl-8@bk.ru. ORCID 0000-0002-9449-8086.
- **Tamara G. Denisova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia. +7 (905) 197-37-07, tomadenisova@mail.ru. ORCID 0000-0002-0517-2632.

Received: 01.10.2023. Accepted: 09.01.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Современные стратегии вакцинопрофилактики Лайм-боррелиоза

Н. М. Колясникова^{*1,2}, Е. А. Артамонова¹, А. А. Еровиченков¹, С. К. Пылаева¹, А. В. Белякова¹, А. А. Ишмухаметов¹

¹ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва

²ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Лайм-боррелиоз (ЛБ) остается серьезной проблемой здравоохранения, особенно в России, где заболеваемость стабильно сохраняется высокой. На сегодняшний день не существует доступной вакцины против ЛБ, и используются только неспецифические меры профилактики. **Цель.** Обзор и обобщение данных литературы о прогрессе, подходах и стратегии разработки вакцин против ЛБ. **Выводы.** Первые вакцины против ЛБ были разработаны в 1990 гг. Вакцина на основе OspA (LYMERix) была доступна на рынке в начале 2000 гг., но не получила широкого распространения. Важным этапом в разработке вакцин против ЛБ стал переход от разработки моновалентных вакцин на основе одного типа внешнего поверхностного белка к мультивалентным комбинированным, обеспечивающим защиту против разных геновидов боррелий. Мультивалентная вакцина на основе OspA (VLA15) находится на III фазе клинических испытаний и, вероятно, станет следующей вакциной против ЛБ, доступной на рынке. Широкий интерес представляют новые подходы к разработке вакцин: генетические, выявление новых иммуногенов, воздействие на разные звенья цикла передачи возбудителей ЛБ.

Ключевые слова: Лайм-боррелиоз, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Колясникова Н. М., Артамонова Е. А., Еровиченков А. А. и др. Современные стратегии вакцинопрофилактики Лайм-боррелиоза. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2): 102-113. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-102-113>

Current Strategies for Vaccine Prophylaxis of Lyme Disease

NM Kolyasnikova^{*1,2}, EA Artamonova¹, AA Erovichenkov¹, SK Pylaeva¹, AV Belyakova¹, AA Ishmukhametov¹

¹M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the RAS (Polio Institute), Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Lyme disease (LD) remains an important public health problem, especially in Russia, where the incidence is consistently high. To date, there is still no available vaccine against LD, and prevention involves non-specific measures. **Aim:** to review the literature and summarise data on progress, approaches and strategies for LD vaccine development. **Conclusions.** The first LD vaccines were developed in the 1990s. An OspA-based vaccine (LYMERix) was commercially available in the early 2000s but not widely distributed. An important milestone in the development of LD vaccines was the shift from the development of monovalent vaccines based on a single type of outer surface protein to the development of multivalent combinations that provide protection against different *Borrelia* genospecies. A multivalent OspA-based vaccine (VLA15) is in phase III clinical trials and is likely to be the next LD vaccine available on the market. New genetic strategies for vaccine development, identification of new immunogens, and development of vaccines targeting different parts of the LD transmission cycle are of broad interest for further development of LD vaccines.

Keywords: Lyme disease, vaccination

* Для переписки: Колясникова Надежда Михайловна, д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, 108819, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Колясникова Н. М. и др.

** For correspondence: Kolyasnikova Nadezhda M., Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head of the Laboratory of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitides, of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS; research associate of Laboratory of epidemiology of natural focal infections of FBUN Central Research Institute of Epidemiology, household 8, settlement of the Institute of Poliomyelitis, settlement Moskovsky, Moscow, 108819, Russia. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Kolyasnikova NM, et al.

Введение

Лайм-боррелиоз (ЛБ) (синонимы – болезнь Лайма, клещевой боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз) – это природно-очаговое заболевание бактериальной природы, передающееся клещами рода *Ixodes*, встречающееся преимущественно в умеренном климате северного полушария. Среди природно-очаговых инфекций в России иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), включая болезнь Лайма, регистрируют наиболее часто.

Выраженное снижение заболеваемости ИКБ наблюдалось в 2020 г. и 2021 г. на фоне пандемии COVID-19, однако в 2022 г. заболеваемость выросла до 4,98 на 100 тыс. населения, а средний показатель заболеваемости ИКБ за 2010–2019 гг. составил 4,8 на 100 тыс. населения [1].

Возбудителями заболевания являются спирохеты, относящиеся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.), который содержит около 20 геномных видов [2]. В России преимущественно встречаются геновиды *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. bavariensis*, переносчиками которых являются иксодовые клещи *I. persulcatus* (таежный клещ), *I. ricinus* (собачий или лесной клещ) и *I. pavlovskyi* [3]. В США распространен вид боррелий *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), переносимый клещами *I. scapularis* и *I. pacificus*, а для Европы характерны те же возбудители, что и для России – *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis* [4].

Впервые ЛБ был выявлен в г. Лайм штата Коннектикут (США) в 1976 г., где была зарегистрирована вспышка юношеского ревматоидного артрита [5]. Позднее было выявлено, что артрит является частью мультисистемного заболевания, включающего мигрирующую эритему, поражение нервной, сердечно-сосудистой систем и суставов [6]. Этиологическая роль ЛБ была установлена в 1980 г., путем обнаружения бактерий (*Borrelia burgdorferi* s.s.) в клещах *I. scapularis* [7].

За исключением мигрирующей эритемы, которая обычно диагностируется клинически, другие проявления ЛБ диагностируются на основании сочетания характерных клинических признаков с серологическим подтверждением инфекции [2]. Без антибиотикотерапии выделяют три стадии развития ЛБ в зависимости от клинических проявлений и времени начала заболевания: раннюю локализованную, раннюю диссеминированную и позднюю диссеминированную [8]. Все проявления инфекции лечат с помощью антибиотиков [2].

Профилактика ЛБ носит неспецифический характер и сосредоточена в первую очередь на мерах индивидуальной защиты (избегание районов с большим количеством клещей, ношение защитной одежды, использование средств от клещей, таких как репелленты (отпугивающие клещей), акарициды (парализующие клеща) или акарицидно-репеллентные средства [2].

В России рекомендуется проводить экстренную антибиотикопрофилактику ЛБ строго индивидуально

при обнаружении в клеще боррелий комплекса *B. burgdorferi* s.l. не позднее пятих суток от момента присасывания [9].

В Европе лицам, к которым присосались клещи, рекомендуется только наблюдение [10]. В США используется профилактика в виде однократного приема 200 мг доксициклина в течение 72 часов после присасывания клеща [11,12].

Несмотря на то, что существует несколько вакцин против ЛБ для животных, разработка вакцин для людей ведется с 1980 г., вакцинация против ЛБ в настоящее время недоступна нигде в мире.

Цель – обзор и обобщение данных литературы о прогрессе, подходах и стратегии разработки вакцин против ЛБ.

Обоснование разработки различных типов вакцин против Лайм-боррелиоза

Для разработки вакцин против ЛБ необходимо понимание энзоотического цикла патогена, дифференциальной экспрессии генов боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l. в ответ на переход из организма клеща в организм млекопитающего, а также генетического и антигенного разнообразия отдельных бактерий, вызывающих это заболевание [13].

Боррелии обладают большим разнообразием внешних поверхностных белков (outer surface proteins, Osp): OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF, OspG, которые селективно экспрессируются в зависимости от окружающих условий. Например, при попадании боррелий в клеща включается выработка внешних поверхностных белков OspA и OspB. При передаче боррелий хозяину (позвоночному животному или человеку) снижается регуляция многих генов, включая OspA, и индуцируются другие гены, в том числе OspC, что облегчает передачу возбудителя от клещей и последующую колонизацию боррелиями тканей хозяина [14]. Замена OspA на OspC имеет решающее значение для развития ранней инфекции у млекопитающих [15].

Таким образом, наибольший интерес для разработки вакцин против ЛБ представляют два поверхностных белка OspA и OspC.

На основе анализа секвенирования ДНК и взаимодействия с моно克лональными антителами были идентифицированы по крайней мере 7 серотипов OspA, различающихся между геновидами боррелий. Так, серотип OspA 1 является преобладающим среди геновидов *B. burgdorferi* s.s. в Северной Америке. В Европе разнообразие серотипов шире. OspA 2 ассоциирован с *B. afzelii*, серотипы 3, 5 и 6 – с *B. garinii*, а серотип 6 – с *B. bavariensis* [16,17]. OspC – один из самых вариабельных белков боррелий, у которого выделяют как минимум 38 разных серотипов [18–21].

Из-за разнообразия OspA и OspC, защитное действие антител должно быть специфичным для каждого геновида. Для разработки вакцин широкого спектра действия против разных геновидов

боррелий необходимо учитывать вариабельность поверхностных белков.

Боррелии комплекса *B. burgdorferi* s.l. используют несколько стратегий уклонения от врожденной и адаптивной иммунной систем хозяина. Несколько липопротеинов боррелий *B. burgdorferi* s.l., известных под общим названием поверхностных белков, приобретающих регуляторы комплемента (complement regulator-acquiring surface protein, CRASP), могут связываться с фактором H хозяина (входит в семейство регуляторов активации комплемента и является белком контроля комплемента), что препятствует уничтожению бактерий системой комплемента [22,23]. После развития инфекции уклонение от бактерицидных антител становится решающим для выживания бактерий. С этой целью *B. burgdorferi* s.l. снова изменяет липопротеины, которые экспрессируются на его внешней поверхности, заменяя OspC на VlsE. В отличие от OspC, VlsE подвергается обширным антигенным вариациям, чтобы избежать иммунного ответа хозяина [24].

Передача *B. burgdorferi* s.l. человеку может быть остановлена путем воздействия на два ключевых

элемента энзоотического цикла: хозяина и клеща-переносчика.

Принцип разработки вакцин, направленных на резервуар, состоит в том, чтобы уменьшить зараженность боррелиями резервуарных хозяев и питающихся на них клещей.

В нескольких исследованиях было показано, что пероральная вакцинация диких белоногих мышей привела к серопозитивности к OspA, что в свою очередь снизило распространенность инфекции среди клещей [25–27].

Основные антигены боррелий комплекса *B. burgdorferi* s.l., являющиеся потенциальными мишенями для разработки вакцин представлены в таблице 1.

Вакцины на основе белка внешней поверхности OspA

Единственными вакцинами, ставшими доступными для людей, являются вакцины на основе поверхностного белка OspA. В таблице 2 представлены данные об этапах разработки вакцин, дошедших до клинических испытаний.

Таблица 1. Антигены *B. burgdorferi* s.l., исследуемые в качестве потенциальных кандидатов вакцин
Table 1: Antigens of *B. burgdorferi* s.l. investigated as potential vaccine candidates

Антиген Antigen	Механизм действия вакцины Mechanism of action of the vaccine	Доклинические исследования Preclinical studies	Результаты Results	Ссылки на исследования References to research
Osp C	Антитело-опосредованное действие, внутри хозяина Antibody-mediated action, inside the host	На мышах On mice	Новые вакцины на основе химеротопов от разных типов OspC показали свою иммуногенность и широкое протективное действие New vaccines based on chimerotopes from different types of OspC have shown their immunogenicity and broad protective effect	[28–31]
Osp B	Антитело-опосредованное действие, выработка бактерицидных антител Antibody-mediated action, production of bactericidal antibodies	На мышах On mice	Выраженная выработка антител с протективной активностью Pronounced production of antibodies with protective activity	[28,32]
OspD	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител без протективной активности Pronounced production of antibodies without protective activity	[28]
BmpA (P39)	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Протективная активность не наблюдалась Protective activity was not observed	[33]
OspE	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител без протективной активности. Снижение количества спирохет в клещах на 75% по сравнению с контролем Pronounced production of antibodies without protective activity. Reduction of the number of spirochaetes in ticks by 75% compared to the control	[34]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Антиген Antigen	Механизм действия вакцины Mechanism of action of the vaccine	Доклинические исследования Preclinical studies	Результаты Results	Ссылки на исследования References to research
CspZ (VLP-CspZ, CspZ-YA)	Антитело-опосредованное действие, устранено связывание фактора H комплемента Antibody-mediated action, complement factor H binding eliminated	На мышах On mice	Выраженная выработка антител, обладающих бактерицидной активностью. При иммунизации VLP-CspZ наблюдалась защита от развития инфекции у 6 из 6 мышей. Иммунизация CspZ-YA защищала мышей от заражения несколькими генотипами спирохет, полученных при присасывании клещей Pronounced production of antibodies with bactericidal activity. When VLP-CspZ was immunized, protection against infection was observed in 6 out of 6 mice. Immunization with CspZ-YA protected mice from infection with several genotypes of spirochaetes obtained by ticks bite	[35,36]
VlsE	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител. Если два неизменяемых домена VlsE экспрессируются на поверхности спирохеты, то могут вызывать защитный иммунный ответ. С-концевой неизменяемый домен VlsE не может служить мишенью для защитного иммунного действия Pronounced production of antibodies. If two immutable VlsE domains are expressed on the surface of the spirochete, they can cause a protective immune response. The C-terminal immutable domain of VlsE cannot serve as a target for protective immune action	[37]
BBK32 (P35), P37	Антитело-опосредованное действие, в организме клеща Antibody-mediated action, in tick	На мышах On mice	Мыши, которым вводили сыворотки с антителами к антигенам P35 и P37, были защищены от заражения <i>B. burgdorferi</i> s.s. (10^2 копий/мл), а также обеспечивали защиту через 24 часа после заражения спирохетами. Вакцина на основе BBK32 (P35) показала эффективность в комбинации с DbpA и OspC Mice injected with sera with antibodies to the P35 and P37 antigens were protected from infection with <i>B. burgdorferi</i> s.s (10^2 copies/ml), and also provided protection 24 hours after infection with spirochetes. The BBK32 (P35)-based vaccine has shown efficacy in combination with DbpA and OspC	[38-40]
BBA52	Антитело-опосредованное действие, в организме клеща Antibody-mediated action, in tick	На мышах On mice	Антитела к BBA52 не обладали бактерицидной активностью <i>in vitro</i> . Вакцинированные мыши были менее восприимчивы к заражению возбудителем ЛБ. Пассивный перенос клещам антител к BBA52 полностью блокировал передачу <i>B. burgdorferi</i> s.s. от питающихся клещей naïвным мышам Antibodies to BBA52 did not have bactericidal activity <i>in vitro</i> . Vaccinated mice were less susceptible to infection with the pathogen LB. Passive transfer of antibodies to BBA52 to ticks completely blocked the transmission of <i>B. burgdorferi</i> s.s. from feeding ticks to naïve mice	[41]
BB0405	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	<i>B. burgdorferi</i> s.s. в организме мышей, иммунизированных антигеном BB0405, либо не обнаруживались, либо концентрация боррелий была значительно ниже, чем у мышей в группе контроля. В другом исследовании вакцина на основе рекомбинантного белка BB0405 (или неиммуногенной ДНК BB0405), не обеспечила перекрестную защиту от <i>B. afzelii</i> , что, скорее всего, связано с пониженной регуляцией этого белка у <i>B. afzelii</i> в организме млекопитающего-хозяина <i>B. burgdorferi</i> s.s. in the body of mice immunized with the BB0405 antigen, either were not detected, or the concentration of borrelia was significantly lower than in mice in the control group. In another	[42,43]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Антиген Antigen	Механизм действия вакцины Mechanism of action of the vaccine	Доклинические исследования Preclinical studies	Результаты Results	Ссылки на исследования References to research
			study, a vaccine based on the recombinant BB0405 protein (or non-immunogenic BB0405 DNA) did not provide cross-protection against <i>B. afzelii</i> , which is most likely due to the downregulation of this protein in <i>B. afzelii</i> in the mammalian host	
BBI39, BBI36	Антитело-опосредованное действие, в организме клеща Antibody-mediated action, in tick	На мышах On mice	Иммунизация грызунов белком BBI39, BBI36 или их комбинацией препятствовала приобретению возбудителя переносчиком, передаче его от клещей хозяину и возникновению заболевания Immunization of rodents with protein BBI39, BBI36 or a combination thereof prevented the acquisition of the pathogen by the carrier, its transmission from ticks to the host and the occurrence of the disease	[44]
P66 (Oms66)	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Четыре из шести мышей были защищены от инфекции, вызванной адаптированной к хозяину <i>B. burgdorferi</i> s.s. (штамм B31) после иммунизации нативным антигеном Oms66 Four out of six mice were protected from infection caused by the host-adapted <i>B. burgdorferi</i> s.s. (strain B31) after immunization with the native Oms66 antigen	[45]
BB0172	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Только мыши, иммунизированные пептидом B белка BB0172, были защищены от заражения <i>B. burgdorferi</i> s.s. Сыворотка мышей, иммунизированных ТTHc:PepB, обладала боррелицидным действием. После заражения клещами количество боррелий у вакцинированных мышей значительно снижалось (более чем на 70%) по сравнению с группами контроля Only mice immunized with BB0172 protein peptide B were protected from infection with <i>B. burgdorferi</i> s.s. Serum of mice immunized with TTHc:PepB, had a borrellicidal effect. After infection with ticks, the number of borrelia in vaccinated mice decreased significantly (by more than 70%) compared to control groups	[46,47]
DbpA	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Защитное действие наблюдалось при инъекционном заражении мышей внутрикожно, но не при заражении мышей через трансмиссивный механизм передачи (через присасывание клещей) A protective effect was observed in infectious infection of mice intradermally, but not in infection of mice through transmission mechanism (through the bite of ticks)	[48,49]
RevA	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител без протективной активности Pronounced production of antibodies without protective activity	[50]
BBA 64	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител без протективной активности Pronounced production of antibodies without protective activity	[51]

Вакцины первого поколения

Первыми вакцинами для профилактики боррелиоза, разработанными в 1990 гг. и дошедшиими до стадии клинических испытаний на людях, стали вакцины, содержащие белок OspA: ImuLyme (Pasteur Merieux Connaught) и LYMErix (SmithKline Beecham).

ImuLyme

Безопасность и иммуногенность вакцины ImuLyme была оценена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании на 36 взрослых-добровольцах. Оба варианта исследуемой вакцины – адсорбированная

Таблица 2. OspA-вакцины против Лайм-боррелиоза, дошедшие до клинических испытаний
Table 2. OspA vaccines against Lyme borreliosis that have entered clinical trials

Вакцина Vaccine	Состав вакцины Composition of the vaccine	Фаза ис- следова- ния Research phase	Исследу- емое на- селение Study population	Схема введения Intro- duction scheme	Страна прове- дения иссле- дований Country of re- search	Эффективность Effectiveness	Этап раз- работки Develop- ment stage	Ссылки на ис- следо- вания Refer- ences to re- search
Монова- лентная ре- комбинант- ная OspA вакцина (ImuLyme) Monovalent Recombi- nant OspA vaccine (ImuLyme)	30 мкг очищенного полнораз- мерного рекомби- нантного липопроте- ина OspA 30 mcg purified full-size recombinant lipoprotein OspA	III	10305 взрослых, прожива- ющих в эн- демичных зонах США 10305 adults living in endemic areas of the USA	0-1-12 мес 0-1-12 months	США USA	Эффективность 68% в первый год и 92% во второй год среди полу- чивших третью дозу Efficacy 68% in the first year and 92% in the second year among those who received the third dose	Исследо- вания оста- новлены Research stopped	[52-54]
Монова- лентная ре- комбинант- ная OspA вакцина (LYMErix) Monovalent recombinant OspA vaccine (LYMErix)	30 мкг очищенного липиди- рованного полнораз- мерного ре- комбинантного OspA, адсорбированного на гидрок- сида алю- миния 30 mcg of purified limited full-size recombinant OspA adsorbed on aluminum hydroxide	IV (прекра- щена до за- вершения) (terminated before completion)	10936 взрослых, прожива- ющих в эн- демичных зонах США 10936 adults living in endemic areas of USA	0-1-12 (бу- стерь 24-36) мес 0-1-12 (booster 24- 36) months	США USA	В первый год эффективность вакцины состави- ла 49%, во второй год после третьей инъекции – 76% In the first year, the effectiveness of the vaccine was 49%, in the second year after the third injec- tion – 76%	Вакцина была снята с рынка. Ис- следования остановле- ны The vaccine has been withdrawn from the market. Research stopped	[55-60]
Мульти- валентная OspA вак- цина (Baxter Bioscience) Multivalent OspA vaccine (Baxter Bioscience)	30, 60 или 90 мкг трех липиди- рованных рекомби- нантных антигенов OspA (се- ротипы 1, 2, 3, 4, 5, 6), с адьюван- том или без адьюванта 30, 60 or 90 mcg of three lipidized recombinant OspA antigens (serotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6), with or without adjuvant	I/II	300 серо- негативных взрослых (2013), 350 серо- негативных или серо- позитивных взрослых (2014), про- живающих в эндемич- ных районах Германии и Австрии 300 seronegative adults (2013), 350 seronegative or seropositive adults (2014) living in endemic areas of Germany and Austria	0-1 (бустерь 6, или 9, или 12) мес 0-1 (booster 6, or 9, or 12) months	Герма- ния и Ав- стрия Germany and Austria	Вакцина индуци- ровала антитела против всех шести серотипов OspA. Вакцина, состо- ящая из 30 мкг OspA с адьюван- том, имела наи- лучший профиль переносимости. Вакцина иммуно- генна у лиц, ранее инфицированных <i>B. burgdorferi</i> s.l. The vaccine induced antibodies against all six OspA serotypes. The vaccine, consisting of 30 micrograms of OspA with an adjuvant, had the best tolerance profile. The vaccine is immunogenic in individuals previously infected with <i>B. burgdorferi</i> s.l.	Разработка вакцины была оста- новлена Vaccine development has been halted	[61-62]

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Вакцина Vaccine	Состав вакцины Composition of the vaccine	Фаза ис- следова- ния Research phase	Исследу- емое на- селение Study population	Схема введения Intro- duction scheme	Страна прове- дения иссле- дований Country of re- search	Эффективность Effectiveness	Этап раз- работки Develop- ment stage	Ссылки на ис- следо- вания Refer- ences to re- search
Мульти- валентная OspA вакци- на (VLA15) Multivalent OspA vaccine (VLA 15)	Три липи- дированных рекомби- нантных антигена OspA (се- ротипы 1, 2, 3, 4, 5, 6), с адjuван- том или без адjuванта, различные дозировки Three Limited Recombinant Ospc Antigens (serotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6), with or without adjuvant, different dosages	III	I фаза: 179 взрослых 18-40 лет. Для III фазы плани- руется набор 6400 участников старше 5 лет, про- живающих на энде- мичных терриори- ях Европы и Северной Америки Phase I: 179 adults 18-40 years old. For Phase III, it is planned to recruit 6,400 participants over 5 years old, living in endemic territories of Europe and North America	I фаза: 0-29-57 дней Phase I: 0-29-57 days	I фаза: Бельгия и США Phase I: Belgium and the USA	I фаза: Вакцина безопасна и им- муногенна для всех серотипов OspA. В группах с более высокими дозами адjuванта иммунный ответ был выше Phase I: The vaccine is safe and immunogenic for all OspA serotypes. In groups with higher doses of adjuvant, the immune response was higher	Опубли- кованы результаты I фазы, доступны частичные результаты II фазы без публикации. Идет набор испытуемых для III фазы. Завершение ожидается к 2025 г. The results of phase I have been published, partial results of phase II are available without publication. There is a set of subjects for phase III. Completion is expected by 2025	[63-69]

на гидроксида алюминия и неадсорбированная – индуцировали выработку высоких титров антител, которые подавляли рост *B.burgdorferi* s.s. *in vitro*. Вакцина хорошо переносилась и имела приемлемый профиль нежелательных явлений [52].

Эффективность моновалентной OspA вакцины, содержащей 30 мкг антигена, была исследована в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях на 1634 взрослых-добровольцах в штате Нью-Йорк и 10305 взрослых в эндемичных по ЛБ зонах США. В Нью-Йоркском исследовании эффективность вакцины среди взрослых до 60 лет в первый год вакцинации составила 40%, во второй год – 37% [53]. В эндемичных регионах США эффективность вакцины среди трижды привитых 3745 человек достигла 68% в первый год вакцинации и 92% – во второй. В группе вакцинированных добровольцев наблюдалась более высокая частота по сравнению с контрольной группой (плацебо) легких местных и системных реакций в течение семи дней после прививки. Это исследование не только доказало эффективность вакцины, но и выявило необходимость введения бустерных доз [54].

LYMErix

LYMErix стала в мире первой и единственной вакциной против боррелиоза, которая была одобрена в США в 1998 г., но в 2002 г. – отозвана (см. далее). На первой фазе клинических испытаний с участием 300 серонегативных добровольцев изучались три возможных состава вакцины. Все варианты были безопасны и иммуногенны, но липидированный на гидроксида алюминия белок OspA индуцировал наивысший титр антител anti-OspA IgG, которые дольше всех сохранялись в крови реципиентов [56]. С участием ранее переболевших ЛБ 30 добровольцев изучалась безопасность и иммуногенность LYMErix при различных дозировках. У 93% добровольцев был отмечен высокий уровень антител к OspA. У 21 пациента наблюдались транзиторные системные побочные эффекты, большинство из которых (81%) характеризовались как легкие, а также у трех человек проявилась мигрирующая легкая артритальная, которая продолжалась в течение 24 часов [55].

Результаты дальнейших рандомизированных исследований безопасности и иммуногенности различных схем вакцинации с участием 800 и 956 добровольцев

были опубликованы в 1999 г. и 2000 г. соответственно. При схемах вакцинации 0–1–6, 0–1–12, 0–1–2–12 месяцев после третьей прививки более 90% всех добровольцев имели титры ≥ 1400 Ед/мл, которые, как предполагалось, должны обеспечить защиту в течение одного эпидемического сезона активности клещей [58,59].

Рандомизированное двойное слепое исследование третьей фазы клинических испытаний проводилось в США с участием 10 936 добровольцев по схеме 0–1–12 месяцев. В первый год эффективность вакцины составила 49%, во второй год после третьей инъекции – 76%. Эффективность вакцины в профилактике бессимптомной (инаппаратной) инфекции составила 83% в первый год и 100% во второй год. Введение вакцины сопровождалось легкими или умеренными местными или системными реакциями, длившимися в среднем три дня [57].

Различия в эффективности ImuLyme и LYMErix могут быть обусловлены их составами. Более низкая эффективность LYMErix по сравнению с ImuLyme может быть объяснена использованием химически липидированного белка, в то время как OspA вакцины ImuLyme был очищен как липопротеин [70].

При изучении эффективности ревакцинации LYMErix 318 человек получили хотя бы одну бустерную дозу вакцины через 12 или 24 месяца после третьей прививки. Более 96% добровольцев имели титры антител >1400 Ед/мл и 100% – 400 Ед/мл (минимальный протективный уровень) через 1 месяц после введения бустерной дозы [60].

В дальнейшем было проведено несколько клинических испытаний с участием детей различных возрастных групп [71,72], самое крупное из которых включало 4090 участников в возрасте от 4 до 18 лет. Профиль безопасности включал легкие или умеренные местные реакции и гриппоподобные симптомы. Вакцина вызывала более высокий иммунный ответ у детей, чем у взрослых [73].

В мае 1998 г. было проведено открытое заседание, организованное FDA, на котором обсуждалась вакцина LYMErix. Представители компании представили обзор исследования, включая его дизайн, данные по эффективности и безопасности. Также впервые были представлены данные, что попадание *B. burgdorferi* s.s. в полость сустава может вызывать аутоиммунный артрит у генетически восприимчивых лиц вследствие молекулярной мимикрии между доминирующим эпитопом Т-клеток в белке OspA *B. burgdorferi* s.s. и антигеном 1, связанным с функцией лейкоцитов (LFA-1) в воспалительном окружении сустава. Хотя было подтверждено, что естественная инфекция, а не вакцинация OspA, может играть роль в устойчивом к лечению Лайм-артрите у очень небольшого процента генетически предрасположенных лиц [74], предположение о возможной перекрестной реактивности между человеческим интегрином и OspA

вызывало озабоченность. Эксперты пришли к заключению, что данные III фазы клинического исследования не показали существенных различий в безопасности среди лиц, получивших вакцину и плацебо [75].

LYMErix имела ряд очевидных ограничений. Эффективность вакцины была недостаточно высокой, т.к. для достижения полной защиты требовались три дозы вакцины, вводимые по схеме 0–1–12 месяцев [57]. Кроме того, вакцина была эффективна только против преобладающего североамериканского геноварианта *B. burgdorferi* s.s. и, возможно, не обеспечивала защиту от европейских подвидов *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. bavariensis* [76]. Наконец, неопределенность в отношении продолжительности иммунитета обуславливала необходимость ревакцинации не реже одного раза в год [60].

Несмотря на ограничения, вакцина LYMErix была одобрена к использованию в 1998 году. Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) рекомендовал вакцину для лиц от 15 до 70 лет, проживающих в эндемичных районах, имеющих высокий риск контакта с клещом. ACIP не рекомендовал вакцинацию против ЛБ пациентам в неэндемичных районах, а также лицам с низким риском контакта с клещом или в возрастных группах младше 15 лет и старше 70 лет [77].

Поступление вакцины на рынок вызвало в СМИ (средствах массовой информации) всплеск интереса, что способствовало первоначальному взлету продаж. Однако уже через год после получения лицензии стали появляться сообщения о побочных реакциях, возникающих после вакцинации. Преобладали жалобы на поражение опорно-двигательного аппарата, такое как артрит. СМИ широко освещали жалобы, что вызвало беспокойство по поводу безопасности вакцины. 14 декабря 1999 г. был подан коллективный иск против производителя LYMErix (SmithKlineBeecham), от 121 человека, которые утверждали, что у них возникли побочные реакции на лицензионную вакцину против ЛБ [78].

Несмотря на беспокойство, была инициирована IV фаза испытаний, которая должна была включать 25 000 участников в опытной группе и 75 000 в контрольной и отслеживать состояние здоровья участников в течение 4 лет. Через два года после запуска IV фазы было набрано только 10% от ожидаемого набора добровольцев, среди которых не было отмечено более высокой частоты побочных реакций по сравнению с лицами из контрольной группы, получавшими инъекции плацебо [78].

Хотя причинно-следственную связь между вакциной LYMErix и аутоиммунными реакциями у генетически предрасположенных лиц трудно было доказать, в одном из исследований сообщалось о четырех пациентах мужского пола с генотипом

DR4+, у которых после введения вакцины развился аутоиммунный артрит [79].

Анализ данных о нежелательных явлениях, собранных CDC с декабря 1998 г. по июль 2000 г., показал, что среди 1,4 млн введенных доз вакцины, было зарегистрировано 905 нежелательных явлений. 102 из них были обозначены как артрит, артроз или ревматоидный артрит, и 12 – как паралич лица. Заболеваемость артритом у пациентов, получавших вакцину против ЛБ, происходила с той же частотой, что и у невакцинированных лиц. Кроме того, данные не показали временного всплеска заболеваемости артритом после введения второй и третьей дозы вакцины, ожидаемого для иммуноопосредованной реакции. FDA не обнаружил никаких признаков того, что зарегистрированные нежелательные явления были связаны с введением вакцины [80].

К этому времени продажи вакцины значительно упали. В 2002 г. производитель добровольно вывел вакцину с рынка.

Недостатком вакцин на основе OspA является короткий период циркуляции в крови защитных антител. Так как OspA продуцируется только в клещах, антитела действуют на *B. burgdorferi* s.l. до передачи млекопитающему и не действуют на боррелий, уже попавших в организм вакцинированного человека. Важно постоянно поддерживать высокий уровень антител на уровне, превышающем определенный порог, что обуславливает необходимость многократного введения бустерных доз [81].

Однако это не отменяет протективного действия OspA-вакцины, особенно если для ее создания объединить белок OspA с антигеном, который индуцирует клетки памяти. Сочетание OspA и химеротопа на основе OspC было использовано в дальнейшем для создания вакцины против боррелиоза для собак [82].

Вакцины нового поколения

Стратегия разработки новых вакцин на основе белка OspA включает поиск мультивалентных комбинаций, содержащих различные серотипы OspA и направленных на защиту от всех геновидов боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l.

Фармацевтическая компания Sanofi разрабатывала рекомбинантную шестикомпонентную OspA-вакцину с ферритиновыми наночастицами (серотипы OspA 1, 2, 3, 4, 5 и 7). Вакцина была протестирована на нечеловекообразных приматах (макаки-резус) с использованием адьюванта и, несмотря на короткий период сохранения антител в течение 6 месяцев, привела к росту титра антител к шести серотипам в 11–200 раз выше, чем в группе сравниваемой вакцины (вакцина для собак Recombitek™). Вакцина стимулировала защитный иммунитет как от *B. burgdorferi* s.s., так и от *B. afzelii* при моделировании клещевой инфекции на мышах [83].

Компания Baxter Bioscience разработала мультивалентную вакцину OspA, состоящую из трех

рекомбинантных антигенов OspA, каждый из которых содержит протективные эпитопы двух различных серотипов OspA: 1 и 2 (*B. burgdorferi* s.s. и *B. afzelii*), 5 и 3 (*B. garinii*) и 6 и 4 (*B. garinii* и *B. bavariensis*). В двойном слепом рандомизированном исследовании I/II фазы клинического исследования с участием 300 здоровых взрослых людей, серонегативных по инфекции, вызываемой *B. burgdorferi* s.l., было показано, что вакцина хорошо переносится и вызывает сильный антителный ответ против всех основных геновидов боррелий после трех прививок [61]. Дальнейшие I/II фазы клинического исследования показали хорошую переносимость и иммуногенность новой мультивалентной вакцины OspA у лиц, ранее инфицированных боррелиями комплекса *B. burgdorferi* s.l., однако разработка вакцины не была продолжена [62].

VLA15

В настоящий момент исследуется OspA-вакцина – VLA15, совместной разработки компаний Pfizer и Valneva. Она состоит из трех рекомбинантных белков, каждый из которых содержит С-концевые участки двух серотипов OspA, связанные с гетеродимером. Таким образом, вакцина направлена на шесть наиболее распространенных серотипов OspA для профилактики заражения патогенными *Borrelia* spp., распространенными в Европе и Северной Америке [63,64].

Результаты I фазы клинических исследований с участием здоровых добровольцев в возрасте 18–40 лет показали, что вакцина безопасна и иммуногенна. При использовании адьювантовых и неадьювантовых препаратов наблюдался сходный профиль безопасности и переносимости. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений были легкими или умеренными. VLA15 индуцировала антитела против всех серотипов OspA, причем у привитых вакциной с более высокими дозами адьюванта иммунный ответ был выше [65].

Рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование в рамках II фазы клинических исследований состояло из двух этапов и было проведено с 2018 г. по 2020 г. с участием 452 добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет, которые получили 135 мкг, 180 мкг антигена вакцины или плацебо на 1-й, 29-й и 57-й дни [66]. Дополнительно были исследованы альтернативные схемы введения вакцины [67]. Результаты исследований доступны на сайте clinicaltrials.gov, однако не были опубликованы.

Частичные результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы клинических испытаний с участием 625 взрослых и детей старше 5 лет также доступны на сайте clinicaltrial.gov. Исследование планируется к завершению в январе 2026 г. [68].

В настоящее время идет набор участников для III фазы клинического исследования вакцины VLA15. К 2025 г. планируется набрать 6400 добровольцев

старше 5 лет, проживающих в эндемичных районах. Участники получат три дозы вакцины по схеме 0, 2 и 5–9 месяцев, а затем ревакцинацию через 12 месяцев [69].

Вакцины на основе внешнего поверхностного белка OspC

OspC – это поверхностный липопротеин, вырабатываемый боррелиями в организме млекопитающих на ранней стадии инфекции. Выработка антител против OspC при естественной инфекции или иммунизации в значительной степени специфична для типа OspC, что указывает на локализацию иммунодоминантных эпитопов в вариабельных доменах белка [84,85].

Филогенетический анализ выявил, что потребуется около 34 антигенных доменов для создания вакцины на основе OspC, обладающей широким спектром действия [21].

В ранних разработках мультивалентных вакцин были синтезированы на основе линейных эпитопов от разных типов OspC химеритопы – высокоиммуногенные тетра- и октавалентные химерные белки [86–88].

В 2020 г. в журнале *Vaccine* были опубликованы результаты разработки трех химеритопных белков: Chv1, Chv2 и Chv3, обладающих одинаковым набором из 18 линейных эпитопов, полученных от 9 типов OspC, но различающихся расположением эпитопов, наличием или отсутствием связующих звеньев. Было показано, что белки Chv индуцируют образование IgG против широкого спектра белков OspC, вырабатываемых североамериканским (*B. burgdorferi* s.s.) и европейскими (*B. afzelii*, *B. garinii* и *B. bavariensis*) геновидами боррелий. Вакцинальные антитела были способны связываться с мишениями, представленными на клеточной поверхности спирохет, а также проявлять комплемент-зависимую антитело-опосредованную выработку Т-киллеров [31].

Учитывая способность химерных вакцин на основе OspC индуцировать широкий спектр иммунного ответа, они могут стать наиболее перспективными против ЛБ человека.

Другие типы вакцин

Живая аттенуированная мутантная вакцина против *B. burgdorferi* s.s. и *B. garinii* у мышей может вызывать частичный или полный защитный ответ на антигены, продуцируемые бактериями как

на ранних стадиях инфицирования млекопитающих, так и в клещах. Эта вакцина может быть использована для экспериментов по идентификации протективных антигенов, продуцируемых бактериями и распознаваемых иммунной системой мыши *in vivo*. Такой подход в дальнейшем применим при разработке рекомбинантных вакцин. Кроме того, мутанты могут быть использованы для создания вакцин, нацеленных на резервуар инфекции [89].

Было доказано протективное действие нескольких вакцин-кандидатов на основе ДНК, кодирующих OspA [90,91] или OspC [92]. ДНК-вакцина с использованием новой методики татуирования (англ. DNA tattoo vaccination) полностью защищала мышей от заражения *B. afzelii* в рамках быстрого протокола вакцинации и вызывала выраженный гуморальный иммунитет [93].

В недавнем исследовании была описана новая синтетическая ДНК-вакцина pLD1, нацеленная на OspA. Иммунизация мышей и морских свинок вызывала надежный и стойкий гуморальный и клеточный иммунные ответы, обеспечивающие полную защиту от *B. burgdorferi* s.s. [94].

Заключение

Сохраняющаяся заболеваемость ЛБ, специфичный иммунный ответ, а также возможность заболеть боррелиозом более одного раза после присасывания клеща, обуславливают необходимость разработки вакцины.

Вакцины первого поколения, доступные для людей только в 1990 гг., значительно снижали риск заболевания ЛБ у вакцинированных лиц, проживающих в эндемичных районах.

Важным этапом в создании вакцин против ЛБ стал переход от разработки моновалентных вакцин на основе одного типа поверхностного белка к разработке мультивалентных их комбинаций, обеспечивающих защиту против разных геновидов боррелий.

Несмотря на то, что в настоящий момент вакцина VLA15 на основе нескольких типов OspA находится на III фазе клинических испытаний, доступной на рынке вакцины против ЛБ все еще нет.

Новые генетические стратегии разработки вакцин, выявление новых иммуногенов, разработка вакцин, направленных на разные звенья цикла передачи инфекции вселяют надежду на появление в ближайшее время вакцин против ЛБ.

Литература/References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023 368 с. /O sostoyaniu sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka. 2023:368 (In Russ.).
- Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):1–19. doi:10.1038/nrdp.2016.90
- Mukhacheva TA, Kovalev SY. *Borrelia spirochetes in Russia: Genospecies differentiation by real-time PCR. Ticks and Tick-borne Diseases*. 2014;5(6):722–6. doi:10.1016/j.ttbdis.2014.05.016
- Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(8):2017–24. doi:10.3201/eid2708.204763
- Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, et al. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis & Rheumatism*. 1977;20(1):7–17. doi:10.1002/art.1780200102
- Steere AC. Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(9):586–96. doi:10.1056/NEJM19890831210906
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme Disease—a Tick-Borne Spirochosis? *Science*. 1982;216(4552):1317–19. doi:10.1126/science.7043737

8. Åsbrink E, Hovmark A. Classification, geographic variations, and epidemiology of Lyme borreliosis. *Clinics in Dermatology*. 1993;11(3):353–7. doi:10.1016/0738-081X(93)90089-U
9. Лобзин Ю. В. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: Методические рекомендации для врачей. СПб.: ФГУ «НИИДИ ФМБА», 2010 г./Lobzin YV, editor. *Iksodovye kleschchevoye borreliozu u detej i vzroslykh: Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej*. Saint Petersburg: FGU «НИИДИ ФМБА»; 2010. (In Russ).
10. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, et al. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *British Medical Journal*. 2020;369:m1041. doi:10.1136/bmj.m1041
11. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Tick Bite Study Group. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):79–84. doi:10.1056/NEJM200107123450201
12. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H, et al. A single dose of doxycycline after an *Ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial. *Journal of Infection*. 2021;82(1):98–104. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.032
13. O’Bier NS, Hatke AL, Camire AC, et al. Human and Veterinary Vaccines for Lyme Disease. *Current Issues in Molecular Biology*. 2021;42:191–222. doi:10.21775/cimb.042.191
14. de Silva AM, Fikrig E. Arthropod- and host-specific gene expression by *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(3):377–9. doi:10.1172/JCI119169
15. Grimm D, Tilly K, Byram R, et al. Outer-surface protein C of the Lyme disease spirochete: A protein induced in ticks for infection of mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(9):3142–7. doi:10.1073/pnas.0306845101
16. Wilske B, Busch B, Fingerle V, et al. Immunological and molecular variability of OspA and OspC. Implications for *Borrelia* vaccine development. *Infection*. 1996;24(2):208–12. doi:10.1007/BF01713341
17. Wilske B, Jauris-Heijne S, Lobentanz R, et al. Phenotypic analysis of outer surface protein C (OspC) of *Borrelia burgdorferi* sensu lato by monoclonal antibodies: relationship to genospecies and OspA serotype. *Journal of Clinical Microbiology*. 1995;33(1):103–9. doi:10.1128/jcm.33.1.103-109.1995
18. Lin T, Oliver JR, Jr, Gao L. Genetic diversity of the outer surface protein C gene of southern *Borrelia* isolates and its possible epidemiological, clinical, and pathogenetic implications. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(7):2572–83. doi:10.1128/JCM.40.7.2572-2583.2002
19. Seinstos G, Dykhuizen DE, Dattwyler RJ, et al. Four Clones of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto cause invasive infection in humans. *Infection and Immunity*. 1999;67(7):3518–24. doi:10.1128/IAI.67.7.3518-3524.1999
20. Wang IN, Dykhuizen DE, Qiu W, et al. Genetic diversity of OspC in a local population of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. *Genetics*. 1999;151(1):15–30. doi:10.1093/genetics/151.1.15
21. Earnhart CG, Marconi RT. OspC phylogenetic analyses support the feasibility of a broadly protective polyvalent chimeric Lyme Disease vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007;14(5):628–34. doi:10.1128/CVI.00409-06
22. de Taeye SW, Kreuk L, van Dam AP, et al. Complement evasion by *Borrelia burgdorferi*: it takes three to tango. *Trends in Parasitology*. 2013;29(3):119–28. doi:10.1016/j.pt.2012.12.001
23. Kraiczy P, Stevenson B. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: Structure, function and regulation of gene expression. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2013;4(1):26–34. doi:10.1016/j.ttbdis.2012.10.039
24. Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, et al. Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell*. 1997;89(2):275–85. doi:10.1016/S0092-8674(00)80206-8
25. Richer LM, Brissone D, Melo R, et al. Reservoir Targeted Vaccine Against *Borrelia burgdorferi*: A New Strategy to Prevent Lyme Disease Transmission. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(12):1972–80. doi:10.1093/infdis/jiu005
26. Stafford KC 3rd, Williams SC, van Oosterwijk JG, et al. Field evaluation of a novel oral reservoir-targeted vaccine against *Borrelia burgdorferi* utilizing an inactivated whole-cell bacterial antigen expression vehicle. *Experimental & Applied Acarology*. 2020;80(2):257–68. doi:10.1007/s10493-019-00458-1
27. Tsao JI, Wootton JT, Bunikis J, et al. An ecological approach to preventing human infection: Vaccinating wild mouse reservoirs intervenes in the Lyme disease cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(52):18159–64. doi:10.1073/pnas.0405731102
28. Probert WS, LeFebvre RB. Protection of C3H/HeN mice from challenge with *Borrelia burgdorferi* through active immunization with OspA, OspB, or OspC, but not with OspD or the 83-kilodalton antigen. *Infection and Immunity*. 1994;62(5):1920–26. doi:10.1128/iai.62.5.1920-1926.1994
29. Probert WS, Crawford M, Cadiz RB, et al. Immunization with outer surface protein (Osp) A, but not OspC, provides cross-protection of mice challenged with North American isolates of *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(2):400–5. doi:10.1093/infdis/175.2.400
30. Gilmore RD, Bacon RM, Carpio AM, et al. Inability of outer-surface protein C (OspC)-primed mice to elicit a protective anamnestic immune response to a tick-transmitted challenge of *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Medical Microbiology*. 2003;52(Pt 7):551–6. doi:10.1099/jmm.0.05068-0
31. Izac JR, O’Bier NS, Oliver LD, et al. Development and optimization of CS3 chimeropeptides as vaccines for Lyme disease. *Vaccine*. 2020;38(8):1915–24. doi:10.1016/j.vaccine.2020.01.027
32. Telford SR, Fikrig E, Barthold SW, et al. Protection against antigenically variable *Borrelia burgdorferi* conferred by recombinant vaccines. *Journal of Experimental Medicine*. 1993;178(2):755–8. doi:10.1084/jem.178.2.755
33. Gilmore RD, Kappel KJ, Dolan MC, et al. Outer surface protein C (OspC), but not P39, is a protective immunogen against a tick-transmitted *Borrelia burgdorferi* challenge: evidence for a conformational protective epitope in OspC. *Infection and Immunity*. 1996;64(6):2234–9. doi:10.1128/iai.64.6.2234-2239.1996
34. Nguyen TP, Lam TT, Barthold SW, et al. Partial destruction of *Borrelia burgdorferi* within ticks that engorged on OspE- or OspF-immunized mice. *Infection and Immunity*. 1994;62(5):2079–84. doi:10.1128/iai.62.5.2079-2084.1994
35. Marcinkiewicz AL, Lieknina I, Kotelovica S, et al. Eliminating Factor H-Binding Activity of *Borrelia burgdorferi* CspZ Combined with Virus-Like Particle Conjugation Enhances Its Efficacy as a Lyme Disease Vaccine. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:181. doi:10.3389/fimmu.2018.00181
36. Marcinkiewicz AL, Lieknina I, Yang X, et al. The Factor H-Binding Site of CspZ as a Protective Target against Multistrain, Tick-Transmitted Lyme Disease. *Infection and Immunity*. 2020;88(5):e00956-19. doi:10.1128/IAI.00956-19
37. Liang FT, Jacobs MB, Philipp MT. C-Terminal Invariable Domain of VlsE May Not Serve as Target for Protective Immune Response against *Borrelia burgdorferi*. *Infection and Immunity*. 2001;69(3):1337–43. doi:10.1128/IAI.69.3.1337-1343.2001
38. Fikrig E, Barthold SW, Sun W, et al. *Borrelia burgdorferi* P35 and P37 Proteins, Expressed In Vivo, Elicit Protective Immunity. *Immunity*. 1997;6(5):531–9. doi:10.1016/S1074-7613(00)80341-6
39. Fikrig E, Feng W, Barthold SW, et al. Arthropod- and Host-Specific *Borrelia burgdorferi* bbk32 Expression and the Inhibition of Spirochete Transmission 1. *The Journal of Immunology*. 2000;164(10):5344–51. doi:10.4049/jimmunol.164.10.5344
40. Brown EL, Kim JH, Reisenbichler ES, et al. Multicomponent Lyme vaccine: Three is not a crowd. *Vaccine*. 2005;23(28):3687–96. doi:10.1016/j.vaccine.2005.02.006
41. Kumar M, Kaur S, Kariu T, et al. *Borrelia burgdorferi* BBA52 is a potential target for transmission blocking Lyme disease vaccine. *Vaccine*. 2011;29(48):9012–19. doi:10.1016/j.vaccine.2011.09.035
42. Kung F, Kaur S, Smith AA, et al. A *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;213(11):1786–95. doi:10.1093/infdis/jiw103
43. Klouwens MJ, Tretykova JJ, Ersöz JI, et al. Investigating BB0405 as a novel *Borrelia afzelii* vaccination candidate in Lyme borreliosis. *Scientific Reports*. 2021;11:4775. doi:10.1038/s41598-021-84130-y
44. Singh P, Verma D, Backstedt BT, et al. *Borrelia burgdorferi* BB139 Paralogs, Targets of Protective Immunity, Reduce Pathogen Persistence Either in Hosts or in the Vector. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(6):1000–9. doi:10.1093/infdis/jix036
45. Exner MM, Wu X, Blanco DR, et al. Protection Elicited by Native Outer Membrane Protein Oms66 (p66) against Host-Adapted *Borrelia burgdorferi*: Conformational Nature of Bactericidal Epitopes. *Infection and Immunity*. 2000;68(5):2647–654. doi:10.1128/IAI.68.5.2647-2654.2000
46. Small CM, Ajithdoss DK, Rodrigues Hoffmann A, et al. Immunization with a *Borrelia burgdorferi* BB0172-Derived Peptide Protects Mice against Lyme Disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e88245. doi:10.1371/journal.pone.0088245
47. Hassan WS, Giarettta PN, Rech R, et al. Enhanced protective efficacy of *Borrelia burgdorferi* BB0172 derived-peptide based vaccine to control Lyme disease. *Vaccine*. 2019;37(37):5596–6. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.092
48. Hansson MS, Cassatt DR, Guo BP, et al. Active and Passive Immunity against *Borrelia burgdorferi* Decorin Binding Protein A (DbpA) Protects against Infection. *Infection and Immunity*. 1998;66(5):2143–53. doi:10.1128/IAI.66.5.2143-2153.1998
49. Hagman KE, Yang X, Wikel SK, et al. Decorin-Binding Protein A (DbpA) of *Borrelia burgdorferi* Is Not Protective When Immunized Mice Are Challenged via Tick Infestation and Correlates with the Lack of DbpA Expression by *B. burgdorferi* in Ticks. *Infection and Immunity*. 2000;68(8):4759–64. doi:10.1128/IAI.68.8.4759-4764.2000
50. Floden AM, Gonzalez T, Gaultney RA, et al. Evaluation of RevA, a fibronectin-binding protein of *Borrelia burgdorferi*, as a potential vaccine candidate for Lyme disease. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2013;20(6):892–9. doi:10.1128/CVI.00758-12
51. Brandt KS, Patton TG, Allard AS, et al. Evaluation of the *Borrelia burgdorferi* BBA64 protein as a protective immunogen in mice. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014;21(4):526–33. doi:10.1128/CVI.00824-13
52. Keller D. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Outer Surface Protein A Lyme Vaccine. *JAMA*. 1994;271(22):1764. doi:10.1001/jama.1994.0351046056033
53. Wormser GP, Nowakowski J, Nadelman RB, et al. Efficacy of an OspA vaccine preparation for prevention of Lyme disease in New York State. *Infection*. 1998;26(4):208–12. doi:10.1007/BF02962365
54. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, et al. A Vaccine Consisting of Recombinant *Borrelia burgdorferi* Outer-Surface Protein A to Prevent Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):216–22. doi:10.1056/NEJM199807233390402
55. Schoen RT, Meurice F, Brunet CM, et al. Safety and immunogenicity of an outer surface protein A vaccine in subjects with previous Lyme disease. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;172(5):1324–9. doi:10.1093/infdis/172.5.1324
56. Van Hoecke C, Comberbach M, De Graeve D, et al. Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of three recombinant outer surface protein (OspA) Lyme vaccines in healthy adults. *Vaccine*. 1996;14(17):1620–6. doi:10.1016/S0264-410X(96)00146-6
57. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al. Vaccination against Lyme Disease with Recombinant *Borrelia burgdorferi* Outer-Surface Lipoprotein A with Adjuvant. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):209–15. doi:10.1056/NEJM199807233390401
58. Van Hoecke C, Lebacq E, Beran J, et al. Alternative vaccination schedules (0, 1, and 6 months versus 0, 1, and 12 months) for a recombinant OspA Lyme disease vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 1999;28(6):1260–4. doi:10.1086/514779
59. Schoen RT, Sikand VK, Caldwell MC, et al. Safety and immunogenicity profile of a recombinant outer-surface protein A Lyme disease vaccine: Clinical trial of a 3-dose schedule at 0, 1, and 2 months. *Clinical Therapeutics*. 2000;22(3):315–25. doi:10.1016/S0149-2918(00)80035-1
60. Schoen RT, Desheyf-Longhi T, Van-Hoecke C, et al. An open-label, nonrandomized, single-center, prospective extension, clinical trial of booster dose schedules to assess the safety profile and immunogenicity of recombinant outer-surface protein A (OspA) Lyme disease vaccine. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(1):210–24. doi:10.1016/S0149-2918(03)90027-0
61. Wressnigg N, Pöllabauer EM, Alchinger G, et al. Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(8):680–9. doi:10.1016/S1473-3099(13)70110-5
62. Wressnigg N, Barrett PN, Pöllabauer EM, et al. A Novel Multivalent OspA Vaccine against Lyme Borreliosis Is Safe and Immunogenic in an Adult Population Previously Infected with *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014;21(11):1490–9. doi:10.1128/CVI.00406-14
63. Comstedt P, Hanner M, Schüller W, et al. Design and Development of a Novel Vaccine for Protection against Lyme Borreliosis. *PLoS One*. 2014;9(11):e113294. doi:10.1371/journal.pone.0113294
64. Comstedt P, Schüller W, Meinke A, et al. The novel Lyme borreliosis vaccine VLA15 shows broad protection against *Borrelia* species expressing six different OspA serotypes. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184357. doi:10.1371/journal.pone.0184357

65. Bézay N, Hochreiter R, Kadlecov V, et al. Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA-based vaccine candidate against Lyme borreliosis: a randomised, phase 1 study in healthy adults. *Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(10):1186–96. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00210-4.
66. Pfizer. Immunogenicity and Safety Study of VLA15, A Multivalent Recombinant OspA (Outer Surface Protein A) Based Vaccine Candidate Against Lyme Borreliosis, in Healthy Adults Aged 18 to 65 Years. A Randomized, Controlled, Observer-Blind Phase 2 Study. Доступно на: Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769194>. Ссылка активна на: Accessed: 4 Oct 2023.
67. Pfizer. Alternative schedule study for VLA15, a multivalent recombinant OspA based vaccine candidate against Lyme borreliosis, in healthy adults aged 18 to 65 years – a randomized, controlled, observer-blind phase 2 study. Доступно на: Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03970733>. Ссылка активна на: Accessed: 4 Oct 2023.
68. Pfizer. Safety and immunogenicity study of VLA15, a multivalent recombinant OspA based vaccine candidate against Lyme borreliosis: a randomized, controlled, observer-blind phase 2 study in a healthy pediatric and adult study population. Доступно на: Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04801420>. Ссылка активна на: Accessed: 4 Oct 2023.
69. Pfizer. A Phase 3, Multicenter, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blinded Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Lot Consistency of a 6-Valent OspA-Based Lyme Disease Vaccine in Healthy Participants ≥5 Years of Age. Доступно на: Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477524>. Ссылка активна на: Accessed: 4 Oct 2023.
70. Dattwyler RJ, Gomes-Solecki M. The year that shaped the outcome of the OspA vaccine for human Lyme disease. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1):1–5. doi:10.1038/s41541-022-00429-5
71. Feder HM, Beran J, Van Hoecke C, et al. Immunogenicity of a recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A vaccine against Lyme disease in children. *Journal of Pediatrics*. 1999;135(5):575–9. doi:10.1016/s0022-3476(99)70055-7
72. Beran J, De Clercq N, Dieussaert I, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a Lyme disease vaccine in children 2–5 years old. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(6):1504–7. doi:10.1086/317479
73. Sikand VK, Halsey N, Krause PJ, et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant *Borrelia burgdorferi* Outer Surface Protein A Vaccine Against Lyme Disease in Healthy Children and Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2001;108(1):123–8. doi:10.1542/peds.108.1.123
74. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(4):229–234. doi:10.1056/NEJM199401273300401
75. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Meeting. Open Public Hearing on LYMErix, recombinant Lipoproteins OspA Lyme Vaccine from SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Court Transcript. Neal R. Gross, Court Reporters and Transcribers, 1–325. Доступно на: Available at: https://962b5f1f-2df4-46ae-a813-250638ec1c9e.folios.us.com/ugd/47b066_a772f2892cf41a4915d27f6112148a7.pdf. Ссылка активна на: Accessed: 4 Oct 2023.
76. Mathiesen DA, Oliver JH, Kolbert CP, et al. Genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the United States. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(1):98–107. doi:10.1093/infdis/175.1.98
77. Recommendations for the use of Lyme disease vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and Reports. 1999;48(RR-7):1–17, 21–25.
78. Nigrivac LE, Thompson KM. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiology and Infection*. 2007;135(1):1–8. doi:10.1017/S0950268806007096
79. Rosé CD, Fawcett PT, Gibney KM. Arthritis following recombinant outer surface protein A vaccination for Lyme disease. *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(11):2555–7.
80. Lathrop SL, Ball R, Haber P, et al. Adverse event reports following vaccination for Lyme disease: December 1998–July 2000. *Vaccine*. 2002;20(11–12):1603–8. doi:10.1016/s0264-410x(01)00500-x
81. Wormser GP. A brief history of OspA vaccines including their impact on diagnostic testing for Lyme disease. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2022;102(1):115572. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115572
82. Marconi RT, Garcia-Tapia D, Hoevers J, et al. VANGUARD®crLyme: A next generation Lyme disease vaccine that prevents *B. burgdorferi* infection in dogs. *Vaccine X*. 2020;6:100079. doi:10.1016/j.vaccine.2020.100079
83. Kamp HD, Swanson KA, Wei RR, et al. Design of a broadly reactive Lyme disease vaccine. *NPJ Vaccines*. 2020;5:33. doi:10.1038/s41541-020-0183-8
84. Earnhart CG, Buckles EL, Dumler JS, et al. Demonstration of OspC Type Diversity in Invasive Human Lyme Disease Isolates and Identification of Previously Uncharacterized Epitopes That Define the Specificity of the OspC Murine Antibody Response. *Infection and Immunity*. 2005;73(12):7869–77. doi:10.1128/IAI.73.12.7869-7877.2005
85. Oliver LD, Earnhart CG, Virginia-Rhodes D, et al. Antibody profiling of canine IgG responses to the OspC protein of the Lyme disease spirochetes supports a multivalent approach in vaccine and diagnostic assay development. *Veterinary Journal*. 2016;218:27–33. doi:10.1016/j.vetj.2016.11.001
86. Earnhart CG, Buckles EL, Marconi RT. Development of an OspC-based tetravalent, recombinant, chimeric vaccinogen that elicits bactericidal antibody against diverse Lyme disease spirochete strains. *Vaccine*. 2007;25(3):466–80. doi:10.1016/j.vaccine.2006.07.052
87. Earnhart CG, Marconi RT. Construction and analysis of variants of a polyvalent Lyme disease vaccine: approaches for improving the immune response to chimeric vaccinogens. *Vaccine*. 2007;25(17):3419–27. doi:10.1016/j.vaccine.2006.12.051
88. Earnhart CG, Marconi RT. An octavalent Lyme disease vaccine induces antibodies that recognize all incorporated OspC type-specific sequences. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2007;3(6):281–9. doi:10.4161/hv.4661
89. Hahn BL, Padmore LJ, Ristow LC, et al. Live Attenuated *Borrelia burgdorferi* Targeted Mutants in an Infectious Strain Background Protect Mice from Challenge Infection. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016;23(8):725–31. doi:10.1128/CVI.00302-16
90. Simon MM, Gern L, Hauser P, et al. Protective immunization with plasmid DNA containing the outer surface lipoprotein A gene of *Borrelia burgdorferi* is independent of an eukaryotic promoter. *European Journal of Immunology*. 1996;26(12):2831–40. doi:10.1002/eji.1830261206
91. Luke CJ, Carner K, Liang X, et al. An OspA-based DNA vaccine protects mice against infection with *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(1):91–7. doi:10.1093/infdis/175.1.91
92. Scheiblhofer S, Weiss R, Dürnberger H, et al. A DNA vaccine encoding the outer surface protein C from *Borrelia burgdorferi* is able to induce protective immune responses. *Microbes and Infection*. 2003;5(11):939–46. doi:10.1016/s1286-4579(03)00182-5
93. Wagelmakers A, Mason LMK, Oei A, et al. Rapid outer-surface protein C DNA tattoo vaccination protects against *Borrelia afzelii* infection. *Gene Therapy*. 2014;21(12):1051–7. doi:10.1038/gt.2014.87
94. Guibinga GH, Sahay B, Brown H, et al. Protection against *Borrelia burgdorferi* infection mediated by a synthetically engineered DNA vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 16(9):2114–22. doi:10.1080/21645515.2020.1789408

Об авторах

- **Надежда Михайловна Колясникова** – д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии». +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Евгения Алексеевна Артамонова** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (912) 461-09-02, e.artamoon@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1496-0478.
- **Александр Анатольевич Еровичченков** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий клиническим отделом, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5087-6946.
- **София Константиновна Пылаева** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (916) 853-74-94, pylaevava@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4106-0184.
- **Алла Владимировна Белякова** – ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (929) 608-90-15, belyakova_av@chumakovs.su. ORCID: 0000-0003-4363-6394.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – генеральный директор, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145.

Поступила: 02.11.2023. Принята к печати: 09.01.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head of the Laboratory of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitides, of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS; research associate of Laboratory of epidemiology of natural focal infections of FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Evgenia A. Artamonova** – junior researcher of the clinical department of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (912) 461-09-02, e.artamoon@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1496-0478.
- **Alexander A. Erovichenko** – Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher, head of the clinical department, of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5087-6946.
- **Sofia K. Pylaeva** – junior researcher of the clinical department of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (916) 853-74-94, pylaevava@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4106-0184.
- **Alla V. Belyakova** – scientific secretary of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (929) 608-90-15, belyakova_av@chumakovs.su. ORCID: 0000-0003-4363-6394.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – Director, M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145.

Received: 02.11.2023. Accepted: 09.01.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Национальная концепция развития вакцинопрофилактики в России

Н. И. Брико¹, И. В. Фельдблюм^{*2}

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

²ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

Резюме

Статья посвящена изложению концептуальных направлений развития вакцинопрофилактики в Российской Федерации. Положения концепции сформулированы на основе Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года, многолетних исследований авторов по проблемам вакцинопрофилактики и анализа данных отечественной и зарубежной научной литературы. Основные положения концепции направлены на: укрепление государственной политики в сфере вакцинопрофилактики как инструмента обеспечения биологической безопасности страны; реконструкцию и расширение предприятий по производству отечественных вакцин; разработку и совершенствование иммунобиологических лекарственных препаратов против актуальных инфекций; совершенствование Национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидпоказаниям; дальнейшее продвижение в РФ стратегии ВОЗ «Иммунизация на протяжении жизни»; разработку региональных программ иммунизации; реализацию риска ориентированного подхода в разработке и реализации программ иммунизации; развитие системы мониторинга поствакцинальных осложнений; внедрение эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой как методологии упреждающего воздействия на заболеваемость; обеспечение приверженности населения, медицинских работников, органов законодательной и исполнительной власти, средств массовой информации к вакцинопрофилактике. Реализация положений национальной концепции развития вакцинопрофилактики в РФ будет способствовать решению демографических задач, приведет к снижению заболеваемости и смертности населения, обеспечит активное долголетие и значительный экономический эффект.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, концепция развития, Российская Федерация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Национальная концепция развития вакцинопрофилактики в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):114-123. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-114-123>

National Concept of Development of Vaccine Prophylaxis in Russia

NI Briko¹, IV Feldblyum^{*2}

¹ Sechenov University, Moscow, Russia

² Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Abstract

The article is dedicated to outlining the conceptual directions for the development of vaccination in the Russian Federation. The provisions of the concept are formulated based on the authors' years of research on vaccination issues and analysis of data from domestic and foreign scientific literature. The main provisions of the concept aim at strengthening the state policy in the field of vaccination, reconstructing and expanding enterprises for the production of domestic vaccines, developing and improving immunobiological medicinal products against current infections, refining the National Immunization Schedule and Vaccination Schedule according to epidemiological indications; further promoting the WHO's "lifelong immunization" strategy; developing regional immunization programs; implementing a risk-oriented approach in the development of immunization programs; developing a system for monitoring post-vaccination complications; implementing epidemiological surveillance of vaccination as a methodology for assessing the strategy and tactics of immunization in accordance with the epidemiological situation; ensuring commitment to vaccination among the population, healthcare workers, and legislative and executive authorities.

Keywords: vaccination, development concept, Russian Federation

No conflict of interest to declare.

For citation: Briko NI, Feldblyum IV. National concept of development of vaccine prophylaxis in Russia. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):114-123 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-114-123>

* Для переписки: Фельдблюм Ирина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 614068, г. Пермь, ул. Дзержинского, 1 «Б». +7(342) 218-16-68, epidperm@mail.ru. ©Брико Н. И. и др.

** For correspondence: Feldblyum Irina V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University named after E.A. Wagner Ministry of Health of Russian Federation, Perm, Russia. 1 «Б», Dzerzhinsky street, Perm, 614068, Russia. +7 (342) 218-16-68, epidperm@mail.ru. ©Briko NI, et al.

Введение

Современный период развития вакцинопрофилактики на национальном уровне характеризуется интенсивным развитием ее организационных и методических основ, активной разработкой отечественных вакцин, включая комбинированные, расширением и модернизацией предприятий по производству отечественных вакцин, актуализацией Национального календаря прививок и расширением региональных основ иммунизации, и увеличением значимости вакцинопрофилактики в борьбе с инфекционными и неинфекционными болезнями. Установлено, что вакцины оказывают важное неспецифическое воздействие на общее состояние здоровья человека. Доказано, что введение живых вакцин снижает уровень смертности от всех причин среди вакцинируемых по сравнению с непривитыми в гораздо большей степени, чем это можно объяснить защитой от целевых инфекций. Пришло время менять парадигму вакцинологии, что вакцина защищает только от целевой инфекции [1–3].

Заметно расширились задачи вакцинопрофилактики. Сегодня это не только снижение заболеваемости и сокращение смертности, но и обеспечение активного здорового долголетия.

С каждым годом расширяется и совершенствуется Национальный календарь профилактических прививок и нормативно-правовая база вакцинопрофилактики. Научно обосновано значение активной иммунизации против гриппа в снижении заболеваемости ОРВИ и частоты осложнений, вследствие присоединения бактериальной инфекции (пневмонии, рецидивы хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и др.) и смертности [4–15]. Установлена роль вакцинопрофилактики в предупреждении рака шейки матки, цирроза печени, гепатокарциномы. При большинстве инфекций, контролируемых средствами специфической профилактики, заболеваемость достигла спорадического уровня.

Пандемия COVID-19 наглядно продемонстрировала значимость вакцинопрофилактики в противостоянии глобальному распространению опасной инфекции.

На этом фоне мощным темпом развивается антипрививочное движение (антивакцинальное лобби), которое сформировало достаточно большую когорту лиц, отказывающихся от прививок. Снижение доверия населения к вакцинам и приверженности к вакцинопрофилактике у части населения и медицинских работников обуславливает падение охвата прививками, как детского, так и взрослого населения. Сокращение числа привитых лиц в популяции снижает пороговый уровень популяционного иммунитета, определяемого индексом репродуктивности инфекции, и, как следствие, – снижение эффективности массовой специфической профилактики.

Пандемия COVID-19, обусловившая введение в целях прерывания аэрозольного механизма передачи вируса изоляционно-ограничительных

мероприятий, привела к существенному сокращению циркуляции возбудителей кори, краснухи, коклюша и других инфекций, передаваемых воздушно-капельным путем передачи. Таким образом произошло нивелирование процесса «бытового проэпидемичивания» и увеличение тем самым восприимчивости населения к инфекциям, что привело в последние годы к росту в РФ заболеваемости инфекциями, контролируемыми средствами специфической профилактики. Все это происходит в условиях усиления биологической угрозы, сопровождающейся активизацией рисков заноса и распространения инфекций, возрастающей антибиотикорезистентностью и старением населения.

Сложившаяся ситуация явилась основанием для разработки органами исполнительной и законодательной власти нашей страны, с одной стороны, ряда документов по снижению смертности, инвалидности, увеличению продолжительности и качества жизни на ближайшую и отдаленную перспективы, а с другой стороны – программных документов по развитию вакцинопрофилактики, как высокоэффективной меры борьбы с инфекциями и сохранения общественного здоровья нации.

Исходя из вышеизложенного и была разработана Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г., которая определила концептуальные направления развития вакцинопрофилактики в современный период [16].

Анализ эволюции вакцинологии и, в частности, вакцинопрофилактики как способа борьбы с инфекциями по результатам научных исследований проблем вакцинопрофилактики и организации прививочного дела, программных документов, касающихся развития вакцинопрофилактики, как в глобальном, так и в национальном масштабах, а также обобщение богатейшего практического опыта позволили нам сформулировать основные концептуальные направления развития современной вакцинопрофилактики:

- укрепление государственной политики в сфере вакцинопрофилактики как инструмента обеспечения биологической безопасности страны;
- реконструкция и расширение отечественного производства вакцин, переход всех отечественных предприятий на стандарты GMP;
- совершенствование Национального календаря профилактических прививок, обеспечение его гибкости с учетом сложившейся эпидемической ситуации и появлением новых вакцин, зарегистрированных в установленном законодательством порядке;
- реализация в РФ стратегии ВОЗ «Иммунизации на протяжении всей жизни», разработка Национального календаря профилактических прививок для взрослых, создание условий и механизмов его реализации;
- дальнейшее развитие региональных основ вакцинопрофилактики, обеспечивающих ее доступность для всех слоев населения;

NASC Information

- совершенствование системы мониторинга постvakцинальных осложнений и обеспечение доступности и прозрачности как основа доверия населения к профилактическим прививкам;
- переход от оценки массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости к управлению рисками вакцинопрофилактики;
- внедрение эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой как методологии оценки стратегии и тактики иммунизации населения при отдельных инфекционных заболеваниях на предмет соответствия ее эпидемической ситуации;
- обеспечение приверженности населения, медицинских работников, органов законодательной и исполнительной власти, средств массовой информации вакцинопрофилактике, разработка системы риск-коммуникаций в сфере вакцинопрофилактики и внедрение ее во всех субъектах РФ;
- обеспечение информированности населения и медицинских работников о вакцинах, рекомендованных в рамках национального и региональных календарей прививок, об их пользе и возможных побочных реакциях;
- реализация пациент-ориентированного (индивидуального) подхода в осуществлении вакцинопрофилактики;
- обеспечение научного сопровождения вакцинопрофилактики на основе междисциплинарного подхода, предусматривающего использование теорий и методов других наук для решения многофакторной комплексной проблемы вакцинопрофилактики, активизация исследований по разработке иммунобиологических лекарственных препаратов (вакцин), диагностических тест-систем для слежения за популяционным иммунитетом.

Укрепление государственной политики в сфере вакцинопрофилактики как инструмента обеспечения биологической безопасности страны

В Российской Федерации в соответствии с федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (далее Закон) вакцинопрофилактика рассматривается как неотъемлемая часть государственной политики в области здравоохранения.

В государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной Постановлением правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294, вакцинопрофилактика обозначена как одно из основных направлений профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни.

Вакцинопрофилактика рассматривается сегодня как инструмент реализации концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г., утвержденной указом

Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351.

Основным документом, регламентирующим развитие специфической профилактики в современный период, является Стратегия развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней в Российской Федерации [16]. Вакцины сегодня входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых регулируется законодательством РФ.

В настоящее время Законом утвержден Национальный календарь профилактических прививок (далее – Календарь), согласно которому обеспечение иммунизации является прерогативой государства. Этот же Закон регламентирует и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, финансирование которого вменено в обязанность субъектов федерации. Национальный календарь профилактических прививок и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям гарантируют иммунизацию населения и законодательно закрепляют структуру финансирования, не допускающую альтернативных источников, что увеличивает нагрузку на бюджет. Они также несут в себе ряд ограничений, например, для применения инновационных вакцин, зарегистрированных в РФ, для проведения иммунизации в связи с создавшейся эпидемической ситуацией в том или ином регионе, для разработки и реализации программ иммунизации для отдельных категорий граждан, имеющих повышенные риски инфицирования и/или развития тяжелых клинических форм и летальных исходов и др. Позиция государства применительно к новым вакцинам и дополнительным программам иммунизации не определена. Это не позволяет в полной мере реализовать принципы доступности вакцинопрофилактики и права граждан быть защищенными. Для решения этой проблемы необходимо законодательно разрешить привлекать к финансированию иммунизации населения средства страховых компаний, предприятий и организаций, фондов обязательного медицинского страхования, пенсионного и др.

Нуждаются в совершенствовании и организационные подходы к вакцинопрофилактике. Известно, что вакцинопрофилактика реализуется сегодня на организменном уровне, обеспечивая защиту отдельных пациентов, и на популяционном – снижение заболеваемости, смертности, инвалидности и увеличение продолжительности здоровой жизни.

Для реализации вакцинопрофилактики на популяционном уровне необходимо обеспечить должный охват населения профилактическими прививками, который определяется индексом репродуктивности инфекции [17,18]. Решение этой задачи во многом зависит от информированности населения о вакцинах, их составе, пользе и возможных побочных реакциях, что во многом зависит от компетентности медицинских работников

и приверженности их вакцинопрофилактике. Важно так же создание мобильных прививочных пунктов, максимально приближенных к основным точкам жизнедеятельности отдельных категорий граждан (место работы, проживания, времяпроживания), а также формирование удобного для населения графика и расписания работы прививочного кабинета в медицинских организациях.

Для обеспечения гибкости Календаря в настоящее время создан Независимый экспертный совет Союза экспертов в области иммунопрофилактики, куда вошли педиатры, эпидемиологи, иммунологи, вирусологи, специалисты по инфекционным болезням, терапевты, неврологи и другие ведущие специалисты, занимающиеся проблемами иммунизации населения. Разработана дорожная карта по совершенствованию Национального календаря профилактических прививок, которая систематически актуализируется в соответствии с меняющейся эпидемической ситуацией.

Требуют правового урегулирования на государственном уровне действия медицинских работников, необоснованно дающих отвод от вакцинации, использующих негативную, непроверенную, идущую вразрез с принципами доказательной медицины информацию о профилактических прививках. Вакцинация для медицинских работников должна рассматриваться как моральный императив, т.е. безусловная норма, которую нельзя нарушать. В этой связи нормативные акты по вакцинопрофилактике должны определять тонкую грань между нежеланием сотрудника медицинской организации вакцинироваться, его правом на отказ от прививки, регламентированный законодательными документами, и возможностью продолжать свою трудовую деятельность в медицинской организации. Необходимо пересмотреть правовые основы ответственности за отказ от профилактических прививок (допуск на работу, в детские организованные коллективы, выплата пособий по больничному листу, штрафы), за распространение в социальных сетях ложной информации о профилактических прививках, как наносящей вред общественному здоровью и безопасности страны.

Реконструкция и расширение отечественного производства вакцин, переход всех отечественных предприятий на стандарты GMP

В целях обеспечения страны качественными отечественными иммунобиологическими лекарственными препаратами (ИЛП), снижения зависимости от зарубежных ИЛП необходимы: реконструкция и переоборудование производств; переход всех отечественных предприятий на стандарты GMP; расширение отечественного производства вакцины против менингококковой инфекции, кори, инактивированной полиомиелитной вакцины, комбинированных вакцин против дифтерии, коклюша и столбняка для взрослого населения, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент.

Сложившаяся эпидемическая ситуация требует активизации научных исследований по разработке отечественных поливалентных пневмококковых и менингококковых вакцин, вакцин против ветряной оспы, ротавирусной инфекции, туберкулеза и ВПЧ-инфекции. Необходимо продолжить взаимодействие крупных отечественных производителей ИЛП с зарубежными партнерами (с покупкой технологий полного цикла) по выпуску ряда комбинированных и новых ИЛП. Используемые для иммунопрофилактики в рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцины должны быть включены, как указано в перечне поручений Президента России от 20 июля 2019 г., в число жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Совершенствование Национального календаря профилактических прививок, обеспечение его гибкости с учетом сложившейся эпидемической ситуации и появлением новых вакцин, зарегистрированных в установленном законодательством порядке

В связи с меняющейся эпидемической обстановкой и новыми возможностями вакцинопрофилактики Национальный календарь профилактических прививок и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям требуют систематического обновления.

Рост заболеваемости коклюшем, обусловленный интенсивным вовлечением в эпидемический процесс подростков, взрослых и школьников 7–14 лет, высокий уровень заболеваемости и тяжелое течение инфекции у детей первого года жизни с регистрацией летальных исходов, риски возникновения внутрибольничных вспышек, тяжелое течение коклюша у ослабленных лиц старшего возраста свидетельствуют о несоответствии стратегии и тактики иммунизации населения против коклюша сложившейся эпидемической ситуации. Требуется формирование новой стратегии и тактики вакцинации беременных, лиц в окружении новорожденных детей (технология кокона), введение ревакцинаций детей в 6 и 14 лет и взрослых с использованием вакцин, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент. Приоритетной иммунизации должны подлежать дети и взрослые из групп риска (иммунокомпрометированные, длительно и часто болеющие, с хронической патологией и патологией ЦНС, дети и взрослые закрытых коллективов, медицинские работники), а также лица, проживающие на территориях с повышенной заболеваемостью [19–21].

Рост заболеваемости менингококковой инфекцией, регистрация эпидемических очагов и вспышек с тяжелым течением и высокой летальностью среди детей до года и взрослых старше 60 лет (до 30%); прогнозируемое эпидемическое неблагополучие вследствие цикличности, свойственной этой инфекции; непредсказуемость

NASC Information

этиологической структуры заболеваемости говорят в пользу включения в Национальный календарь профилактических прививок иммунизации против менингококковой инфекции. Иммунизация против менингококковой инфекции необходима:

- лицам, подлежащим призыву на военную службу, отезжающим в эндемичные по менингококковой инфекции районы (паломники, военнослужащие, туристы, спортсмены, геологи, биологи);
- медицинским работникам, оказывающим специализированную медицинскую помощь по профилю «инфекционные болезни», медицинским работникам и сотрудникам лабораторий, работающим с живой культурой менингококка;
- лицам из очага менингококковой инфекции;
- воспитанникам и персоналу учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты);
- лицам, проживающим в общежитиях, принимающим участие в массовых международных спортивных и культурных мероприятиях;
- лицам, участвующим в гражданской обороне, защите населения и территорий в чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера, в обеспечении пожарной безопасности и безопасности людей на водных объектах;
- детям до 5 лет включительно (в связи с высокой заболеваемостью в этой возрастной группе), подросткам в возрасте 13–17 лет (в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в этой возрастной группе);
- лицам старше 60 лет, а также с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированным;
- лицам, перенесшим коклеарную имплантацию, с ликвореей [22,23].

В свете вышеизложенного представляется целесообразным уже в 2025 г. ввести в Национальный календарь профилактических прививок иммунизацию против менингококковой инфекции.

Высокий уровень заболеваемости ветряной оспой (второе место после ОРВИ), регистрация тяжелых клинических форм с развитием серьезных осложнений (более 10 000 ежегодно) и летальных исходов (около 20–30 случаев ежегодно), врожденная и неонатальная ветряная оспа, обуславливающие инвалидность, длительная персистенция вируса после перенесенного заболевания с развитием в более старшем возрасте опоясывающего лишая диктует необходимость внесения вакцинации против этой инфекции в Календарь. Массовая вакцинация против ветряной оспы успешно проводится в большинстве стран мира (США, Канада, Австралия, Южная Корея, Тайвань, страны ЕС) [24,25].

Наиболее частой причиной тяжелых острых гастроэнтеритов у детей первых лет жизни является ротавирус. Каждый год в России регистрируется более 500 тыс. случаев кишечных инфекций неустановленной этиологии, значительная часть которых приходится

на ротавирусный гастроэнтерит. В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости этой инфекций. Вследствие высокой контагиозности ротавируса и неконтролируемости путей передачи инфекции в качестве основного способа снижения заболеваемости тяжелыми гастроэнтеритами признана вакцинация. Она уже широко проводится в большинстве стран мира, продемонстрировав свою безопасность и высокую эффективность. Назрела необходимость внесения прививки против ротавирусной инфекции в наш Календарь [26–29].

В рамках Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г. целесообразно включение в Календарь прививки против папилломавирусной инфекции. Обоснованием являются высокая инфицированность женщин и мужчин вирусом папилломы человека, неконтролируемость путей передачи, высокая контагиозность. Рак шейки матки является четвертым по распространенности раковым заболеванием среди женщин в мире, с более чем 500 000 новых случаев ежегодно. В развивающихся странах доля заболеваемости и смертности от рака шейки матки значительно выше по сравнению с развитыми странами. Это связано с недостаточным доступом к профилактическим мероприятиям, диагностике и лечению заболевания. Смертность от злокачественных новообразований стабильно занимает 2-е место после сердечно-сосудистых и не имеет тенденции к снижению. Наиболее эффективным средством борьбы с этой инфекцией является вакцинопрофилактика, которая успешно реализуется в большинстве стран мира. В 2018 г. Генеральный директор ВОЗ призвал к действиям по ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения. В 2007 г. Австралия была одной из первых стран, в которых была введена гендер-нейтральная национальная программа вакцинации против папилломавируса человека. К 2028 г., по расчетным данным, заболеваемость раком шейки матки в Австралии достигнет порогового значения элиминации данной инфекции (менее 4,0 на 100 тыс. женщин) [30–33].

В России заболеваемость РШМ на протяжении последних десятилетий неуклонно растет, при этом отмечается как омоложение среднего возраста установления диагноза, так и среднего возраста умерших от данного заболевания. При сохранении имеющихся тенденций к 2029–2033 гг., по оценкам, ежегодное число новых случаев РШМ в России может достигнуть 22 100, а ежегодное число смертей от данного заболевания – 10 500 [33].

Продвижение в РФ стратегии ВОЗ «Иммунизации на протяжении жизни», разработка Национального календаря профилактических прививок для взрослых, создание условий и механизмов его реализации

В соответствии со стратегией ВОЗ «Иммунизация на протяжении жизни» (Life-course immunization)

вакцинация в любом возрасте должна стать социальной нормой и стандартом медицинской помощи. К сожалению, охват прививками взрослой популяции населения очень низок [35]. Между тем, в 2018 г. число людей в возрасте от 65 лет и старше впервые превысило число детей до пяти лет, а к 2030 г., по данным ВОЗ, доля лиц старше 60 лет в структуре взрослого населения планеты достигнет 25%. Среди лиц старше 60 лет более 70% страдают хроническими болезнями, и потому их риск инфицирования в сотни раз превышает таковой среди здоровых. Следует заметить, что если организационно-методические основы специфической профилактики детского населения, как наиболее эффективного способа профилактики инфекционных заболеваний, достаточно хорошо проработаны, взрослое население остается незащищенным, что и определило разработку стратегии «Иммунизация на протяжении жизни». Впервые эта стратегия была озвучена в рамках Европейской недели иммунизации (ЕНИ) 2014 г., а затем внедрена в ряде стран мира. Она предусматривает обеспечение доступности прививок для взрослого населения и информированности населения о необходимости их проведения как в плановом порядке, так и в соответствии с эпидемической ситуацией в стране. Ярким примером реализации в нашей стране данной концепции должна стать актуализированная стратегия иммунизации населения против коклюша с иммунизацией беременных, детей первого года жизни (трехкратная иммунизация), ревакцинациями в 18 месяцев, 6–7 лет, 14 лет и взрослых каждые 10 лет.

Приальное внимание к вакцинопрофилактике взрослого населения продиктовано тенденциями демографии и особенностями инфекционной и неинфекционной заболеваемости: мир стареет, увеличивается число лиц с иммунодефицитными состояниями, растет антибиотикорезистентность возбудителей инфекционных болезней.

Вышеизложенная аргументация необходимости вакцинации взрослого населения обосновывает дифференциальный подход к ней в зависимости от возраста, наличия у пациента соматических заболеваний, иммунокомпрометированных состояний, производственных и поведенческих факторов риска [36]. В Национальный календарь профилактических прививок для взрослого населения в современных условиях необходимо включать вакцинацию против пневмококковой, папилломавирусной, менингококковой инфекций, коклюша.

Остается нерешенным вопрос о вакцинации маргинальных лиц и с девиантным поведением (потребители наркотиков, секс-работники, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами и др.), трудовых мигрантов, вынужденных переселенцев.

Изложенное выше свидетельствует о том, что назрела необходимость отслеживания в реальном

времени не только охвата всего населения и отдельных его групп профилактическими прививками, но и поведенческих и социальных реакций общества на иммунизацию, которые следует учитывать при прогнозировании эпидемической ситуации и внесении корректива в политику и программы вакцинации.

Нуждаются в оптимизации организационно-методические основы иммунопрофилактики взрослого населения, механизмы финансирования (более активное участие в этом процессе корпоративной медицины, бизнеса).

Экономической и эффективной стратегией улучшения охвата взрослого населения прививками может стать совместная вакцинация детей и взрослых, а также тактика одновременного введения различных вакцин, которые уже много лет используются при иммунизации детей [37,38].

Стандарты иммунизации взрослого населения должны найти отражение в федеральных образовательных и профессиональных стандартах с учетом междисциплинарного взаимодействия эпидемиологов, терапевтов, пульмонологов, кардиологов, эндокринологов, венерологов, гинекологов и врачей других специальностей.

Дальнейшее развитие региональных основ вакцинопрофилактики, активизация работы в субъектах РФ по организации и проведению профилактических прививок в рамках региональных программ иммунизации, региональных и корпоративных календарей профилактических прививок, обеспечение правовой основы для реализации данного направления

В настоящее время Национальный календарь профилактических прививок не включает иммунизацию от всех инфекций, вакцины против которых зарегистрированы в установленном порядке в РФ. Решить эту проблему возможно на уровне отдельных регионов в рамках региональных программ иммунизации, региональных и корпоративных календарей профилактических прививок. При таком подходе к иммунизации становится реальным: увеличение охвата населения профилактическими прививками в целом; обеспечение иммунизации групп риска, приоритетных для региона; использование различных механизмов финансирования иммунизации населения в регионе; разработка организационно-методического сопровождения вакцинопрофилактики с учетом региональных особенностей. В настоящее время подготовлены и находятся на стадии согласования и утверждения методические рекомендации по разработке региональных программ иммунизации, которые нацелены на интенсификацию и актуализацию процессов иммунизации в субъектах РФ с активным подключением к финансированию вакцинопрофилактики региональных бюджетов [38–40].

NASC Information

Реализация вакцинопрофилактики в рамках корпоративной медицины позволит достичь необходимого охвата работающего населения профилактическими прививками, включая группы риска, расширить число прививок в этих группах с учетом эпидемической ситуации и профессиональных факторов риска.

Необходима модернизация нормативно-правового поля по совершенствованию Календаря прививок по эпидемическим показаниям, включение вопросов вакцинопрофилактики в Национальный стандарт «Система управления охраной здоровья работников», в профессиональный стандарт специалиста по промышленной медицине, внесение изменений в постановление Правительства РФ от 15 июля 1999 г № 825 с целью расширения перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными и неинфекционными болезнями, разработка методических рекомендаций по вакцинации отдельных групп работающего населения.

Совершенствование системы мониторинга поствакцинальных осложнений и обеспечение доступности и прозрачности как основа доверия населения к профилактическим прививкам

В связи с реорганизацией системы государственного надзора за качеством ИЛП система мониторинга побочного действия этих препаратов, в частности, расследование поствакцинальных осложнений и оперативное реагирование на них, нуждаются в совершенствовании. Процедура принятия решения о приостановлении применения той или иной вакцины занимает длительное время. Требуют уточнения порядок передачи информации о возможных поствакцинальных осложнениях и приведение его в соответствие с действующими нормативными документами. В связи с широким внедрением в практическое здравоохранение зарубежных вакцин, безопасность которых оценивалась по международным критериям и в международных терминах, а также локализацией производства ряда зарубежных вакцин на территории нашей страны, назрела необходимость в унификации системы оценки и регистрации неблагоприятных событий, которые могут развиться в поствакцинальном периоде. Это позволит унифицировать систему учета неблагоприятных поствакцинальных событий и провести сравнительную оценку реактогенности отечественных и разрешенных в России зарубежных вакцин. Необходимо упорядочивание терминологии (постvakцинальные осложнения, нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, побочные явления после иммунизации) и приведение ее в соответствие с мировыми стандартами и надлежащей клинической практикой [41,42].

Переход от оценки массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости к управлению

рисками вакцинопрофилактики, внедрение эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой как методологии оценки стратегии и тактики иммунизации населения при отдельных инфекционных заболеваниях на предмет соответствия ее эпидемической ситуации.

Состояние вакцинопрофилактики на популяционном уровне оценивается в современных условиях, как правило, по двум критериям – субъективному (записи о проведенных прививках) и объективному (заболеваемость и ее последствия). Информация об охвате прививками населения часто не соответствует действительности и не отражает фактической защищенности различных возрастных и социальных групп. Контроль эффективности массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости при ее отсутствии или спорадичности, особенно на уровне региона, мало реален. Отсутствие должного контроля за столь сложным процессом, как вакцинопрофилактика на популяционном уровне, несомненно чревато неблагоприятными последствиями. В такой ситуации управление процессом массовой вакцинопрофилактики на популяционном уровне целесообразно осуществлять через управление рисками [2,43].

Выделяют два базовых риска упреждающего воздействия на заболеваемость – охват населения профилактическими прививками и состояние популяционного иммунитета. Управление рисками вакцинопрофилактики требует объективизации системы учета профилактических прививок (создание единого электронного реестра, внесение данных о прививках в электронный паспорт) и серологического мониторинга состояния популяционного иммунитета. Данная технология была с успехом реализована в период пандемии. Отсутствует доказательная база критериев оценки документированного охвата прививками населения в целом и групп риска от пневмококковой инфекции (взрослые), клещевого энцефалита, гриппа и др. Необходим инструмент слежения за состоянием популяционного иммунитета при таких инфекциях, как коклюш (в условиях применения цельноклеточных и ацеллюлярных вакцин), туберкулез, пневмококковая и менингококковая инфекции, гемофильная инфекция типа b, папилломавирусная инфекция.

Для конструирования отечественных вакцин, содержащих актуальные для РФ штаммы, необходима организация на постоянной основе микробиологического мониторинга инфекций, управляемых средствами специфической профилактики с внедрением молекулярно-биологических методов исследования. Такой подход выведет эпидемиологическую диагностику на более высокий уровень и позволит своевременно и точно определять предвестники осложнения эпидемической ситуации и принимать обоснованные управленческие решения.

Переход от оценки потенциальной и фактической эффективности массовой вакцинопрофилактики

по показателям заболеваемости к управлению рисками – залог успешности иммунизации и упреждающего воздействия на заболеваемость.

Обеспечение приверженности населения, медицинских работников, органов законодательной и исполнительной власти, средств массовой информации вакцинопрофилактике, разработка системы риск-коммуникаций в сфере вакцинопрофилактики и внедрение ее во всех субъектах РФ

Международное социологическое исследование по определению факторов недоверия населения к вакцинопрофилактике показало, что в России уровень скептицизма к вакцинопрофилактике составил 17,1% против среднемирового 5,8% [44]. Вакцинация стала жертвой собственного успеха. Многие пациенты воспринимают вакцины в условиях созданного ими эпидемического благополучия как небезопасные и ненужные. В глобальном масштабе наблюдается тенденция «Устойчивость к вакцинации», что требует выявления коренных причин неуверенности в иммунизации, отказа от вакцинации и антирививочных настроений [45–48].

Ситуация усугубляется и снижением приверженности к вакцинопрофилактике медицинских работников, которые в первую очередь формируют отношение пациента к прививкам и влияют на его решение быть иммунизированным. Методология риск-коммуникаций по обеспечению должного охвата населения профилактическими прививками не разработана. С этими трудностями мы столкнулись при организации масштабной иммунизации против COVID-19. Ограниченностю информации о вакцинах, об их безопасности и эффективности, отсутствие компетенции по обеспечению приверженности населения вакцинопрофилактике у медицинских работников и пациенториентированного подхода при проведении прививок оказали тормозящее влияние на процесс формирования порогового уровня иммунитета в период пандемии.

Риск-коммуникации следует рассматривать в современных условиях как инструмент, который может и должен решить сегодня не только проблему отказов от прививок, но и обеспечение доступности населению ко всем вакцинам, зарегистрированным в РФ в установленном порядке. Целевая установка риск-коммуникаций – формирование знаний, основанных на принципах доказательной медицины не только у медицинских работников, населения, общественности, СМИ, но у тех лиц, которые принимают управленические решения: представителей законодательной и исполнительной власти [49–51].

Литература

1. Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире. Руководство для врачей. Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И., Фельдблум И. В., ред. Москва: Педиатр; 2021
2. Вакцинопрофилактика у детей и взрослых: руководство для врачей. И. В. Фельдблум, Л. П. Зуевой, Б. И. Асланова, ред. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 288 с. - ISBN 978-5-9704-7368-9, DOI: 10.33029/9704-7368-9-FZA-2023-1-288.

Обеспечение научного сопровождения вакцинопрофилактики на основе междисциплинарного подхода, предусматривающего использование теорий и методов других наук для решения многофакторной комплексной проблемы вакцинопрофилактики, активизация исследований по разработке вакцин, диагностических тест-систем для слежения за популяционным иммунитетом

В связи с изменением эпидемической ситуации и курсом на импортозамещение необходимо активизировать исследования по разработке отечественных вакцин против менингококковой, ротавирусной, папилломавирусной инфекций и ветряной оспы.

Существует потребность в изучении связи между истощением или ожирением и иммунным ответом в условиях рандомизированных клинических испытаний, когда множество параметров врожденных и адаптивных иммунных ответов могут оцениваться новейшими технологиями. Следует совершенствовать тактику иммунизации лиц из групп риска по сниженному иммунному ответу и разработка ИЛП, содержащих в своем составе адьюванты, стимулирующие иммунный ответ на введение вакцины (для лиц старше 65 лет, иммунокомпрометированных, страдающих той или иной патологией).

Необходима разработка методологии по минимизации воздействия на формирование популяционного иммунитета экологических факторов риска, изучение которых активно сегодня проводит ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактической технологий управления рисками здоровья населения» Роспотребнадзора. Требуют уточнения объемы, принципы формирования индикаторных групп, критерии оценки иммунитета и управленические решения по результатам серологического мониторинга. Использование широкого спектра ИЛП, различающихся по количеству и составу всех входящих в них антигенов (целлюлярный и ацеллюлярный коклюшный антигены, субтипы вируса гепатита В), требует совершенствования методов (ИФА, РПГА, РНГА и др.) для определения уровня постvakцинального иммунитета.

В заключение хотелось бы отметить, что реализация изложенных положений современной концепции развития вакцинопрофилактики в РФ будет способствовать решению демографических задач, поставленных Президентом страны, сохранит доверие населения к прививкам, приведет к снижению заболеваемости и смертности населения, обеспечит активное долголетие и будет иметь значительный экономический эффект.

NASC Information

3. Benn CS, Fisker AB, Rieckmann A, et al. *Vaccinology: time to change the paradigm?* Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e274-e283. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30742-X. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32645296.
4. Покровский В. И., Семенов Б. Ф. *Инактивированная гриппозная вакцина защищает от инфарктов и инсультов в период эпидемического подъема гриппа. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики.* 2004. Т.92, №4 (34).
5. Фельдблум И. В., Наумов О. Ю., Девятков М. Ю. и др. *Вакцинация против гриппа как инструмент управления риском смертности от болезней системы кровообращения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2011. №1(56): 64–67.
6. Дмитриева А. О., Миронова О. Ю., Фомин В. В. *Вакцинация против гриппа и прогноз пациентов с высоким сердечнососудистым риском.* Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1100–1105. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201
7. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. *Laboratory confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland.* Eur Respir J. 2018;51(3):1701794. DOI:10.1183/13993003.01794-2017
8. Vardeny O, Udell JA, Joseph J, et al. *High-dose influenza vaccine to reduce clinical outcomes in high-risk cardiovascular patients: Rationale and design of the INVESTED trial.* Am Heart J. 2018;202:97-103. DOI:10.1016/j.ahj.2018.05.007
9. Ciszewski A. *Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases.* Vaccine. 2018;36:202-6. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.11.078
10. Muscinte F, de Caterina R. *Causal relationship between influenza infection and risk of acute myocardial infarction: pathophysiological hypothesis and clinical implications.* Eur Heart J. 2020;22(Suppl. E):E68-72. DOI:10.1093/EURHEART/SUAA064
11. Cardoso R, Rivera M, Czarny MJ, et al. *In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction and Influenza.* Am J Cardiol. 2020;125(6):840-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.12.032
12. Hodgson D, Sánchez-Ovando S, Carolan L, et al. *Quantifying the impact of pre-vaccination titre and vaccination history on influenza vaccine immunogenicity.* medRxiv [Preprint]. 2024 Feb 7:2024.01.24.24301614. doi: 10.1101/2024.01.24.24301614. PMID: 38343865; PMCID: PMC10854332.
13. Lafond KE, Porter RM, Whaley MJ, et al. *Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis.* PLoS Med. 2021;18: e1003550.
14. Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. *Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study.* Lancet Glob Health. 2020;8: e497–e510.
15. Boktor S. W., Hafner J. W., Doerr C. *Influenza C.* Influenza (Nursing). StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2023.
16. The Russian government order 18.09.2020 № 2390-р. (In Russ.). Доступно на: <http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXMKaAQTZHTA6ixAxIY4lhYBfEm.pdf>. Accessed: 24.01.2022.
17. Ильина, С. В., Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. *Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы: Руководство для врачей..* – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательство «Педиатр», 2016. – 196 с. – ISBN 978-5-906332-46-2. – EDN VYTJN.
18. *Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant: Technical brief and priority actions for Member States* World Health Organization HQ: Headquarters, Switzerland Update #5: 7 January 2022
19. Субботина К. А., Фельдблум И. В., Кочергина Е. А. и др. *Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях.* Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019. №18(2). С.27–33. <https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>.
20. *World Health Organization et al. Pertussis vaccines: WHO position paper.* September 2015; 28 August 2015; 90, 35: 433–460.
21. Metzouz H.N., Ftila L., Theodoridou M. *Nosocomial pertussis in neonatal units.* Journal of Hospital Infection. 2013; 4: 243–248.
22. Костюкова Н. Н., Бехало В. А., Чернышова Т. Ф. *Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы.* Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. №2. С.73–79.
23. Королёва М. А., Грицай М. И., Королёва И. С. и др. *Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: эпидемиология и вакцинопрофилактика.* Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 12. С. 73–80. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-73-80>
24. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И. и др. *Вакцинопрофилактика ветряной оспы.* – Москва : Педиатр, 2022; ISBN 978-5-6046792-0-3
25. Betta M, et al. *Perspectives on optimal control of varicella and herpes zoster by mass routine varicella vaccination.* Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2016; 1826: 20160054.
26. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Татченко В. К. и др. *Ротавирусная инфекция у детей – нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике.* Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (4): 248–257. doi: 10.15690/pfv1414.1756
27. Katherine L. Rossette et al. *Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis* Am. J. Trop. Med. Hyg. 2018; 98(4): 1197–1201.
28. Andrew Clark, et al. *Estimating global, regional, and national rotavirus deaths in children under < 5 years.* 2017. Clin Infect Dis. 2017.
29. Фельдблум И. В., Субботина К. А., Рычкова О. А. и др. *Реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность вакцины для профилактики ротавирусной инфекции пентавалентной живой при иммунизации детей (результаты многоцентрового клинического исследования).* Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97(4): 363–374. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9>.
30. Фархан Т., Фахрутдинова Э.Х. *Патология шееки матки и профилактика рака шееки матки: актуальные подходы и стратегии.* Вестник науки. 3.4 (61) (2023): 344-354.
31. Hall M.T, et al. *The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modellingstudy.* The Lancet Public Health. 2019; 1: e19-e27.
32. Брико Н. И., Лопухов П. Д., Каприн А. Д. и др. *ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы.* Современная Онкология. 2019; 21 (1): 45–50. DOI: 10.26442/18151434.2019.190199.
33. Simms K.T, et al. *Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modellingstudy.* The Lancet Oncology. 2019; 3: 394–407.
34. Аполихин О. И., Баранов А. А., Барчук А. А. и др. *Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека.* Методические рекомендации для педиатров. Педиатръ. Москва, 2021.72c.
35. <https://www.who.int/r/er/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
36. Kaur G, Danovaro-Holliday MC, Mwinnyaa G, et al. *Vaccination Coverage - Worldwide.* 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Oct 27;72(43):1155-1161. doi: 10.15585/mmwr.mm7243a1. PMID: 3788326; PMCID: PMC10602616.
37. Paolo Bonanni, Robert Steffen, Jörg Schelling, et al. (2023) *Vaccine co-administration in adults: An effective way to improve vaccination coverage,* Human Vaccines & Immunotherapeutics, 19:1, 2195786, DOI: 10.1080/21645515.2023.2195786
38. Фельдблум И. В. *Корпоративный календарь профилактических прививок как технология управления здоровьем работающих.* Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):62-68. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-62-68>
39. Genne H. A., Малахов А. Б. *Согласованное экспертое заключение XI Образовательного Международного консенсуса по респираторной медицине в педиатрии об организации вакцинации против коклюша.* Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – №. 4. – С. 331–334.
40. Фельдблум И. В. *Региональные программы иммуннизации: текущее состояние и перспективы развития.* В сборнике: Актуальные вопросы вакцинопрофилактики. Сборник научных трудов. Москва, 2023. С. 11–14.
41. Кубарь О. И., Михиртичан Г. Л., Владимираев Е. Ю., et al. *Третий эпидемический комментарий к COVID-19 (два года спустя) — вакцинация, солидарность и доверие.* Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 222–238. doi: 10.15789/2220-7619-THC-1875.
42. Брико Н. И. и др. *Совершенствование мониторинга неблагоприятных событий поствакцинального периода (в порядке дискуссии).* Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15. – № 6 (91). – С. 95–101.
43. Фельдблум И. В. *Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности.* Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 25–30 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30.
44. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, et al. *The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey.* EBioMedicine. 2016 Oct;12:295-301. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27658738; PMCID: PMC5078590.
45. Dubé É, Ward JK, Verger P, MacDonald NE. *Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health.* Annu Rev Public Health. 2021 Apr 1:42:175-191. doi: 10.1146/annurev-publichealth-090419-102240. PMID: 33798403.
46. Михайлова Е. В., Малогина Т. Н., Лёвин Д. Ю. и др. *Влияние медико-социальных факторов на отношение родителей к специфической профилактике инфекционных заболеваний у детей Саратовской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции.* Детские инфекции. 2023; 22(3):39-44. doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-39-44>.
47. Туровцева Л. М., Юсупова И. С., Попова Н. М. *Отношение родителей к вакцинации детей, обучающихся в дошкольных учреждениях.* Modern Science. 2020; 10(1): 237–240.
48. Дмитриев А. В., Федина Н. В., Ткаченко Т. Г. и др. *Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования.* Детские инфекции. 2019; 18(4):32–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37>.
49. Брико Н. И., Фельдблум И. В., Альяева М. Х. и др. *Концепция риска-коммуникаций по обеспечению приверженности к вакцинации как необходимая составляющая стратегического развития иммунопрофилактики в России.* Общественное здоровье: 2021, 1 (1):32–43. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-32-43
50. Фельдблум И. В., Альяева М. Х., Субботина К. А., Девятков М. Ю. *Обоснование необходимости междисциплинарного подхода при проведении исследований, организации и управлении рисками вакцинопрофилактики.* Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 2. С. 97-101.

References

1. Plakida AV, Briko NI, Namazova-Baranova LS, et al. *Increasing population adherence to vaccination: evaluation and a systematic approach to implementation.* Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022;21(3):4–26 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-4-26>
2. *Vaccination for children and adults: a guide for doctors.* Ed.: I.V. Feldblyum, L.P. Zueva, B.I. Aslanov. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. - 288 p. - ISBN 978-5-9704-7368-9 (In Russ.). DOI: 10.33209/9704-7368-9-FZA-2023.
3. Benn CS, Fisker AB, Rieckmann A, Sorup S, Aaby P. *Vaccinology: time to change the paradigm?* Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e274-e283. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30742-X. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32645296.
4. Покровский В. И., Семенов В. Ф. *Инактивированная гриппозная вакцина защищает от инфарктов и инсультов в период эпидемического подъема гриппа.* Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. 2004. Т.92, №4 (34).
5. Фельдблум И. В., Наумов О. Ю., Девятков М. Ю. и др. *Вакцинация против гриппа как инструмент управления риском смертности от болезней системы кровообращения.* Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011. №1(56): 64–67 (In Russ.).

6. Dmitrieva OA, Mironova Olu, Fomin VV. Influenza vaccination and prognosis for patients with high cardiovascular risk. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1100–1105 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201023.
7. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1701794. DOI:10.1183/13993003.01794-2017.
8. Vardeny O, Udell JA, Joseph J, et al. High-dose influenza vaccine to reduce clinical outcomes in high-risk cardiovascular patients: Rationale and design of the INVESTED trial. *Am Heart J*. 2018;202:97-103. DOI:10.1016/j.ahj.2018.05.007
9. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018;36:202-6. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.11.078
10. Muscante F, de Caterina R. Causal relationship between influenza infection and risk of acute myocardial infarction: pathophysiological hypothesis and clinical implications. *Eur Heart J*. 2020;22(Suppl. E): E68-72. DOI:10.1093/EURHEARTJ/SUAA064
11. Cardoso R, Rivera M, Czarny MJ, et al. In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction and Influenza. *Am J Cardiol*. 2020;125(6):840-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.12.032
12. Hodgson D, Sánchez-Ovando S, Carolan L, et al. Quantifying the impact of pre-vaccination titre and vaccination history on influenza vaccine immunogenicity. *medRxiv [Preprint]*. 2024 Feb 7:2024.01.24.24301614. doi: 10.1101/2024.01.24.24301614. PMID: 38343865; PMCID: PMC10854332.
13. Lafond KE, Porter RM, Whaley MJ, et al. Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18: e1003550.
14. Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8: e497–e510.
15. Boktor S. W., Hafner J. W., Doerr C. Influenza (Nursing). *StatPearls [Internet]*. – StatPearls Publishing, 2023.
16. The Russian government order 18.09.2020 № 2390-r. (In Russ.). Available at: <http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXMkAQZHTA6ixAxIY4lhYBeM.pdf>. Accessed: 24.01.2022.
17. Ilyina, S.V. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Vaccination for Everyone: Simple Answers to Complex Questions: A guide for doctors. Moscow: Limited Liability Company «Pediatr», 2016. – 196 p. (In Russ.). ISBN 978-5-906332-46-2. – EDN VYTJSN.
18. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant: Technical brief and priority actions for Member States World Health Organization HQ: Headquarters, Geneva, Switzerland Update #5: 7 January 2022.
19. Subbotina K. A., Feldblum I. V., Kochergina E. A., et al. Epidemiological Rationale for Changing the Strategy and Tactics of Vaccination of Pertussis in Current Conditions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 27–33 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>.
20. World Health Organization et al. Pertussis vaccines: WHO position paper. September 2015; 28 August 2015; 90, 35: 433–460.
21. Maltezou H.C., Ftika L., Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *Journal of Hospital Infection*. 2013; 4: 243–248.
22. Kostyukova N.N., Bekhlova V.A., Chernyshova T.F. Meningococcal infection in Russia: past and near prospects. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2014. №.2. P.73–79 (In Russ.).
23. Koroleva MA, Gritsay MI, Koroleva IS, et al. Purulent bacterial meningitis in the Russian Federation: Epidemiology and Immunization. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(12):73–80 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-73-80>.
24. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I., et al. Vaccination against chickenpox: Methodological recommendations for pediatricians. *Russian Pediatric Association* – Moscow: Limited Liability Company «Pediatr», 2022. – 56 p. – ISBN 978-5-6046792-0-3. – EDN CVOPLE.
25. Betta M., et al. Perspectives on optimal control of varicella and herpes zoster by mass routine varicella vaccination. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016; 1826: 20160054.
26. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. Rotavirus Infection in Children is an Unsolved Problem. *Review of Guidelines for Vaccinal Prevention*. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (4): 248–257 (In Russ.). doi: 10.15690/pfv14i4.1756.
27. Rosettieet KL, et al. Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 98(4): 1197–1201.
28. Clark A, et al. Estimating global, regional, and national rotavirus deaths in children under <5 years, 2017. *Clin Infect Dis*. 2017.
29. Feldblum I.V., Subbotina K.A., Rychkova O.A., et al. Reactogenicity, safety and immunological efficacy of the live, pentavalent rotavirus vaccine in childhood immunization (results of the multicenter clinical trial). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(4): 363–374 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9>
30. Tarek F, Fakhrutdinova E.Kh. Pathology of the cervix and cervical cancer prevention: current approaches and strategies. *Science Bulletin*. 3.4 (61) (2023): 344–354.
31. Hall M.T., et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health*. 2019; 1: e19-e27
32. Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 45–50 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.190199.
33. Simms K.T., et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *The Lancet Oncology*. 2019; 3: 394–407.
34. Apolikhin O.I., Baranov A.A., Barchuk A.A., et al. Vaccination against diseases caused by human papillomavirus. *Guidelines for pediatricians*. Pediatr. Moscow, 2021. 72 p.
35. <https://www.who.int/ru/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
36. Kaur G, Danovaro-Holliday MC, Mwinyiwa G, Gacic-Dobo M, et al. Routine Vaccination Coverage - Worldwide, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Oct 27;72(43):1155-1161. doi: 10.15585/mmwr.mm7243a1. PMID: 37883326; PMCID: PMC10602616.
37. Bonanni P, Steffen R, Schelling J, et al. (2023) Vaccine co-administration in adults: An effective way to improve vaccination coverage, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 19: 2195786. DOI: 10.1080/21645515.2023.2195786
38. Feldblum IV. Corporate Immunizations Schedule as a Technology for Managing of the Workers Health. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):62–68 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2020-19-6-62-68>.
39. Geppi N. A., Malakhov A. B. Agreed Expert Opinion of the XI Educational International Consensus on Respiratory Medicine in Pediatrics on the organization of pertussis vaccination. *Pediatrics. Consilium Medicum*. – 2022. – №. 4. – С. 331 – 334 (In Russ.).
40. Feldblum I.V. Regional immunization programs: current status and development prospects. *Current Issues in Vaccination. Collection of Scientific Papers*. Moscow, 2023. P. 11–14 (In Russ.).
41. Kubat O., et al. The third ethical commentary to COVID-19 (two years later)—vaccination, solidarity, and trust. *Russian Journal of Infection and Immunity*. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 222–238 (In Russ.).
42. Briko N.I., et al. Improvement of monitoring adverse events during the post-vaccination period (for discussion). *Epidemiology and Vaccination*. 2016;15(6):95–101.
43. Feldblum I. V. Risk-Management in the Field of Vaccine Prevention as one of the Directions of Ensuring Epidemiological and Biological Safety. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):25–30 (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30.
44. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. 2016 Oct;12:295-301. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27658738; PMCID: PMC5078590.
45. Dube E, Ward JK, Verger P, MacDonald NE. Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2021 Apr 1;42:175–191. doi: 10.1146/annurev-pubhealth-090419-102240. PMID: 33798403.
46. Mikhailova E.V., Malugina T.N., Levin D.Yu., et al. Influence of medical and social factors on parents' attitude to specific prevention of infectious diseases in children of the Saratov region during the new coronavirus infection pandemic. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):39–44 (In Russ.). doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-39-44.
47. Turdyeva L.M., Yusupova N.M. Parents' attitudes towards vaccination of children attending preschool institutions. *Modern Science*. 2020; 10(1): 237–240 (In Russ.).
48. Dmitriev A. V., Fedina N. V., Tkachenko T. G., et al. Adherence to vaccination for various populations: survey results. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):32–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37>.
49. Briko N.I., Feldblum I.V., Alyeva M.Kh., Mindlina A.Ya., et al. The concept of risk communications to ensure adherence to vaccination as a necessary component of the strategic development of immunoprophylaxis in Russia. *Public health*. 2021; 1(1):32–43 (In Russ.). DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-32-43.
50. Feldblum I.V., Alyeva M.Kh., Subbotina K.A., Devyatkov M.Yu. Justification for the necessity of an interdisciplinary approach in conducting research, organizing, and managing risks of vaccination prophylaxis. *Preventive Medicine*. 2021. Vol. 24. No. 2. P. 97–101 (In Russ.).

Об авторах

- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 119435, Москва ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. +7 (499) 248-04-13, nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744.
- **Ирина Викторовна Фельдблум** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера, 614000, г. Пермь, ул. Петровапловская, д. 26. +7 (342) 218-16-68, +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.

Поступила: 02.01.2024. Принята к печати: 02.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nikolaj I. Briko** – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University. +7 (499) 248-04-13, nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744.
- **Irina Viktorovna Feldblum** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia, +7 (342) 218-16-68, +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.

Received: 02.01.2024. Accepted: 02.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.





В марте доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России Виктор Иванович СЕРГЕВНИН отметил 75-летний юбилей

Виктор Сергеевич окончил Пермский государственный медицинский институт по специальности «санитария» в 1972 г. В течение 11 лет (1972–1984 гг.) был заведующим эпидемиологическим отделом одной из санэпидстанций г. Перми.

С 1985 г. работает на кафедре эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера: 1984–1991 гг. – ассистент, 1992–1995 гг. – доцент, с 1996 г. – профессор.

В 1984 г., работая практическим врачом-эпидемиологом, защитил кандидатскую диссертацию по эпидемиологии шигеллезов. В 1995 г. выполнил докторскую диссертацию по эпидемиологии сальмонеллезной инфекции.

Научные исследования В. И. Сергеевнина направлены на изучение теоретических вопросов общей эпидемиологии, эпидемиологии и профилактики бактериальных и вирусных острых кишечных инфекций (ОКИ) и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Ученый внес дополнения в эколого-эпидемиологическую классификацию и систему предэпидемической диагностики инфекционных болезней. Разработал экологическую классификацию ОКИ. На примере сальмонеллеза Виктор Иванович предложил методику слежения за эпизоотическим процессом зоонозов в системе эпизоотолого-эпидемиологического надзора. Обосновал высокую результативность применения микробиологического эксперимента в изучении эпидемиологии инфекционных болезней.

В. И. Сергеевнин автор более 700 научных и учебно-методических работ, 2-х монографий «Эпидемиология острых кишечных инфекций» (2008 г.) и «Гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц (микробиологические и эпидемиологические аспекты)» (2010 г.).

Под руководством В. И. Сергеевнина подготовлены одна докторская и 17 кандидатов медицинских наук по специальности «эпидемиология».

С 1992 г. В.И. Сергеевнин является штатным консультантом головных учреждений санитарно-эпидемиологической службы Пермского края. Принимает участие в подготовке региональных регламентирующих документов по профилактике инфекционных заболеваний, расследовании вспышек ОКИ, ИСМП и зоонозных инфекций. Консультирует практических врачей по вопросам эпидемиологического надзора и эпидемиологического контроля, читает лекции на циклах дополнительного профессионального образования.

В. И. Сергеевнин много лет является членом диссертационного совета по эпидемиологии на базе ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера, членом двух координационных советов по профилактике инфекций (внутрибольничных и зоонозных) Минздрава и Роспотребнадзора Пермского края, нештатным экспертом Пермского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы по вопросам инфекционных болезней.

В. И. Сергеевнин награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ, значком «Отличник здравоохранения», почетным знаком академика Е. А. Вагнера.

Виктор Иванович активно сотрудничает с журналом «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика», что высоко ценится редакцией и ее сотрудники ему очень благодарны.

**ЖЕЛАЕМ ЮБИЛЯРУ ЗДОРОВЬЯ, ОПТИМИЗМА, ДОЛГИХ ЛЕТ ЖИЗНИ
И ПЛОДОТВОРНОГО ТРУДА!**

КОКЛЮШ¹ – НЕДОУПРАВЛЯЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ 21-ГО ВЕКА²

до
17
человек

может заразить один
инфицированный коклюшем
(R₀ = 15–17)³

более
24
млн

случаев коклюша в мире за один год⁴

~89
тысяч

случаев смерти от коклюша в 2019 году по данным ВОЗ¹

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ:



Максимальный **своевременный охват** профилактическими прививками детей первых 2-х лет жизни в сроки, декретированные Национальным календарем профилактических прививок (**в 3 – 4,5 – 6 – 18 месяцев**)⁵.



Догоняющая иммунизация детей, не привитых своевременно⁵.



Проведение **возрастных ревакцинаций** против коклюша детей в **6–7 лет, 14 лет**, подростков и взрослых **с 18 лет каждые 10 лет** с момента последней ревакцинации (в том числе проведение «кокон-иммунизации», т. е. ревакцинация родителей, старших братьев и сестер, а также ревакцинация работников здравоохранения и детских дошкольных, школьных и социальных учреждений)⁵.

источники

1. Источник: <https://yaprivit.ru/diseases/koklush/> | Специалисты о прививках.
2. Татченко В. К. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(2): 78-82. [URL: <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975>].
3. Европейский центр профилактики и контроля заболеваемости (ECDC). Консультации с экспертами по вопросам, связанным с коклюшем. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis> [Дата последнего обращения: июль 2021 г.]
4. Степенко А. В., Миндлина А. Я. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения. Журнал инфектологии. 2020; 2: 142-150.
5. Информационное письмо ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 01-21/811 от 09.06.22.