

2024

ИЮЛЬ – АВГУСТ
JULY – AUGUST

Том 23, № 4

Vol. 23, No 4

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)

Прикладные и теоретические аспекты
экологии возбудителей геморрагической
лихорадки с почечным синдромом
и клещевого энцефалита

4

Сравнение физических и химических
инактиваторов при разработке технологии
создания вакцины на основе вируса Пуумала

34

Эпидемиологический мониторинг
энтеровирусной (неполио) инфекции:
обоснование мер его совершенствования

55

Вакцинация подростков — стратегия
сохранения демографического
потенциала нации

128

12+

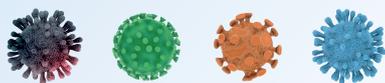
www.epidemvac.ru



Национальная ассоциация
специалистов по контролю инфекционных
и неинфекционных болезней

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ



23-25 октября 2024

г. Москва

Организаторы



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем принять участие во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты», которая состоится **23-25 октября 2024 года в г. Москве**.

Организаторами Конференции являются Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ).

Мероприятие пройдет в очном формате. Место проведения: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

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

УЧАСТИЕ всех зарегистрированных специалистов БЕСПЛАТНОЕ.



nasci.confreg.org

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

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

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

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

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

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

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS: Alexandr D. Botvinkin, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga V. Kovalishena, Dr. Sci. (Med.), Professor (Nizhny Novgorod, Russia); Mikhail P. Kostinov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Alexandr A. Kuzin, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg, Russia); Roman V. Polibin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia); Evgeny D. Savilov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Tatiana A. Semenenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Evgeny A. Tkachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Irina V. Fel'dblum, Dr. Sci. (Med.), Professor (Perm, Russia); Olga V. Tsvircun, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL MEMBERS: Sergey V. Balahonov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Andrey V. Vasin, Dr. Sci. (Biol.) (St. Petersburg, Russia); Alexandr V. Gorelov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Valentina I. Dubrovina, Dr. Sci. (Biol.), (Irkutsk, Russia); Fengming Zhang, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); Vitaliy V. Zverev, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vladimir I. Zlobin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Aidar A. Ishmuhametov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Natalia D. Kolomiec, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Eduard I. Korenberg, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia); Irina S. Korolyova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Alexandr Kramer, Dr. Sci. (Med.), Professor (Greifswald, Germany); Dmitry K. L'vov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Mark van der Linden, Cand. Sci. (Med.) (Aachen, Germany); Valery A. Malov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolai V. Medunitsyn, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian); 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); Vladimир 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

Прикладные и теоретические аспекты экологии возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом и клещевого энцефалита

Е. А. Ткаченко, Т. К. Дзагурова, Д. В. Транквилевский, Н. М. Колясникова, Ю. В. Попова, Р. Д. Теодорович, М. Ф. Ворович, С. С. Курашова, П. Е. Ткаченко, А. С. Балкина, А. В. Белякова, А. А. Ишмухаметов 4

Оригинальные статьи

Методика оценки базового репродуктивного числа актуальных вариантов вируса SARS-CoV-2

А. Н. Герасимов, Е. М. Воронин, Ю. Р. Мельниченко, Р. М. Береговых, К. Ф. Хафизов, Н. И. Брико, В. Г. Акимкин 12

Опыт функционирования обсервационных отделений для лечения больных туберкулезом из контакта с COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19

Е. М. Богородская, Е. А. Котова, Е. Л. Христофорова, И. В. Ноздревых 23

Сравнение физических и химических инактиваторов при разработке технологии создания вакцины на основе вируса Пуумала

С. С. Курашова, М. С. Егорова, М. В. Баловнева, А. Н. Ветрова, А. С. Балкина, Р. Д. Теодорович, В. Г. Петров, Т. К. Дзагурова, Е. А. Ткаченко 34

Направления совершенствования лабораторного компонента вторичной профилактики рака шейки матки

О. Б. Кулешова, Э. А. Домонова, Г. Н. Минкина, Т. Н. Романюк, А. Н. Герасимов, Е. М. Воронин, В. Г. Акимкин 44

Эпидемиологический мониторинг энтеровирусной (неполио) инфекции: обоснование мер его совершенствования

М. В. Новоселова, Е. В. Албаут, Е. Б. Брусина 55

Анализ многолетней динамики заболеваемости и клинико-эпидемиологических особенностей лептоспироза в Гомельской области

О. Л. Тумаш, Л. П. Мамчиц 63

Эпидемиологические особенности ожирения и сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации

О. Л. Тумаш, Л. П. Мамчиц 71

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Многолетний ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае в 2001–2023 гг.

Т. В. Сафьянова*, Е. А. Рехтина, А. С. Силкин 87

Характеристика штамма

Klebsiella pneumoniae, выделенного из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного ребенка по результатам полногеномного секвенирования

А. В. Устюжанин, А. А. Маханек, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, С. В. Бычкова, Д. А. Абакарова 96

Результаты обнаружения РНК-маркеров вируса Западного Нила в зоолого-эпидемиологическом материале из различных регионов Европейской части России в 2021–2023 гг.

Н. В. Бородай, С. К. Удовиченко, А. В. Несговорова, Е. В. Путинцева, А. Ю. Колоскова, А. А. Батулин, А. В. Топорков 104

Эпидемиологические особенности COVID-19 и характеристики пациентов в раннем периоде распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации

А. А. Фомичева, Н. Н. Пименов, С. В. Комарова, А. В. Уртиков, Н. Н. Цапкова, А. Р. Сахаудинов, Д. А. Стрелкова, Г. В. Неклюдова, С. А. Рачина, С. Н. Авдеев, В. П. Чуланов 116

Обзор

Вакцинация подростков как стратегия сохранения демографического потенциала нации

М. П. Костинов 128

Юбилей

Марина Ивановна Петрухина 138

Информация ЦНИИ Эпидемиологии 139

Информация для авторов:

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

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-79582 от 27 ноября 2020 г.
 © Учредители: ООО "Нумиком", ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. © Издатель ООО «Нумиком»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская. Адрес: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Тел. +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru. Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en. Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписка через ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС».

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Applied and Theoretical Aspects of the Ecology of Pathogens of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Tick-Borne Encephalitis
EA Tkachenko, TK Dzagurova, DV Trankvilevsky, NM Kolyasnikova, YuV Popova, RD Teodorovich, MF Vorovich, SS Kurashova, PE Tkachenko, AS Balkina, AV Belyakova, AA Ishmukhameto 4

Original Articles

- Methodology for Estimating the Basic Reproductive Number of Current Variants of the Virus SARS-CoV-2
AN Gerasimov, EM Voronin, IR Melnichenko, RM. Beregovykh, KF Khafizov, NI Briko, VG. Akimkin ... 12

- The Experience of Observational Departments' Functioning for Treatment of Patients with Tuberculosis from COVID-19 Contact and Convalescents after COVID-19
EM Bogorodskaya, EA Kotova, EL Khristoforova, IV Nozdrevatykh..... 23

- Physical and Chemical Inactivators Evaluation for the Puumala Virus Vaccine Technology Development
SS Kurashova, MS Egorova, MV Balovneva, AN Vetrova, AS Balkina, RD Teodorovich, VG Petrov, TK Dzagurova, EA Tkachenko..... 34

- Directions for Improving the Laboratory Component in Secondary Prevention of Cervical Cancer
OB Kuleshova, EA Domonova, GN Minkina, TN Romanuk, AN Gerasimov, EM Voronin, VG Akimkin..... 44

- Epidemiologic Monitoring of Enterovirus (Nepolio) Infection: Rationale for Improvement
OB Kuleshova, EA Domonova, GN Minkina, MV Novoselova, EV Albaut, EB Brusina 55

- Clinical and Epidemiological Characteristics of Leptospirosis in the Gomel Region
OL Tumash, LP Mamchits 63

- Epidemiological Features of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation
YuS Sytaya, AYa Mindlina 71

- A Long-term Retrospective Epidemiological Analysis of the Incidence of Rotavirus Infection in the Altai Krai for 2001–2023
TV Safyanova*, EA Rekhtina, AS Silkin..... 87

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Characteristics of the Klebsiella Pneumoniae Strain Isolated from a Positive Blood Culture of a Premature Newborn Baby According to the Results of Whole Genome Sequencing
AV Ustyuzhanin, AA Makhanyok, GN Chistyakova, II Remizova, SV Bychkova, DA Abakarova 96

- Detection of RNA Markers of West Nile Virus in Zoological and Entomological Material from Various Regions of the European Part of Russia in 2021–2023
NV Borodai, SK Udovichenko, AV Nesgovorova, EV Putinseva, AYu Koloskova, AA Baturin, AV Toporkov 104

- Epidemiological Features of the COVID-19 and Characteristics of Patients during the Spread of the Omicron SARS-COV-2 in Russia
A. A. Фомичева, Н. Н. Пименов, С. В. Комарова, А. В. Уртиков, Н. Н. Цапкова, А. Р. Сахаутдинов, Д. А. Стрелкова, Г. В. Неклюдова, С. А. Рачина, С. Н. Авдеев, В. П. Чуланов..... 116

Review

- Vaccination of Adolescents as an Important Way to Preserve Demographic Nation's Potential
MP Kostinov 128

Anniversary

- Marina Ivanovna Petrukhina 138

- Information of Central Research Institute of Epidemiology 139

Information for Authors:

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

Прикладные и теоретические аспекты экологии возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом и клещевого энцефалита

Е. А. Ткаченко*¹, Т. К. Дзагурова¹, Д. В. Транквилевский², Н. М. Колясникова¹, Ю. В. Попова¹, Р. Д. Теодорович¹, М. Ф. Ворович^{1,3}, С. С. Курашова¹, П. Е. Ткаченко³, А. С. Балкина¹, А. В. Белякова¹, А. А. Ишмухаметов^{1,3}

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

²ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и клещевой энцефалит (КЭ) являются наиболее распространенными природно-очаговыми заболеваниями вирусной этиологии в России. Медицинская и социальная значимость этих двух инфекций определяется обширными очагами их распространения, высокими годовыми показателями заболеваемости населения, возможностью развития тяжелых форм заболевания, приводящих к стойкой инвалидности и смерти. Возбудителями ГЛПС в России являются 6 видов хантавирусов: Хантаан, Амур, Сеул, Пуумала, Куркино и Сочи, которые, иммунологически и генетически значительно отличаясь друг от друга, поддерживают свое существование в природе посредством шести разных видов мелких млекопитающих, являющихся источниками заражения людей. Штаммы вируса КЭ, вызывающие заболеваемость у людей, относятся к пяти филогенетически различным подтипам, включая: Дальневосточный, Европейский, Сибирский, «178-79» и Байкальский. **Цель.** Анализ роли мелких млекопитающих и клещей в экологии возбудителей ГЛПС и КЭ. **Выводы.** Мелкие млекопитающие сохраняют и передают хантавирусы неинфицированным зверькам и клещам. В то же время клещи сохраняют и передают клещам и млекопитающим не только вирус КЭ, но и хантавирусы. Несмотря на таксономическое отличие вирусов-возбудителей ГЛПС и КЭ, отмечено сходство некоторых их экологических свойств.

Ключевые слова: хантавирус, вирус клещевого энцефалита, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клещевой энцефалит, резервуарные хозяева, переносчики

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ткаченко Е. А., Дзагурова Т. К., Транквилевский Д. В. и др. Прикладные и теоретические аспекты экологии возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом и клещевого энцефалита. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):4-11. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-4-11>

Applied and Theoretical Aspects of the Ecology of Pathogens of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Tick-Borne Encephalitis

EA Tkachenko**¹, TK Dzagurova¹, DV Trankvilevsky², NM Kolyasnikova¹, YuV Popova¹,

RD Teodorovich¹, MF Vorovich^{1,3}, SS Kurashova¹, PE Tkachenko³, AS Balkina¹, AV Belyakova¹, AA Ishmukhametov^{1,3}

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow

²Federal Center for Hygiene and Epidemiology, Rosпотребнадзор, Moscow

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Abstract

Relevance. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and tick-borne encephalitis (TBE) are the most common natural focal diseases of viral etiology in Russia. The medical and social significance of these two infections is determined by the extensive foci

* Для переписки: Ткаченко Евгений Александрович, д. м. н., профессор, руководитель научного направления учреждения ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). 108819, Россия, Москва, поселение Московский, посееееелок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1. +7(985)784-30-51, evgeniytkach@mail.ru ©Ткаченко Е. А. и др.

** For correspondence: Tkachenko Evgeniy A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Advisor of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). 108819, Russia, Moscow, Moskovsky settlement, Polio Institute settlement, building 8, building 1 +7(985)784-30-51, evgeniytkach@mail.ru © Tkachenko EA, et al.

of their spread, high annual morbidity rates in the population, and the possibility of developing severe forms of the disease leading to permanent disability and death. The causative agents of HFRS in Russia are 6 types of hantaviruses Hantaan, Amur, Seoul, Puumala, Kurkino and Sochi, which, immunologically and genetically significantly different from each other, support their existence in nature through six different species of small mammals, which are sources of infection in humans. TBE virus strains that cause disease in humans belong to five phylogenetically distinct subtypes, including: Far Eastern, European, Siberian, "178-79" and Baikal.

Aim. Analysis of the role of small mammals and ticks in the ecology of HFRS and TBE pathogens. **Conclusions.** Small mammals retain and transmit hantaviruses to uninfected animals and ticks. At the same time, ticks retain and transmit to ticks and mammals not only the TBE virus, but also hantaviruses. Despite the taxonomic difference between the viruses that cause HFRS and TBE, some of their ecological properties are similar.

Keywords: hantavirus, tick-borne encephalitis virus, hemorrhagic fever with renal syndrome, tick-borne encephalitis, reservoir hosts, vectors.

No conflict of interest to declare.

For citation: Tkachenko EA, Dzagurova TK, Trankvilevsky DV, et al. Applied and Theoretical Aspects of the Ecology of Pathogens of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Tick-Borne Encephalitis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):4-11 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-4-4-11>

Введение

Среди известных инфекций и паразитарных заболеваний социально значимой проблемой в России являются природно-очаговые болезни [1].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – нетрансмиссивный зооноз, вместе с клещевым энцефалитом (КЭ) – трансмиссивная инфекция, передающаяся клещами, являются наиболее распространенными природно-очаговыми заболеваниями вирусной этиологии в России [2,3].

Возбудители ГЛПС (хантавирусы) и КЭ (штаммы вирусов 5 подтипов) – природно-очаговые вирусы. Природные циклы циркуляции этих вирусов затрагивают многие виды млекопитающих и клещей, состав которых меняется в зависимости от географического района, климатических условий и других факторов.

Изучение ГЛПС и КЭ началось в России практически одновременно, более 85 лет назад [4,5]. В XXI веке эти природно-очаговые инфекции по-прежнему представляют угрозу здоровью населения, находящегося в эндемичных районах. Актуальность этих двух инфекций определяется обширными очагами их распространения, высокими годовыми показателями заболеваемости населения, возможностью развития тяжелых форм заболевания, приводящих к стойкой инвалидности и смерти.

ГЛПС имеет самый высокий уровень заболеваемости среди регистрируемых природно-очаговых вирусных болезней в России, КЭ занимает второе место после ГЛПС.

ГЛПС вызывают ортохантавирусы (отряд Bunyvirales, семейство Hantaviridae, род Orthohantavirus). Далее называем их просто «хантавирусы». Хантавирусы – оболочечные вирионы с трехсегментным геномом отрицательной РНК, округлой формы, диаметром от 90 до 130 нм [6,7].

Возбудителями ГЛПС в России являются 6 видов хантавирусов, которые, иммунологически и генетически значительно отличаясь друг от друга, поддерживают свое существование в природе

посредством шести разных видов млекопитающих из семейств Мышиные (*Muridae*) и Хомяковые (*Cricetidae*) отряда Грызуны (*Rodentia*), являющихся источниками заражения людей. Так, в дальневосточных регионах России ГЛПС вызывают вирусы Хантаан, Амур и Сеул, природными резервуарными хозяевами которых являются: восточный подвид полевой мыши (*Apodemus agrarius mantchuricus*), восточноазиатская мышь (*Apodemus peninsulae*) и серая крыса (*Rattus norvegicus*) соответственно. На территории Европейской части России ГЛПС вызывается другими тремя вирусами – Пуумала, Куркино и Сочи, природными резервуарными хозяевами которых являются: рыжая полевка (*Myodes glareolus*), западный подвид полевой мыши (*Apodemus agrarius agrarius*) и кавказская лесная мышь (*Sylvaemus ponticus*) соответственно [8–10].

Следует отметить, что 97,7% случаев ГЛПС в России вызваны вирусом Пуумала, ассоциированным с рыжей полевкой *Myodes glareolus* – естественным резервуарным хозяином вируса [8]. Лишь 2,3% случаев ГЛПС были вызваны другими пятью хантавирусами. Таким образом, вирус Пуумала играет основную роль в структуре заболеваемости ГЛПС в России.

Заражение человека хантавирусами может происходить разными путями, включая:

1. Аэрогенный (воздушно-пылевой) – хантавирус вместе с аэрозолями, содержащими продукты жизнедеятельности млекопитающих, через верхние дыхательные пути попадает в легкие человека (где условия для его размножения наиболее благоприятны) с последующей диссеминацией через кровь в другие органы [11–13].
2. Контактный – с зараженными хантавирусом продуктами жизнедеятельности млекопитающих, попадающими непосредственно на поврежденную кожу, на слизистые оболочки глаз, носа или рта [14].
3. Укусы грызунов – заражение слюной инфицированных хантавирусом животных [15].

4. Алиментарный – контакт с употребляемой человеком пищей, зараженной хантавирусом [16,17], занесение хантавируса с грязными руками при курении [18,19] и других действиях [20]. Эти данные указывают на возможное заражение человека хантавирусом через пищеварительный тракт [21].
5. Внутриутробная передача хантавируса – есть информация, что в Китае у 10 из 84 больных ГЛПС беременных женщин беременность закончилась мертворождением [22]. При этом у 4 умерших детей был выделен хантавирус, у двух из выживших детей обнаружены антитела к хантавирусу, которые сохранялись до трехлетнего возраста.
6. С укусами клещей – имеющиеся в настоящее время данные указывают на заражение хантавирусами клещей естественным образом и передачу инфицированными клещами хантавируса при укусе (возможно – со слюной) мелким восприимчивым млекопитающим, а также трансвариально (вертикально) своему потомству [23–25]. Кроме того, воспроизведение экспериментальной клиники ГЛПС было показано японскими и советскими авторами при введении людям стерильных фильтратов взвеси растертых гамазовых (*Gamasoidea*) клещей, собранных с мышевидных грызунов или из их гнезд [26].

В совокупности эти данные бросают вызов нынешней парадигме, согласно которой грызуны являются единственным резервуаром патогенных для человека хантавирусов, и что человек заражается этими вирусами при вдыхании инфицированных аэрозолей. Суть альтернативного варианта заключается в том, что в передаче вируса могут принимать участие клещи, которые присутствуют на грызунах, или в их гнездах, или на земле [38]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить жизнеспособность хантавируса в клеще и определить тем самым, действительно ли паразитические клещи могут быть источниками и переносчиками патогенных для человека хантавирусов.

За всю историю изучения ГЛПС передача возбудителей инфекции при контактах с больными ГЛПС, в частности, при уходе персонала за больными в лечебных организациях, не зарегистрировано.

Возбудителем КЭ является вирус КЭ – род *Ortoflavivirus*, семейство *Flaviviridae*. ВКЭ – оболочечный вирус с несегментированным одноцепочечным РНК-геномом положительной полярности, длиной от 9000 до 12500 нуклеотидов, вирионы сферической формы, диаметром 40–60 нм [27].

Штаммы вируса КЭ, вызывающие КЭ у людей, относятся к пяти филогенетически различным подтипам ВКЭ: Дальневосточному, Европейскому, Сибирскому, «178-79» и Байкальскому [28–31]. Кроме того, в последнее время выделен еще Гималайский подтип [32]. Каждый подтип вируса КЭ имеет различный патогенный потенциал для человека, свою территорию

обитания, в пределах которой отмечается его доминирование, связан с конкретным видом клещевого переносчика и кругом позвоночных хозяев. На сегодняшний день наиболее генетически гетерогенным и географически распространенным является Сибирский генотип, способный вызвать весь спектр клинических проявлений заболевания у человека – от легких лихорадочных форм до тяжелых очаговых форм с летальным исходом, а также хронические формы с инвалидизацией или же инapparантное течение инфекции [33].

Ареал вируса КЭ во многом совпадает с ареалами его основных переносчиков – клещей *I. persulcatus* (таежный клещ), *I. ricinus* (лесной клещ), а в ряде регионов Сибири – клеща *I. pavlovskyi* [33].

Вирусом КЭ люди обычно заражаются при присасывании клеща (трансмиссивный механизм) или при попадании в рану гемолимфы раздавленного инфицированного клеща. Заражение алиментарным путем возможно при употреблении в пищу непастеризованного молока от коз или крупного рогатого скота, инфицированных вирусом КЭ, а также через другие молочные продукты, приготовленные из такого молока. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет классический трансмиссивный механизм передачи возбудителя – во время кровососания инфицированный клещ вводит вирус со слюной в организм животного и человека [34,35]. В 1962 г. Benda R. и Danes L. экспериментально осуществили передачу ВКЭ респираторным путем лабораторным мышам и обезьянам *Macacus cynomolgus* [36]. Кроме того, регистрируются случаи заболевания КЭ и с неустановленным путем передачи. Однако при этом, все пациенты указывали на посещение лесопарковых территорий и отмечали ползающих клещей на одежде, на коже или снимали клещей с домашних животных. Таким образом, установлена передача вируса КЭ трансмиссивным, контактным, алиментарным и респираторным (аэрогенным) путями.

Для КЭ характерна строгая сезонность, начало которой связано с увеличением активности клещей. Человек как случайное звено в экологической цепи жизнедеятельности вируса не может передать вирус другим лицам, т.е. является его экологическим тупиком.

Возбудители ГЛПС и КЭ могут существовать только в той паразитарной системе, где каждый участник системы выполняет определенную «функцию», без которой невозможно длительное существование паразитарной системы в целом (эпизоотический процесс).

Для выявления роли мелких млекопитающих, которые могут служить источниками хантавируса, были исследованы животные, отловленные практически во всех ландшафтных зонах России. В результате инфицированность хантавирусами была обнаружена у 60 видов животных, относящихся к 4 семействам отряда *Rodentia* (Грызуны): *Cricetidae* (Хомячьи) – 30 видов, *Muridae* (Мышиные) – 11

видов, *Sciuridae* (Беличьи) – 4 вида, *Gliridae* (Соневые) – 1 вид, а также к 2 семействам отряда *Insectivora* (Насекомоядные): *Soricidae* (Землеройковые) – 12 видов и *Talpidae* (Кротовые) – 2 вида [37–49].

Помимо мелких млекопитающих, хантавирусный антиген был обнаружен в легких 13 видов птиц, отловленных на Дальнем Востоке России: серая цапля (*Ardea cinerea*), полосатая цапля (*Butorides striata*), евразийская сойка (*Garrulus glandarius*), чернолицая овсянка (*Emberiza spodocephala*), желтогорлая овсянка (*Emberiza elegans*), угольная синица (*Parus ater*), болотная синица (*Poecile palustris*), обыкновенный фазан (*Phasianus colchicus*), дайрская горихвостка (*Phoenicurus aureus*), лесной поползень (*Sitta europaea*), уральская сова (*Strix uralensis*), рыжеволосая горлица (*Streptopelia orientalis*), рябчик (*Tetrastes bonasia*), причем от желтогорлой овсянки (*Emberiza elegans*) был выделен вирус Хантаан [40,44].

В структуре зараженных хантавирусами млекопитающих рыжая полевка составляла более половины всех выявленных млекопитающих [39].

Обследование мелких млекопитающих показало, что практически в каждой ландшафтной зоне имеются природные очаги с разной степенью активности хантавирусов. В активных природных очагах присутствие инфекции отмечено практически у всех видов грызунов и насекомоядных (даже у редких), хотя и в гораздо меньшей степени, чем у основных резервуарных хозяев, которые обычно преобладают на очаговой территории [46,50]. Подавляющее большинство видов грызунов и насекомоядных, а также видов птиц – носителей хантавируса, вероятно, являются случайными (тупиковыми).

Результаты экспериментальных и полевых исследований позволяют сформулировать общие черты, присущие хантавирусным зоонозам [9,46]:

- Двучленная паразитарная система «вирус – теплокровный хозяин», где вирус циркулирует без участия членистоногих переносчиков – нетрансмиссивные зоонозы.
- Наличие у каждого хантавируса или его геноварианта лишь одного резервуарного хозяина (вида или подвида), связанного с ним эволюционно, который способен поддерживать очаги, и невозможность замены его в этом качестве другими теплокровными животными – видоспецифичность возбудителя. Следствие этого – отсутствие очагов данного вируса за пределами ареала основного хозяина. Этот хозяин служит источником инфекции в природных очагах и отвечает за заражение людей на всех фазах эпизоотического процесса и на всем протяжении ареала данного вируса. Именно этим хантавирусные инфекции принципиально отличаются от других природно-очаговых зоонозов, у которых два и более вида теплокровных могут быть основными и/или дополнительными

хозяевами – носителями одного возбудителя и взаимозаменяемы в этом качестве во времени и пространстве.

- Бессимптомное течение инфекции в организме инфицированных вирусоносителей, не влияющее на их жизнедеятельность (рост, размножение, подвижность, продолжительность жизни) и, соответственно, на численность и возрастную-функциональную структуру популяций – латентная (инаппарантная) форма инфекции у естественных хозяев.
- Пожизненное (до 15 месяцев) сохранение вируса в организме резервуарного хозяина с активизацией его размножения и выделения во внешнюю среду с экскретами (слюной, мочой, калом) чаще всего в первый месяц после заражения – персистирующая инфекция с короткими периодами активного вирусоносительства.
- Горизонтальная (эстафетная) передача возбудителя в популяции хозяина, происходящая в основном воздушно-пылевым путем, – респираторный путь передачи вируса. Таким же образом заражаются люди, находящиеся в очагах хантавирусов, патогенных для человека. Заражение в закрытых помещениях происходит особенно эффективно, что характерно для респираторных инфекций.
- Длительное сохранение инфекционного вируса во внешней среде, что способствует его эстафетной передаче в популяции хозяина – возможность заражения животных и людей без непосредственного контакта с вирусоносителями при достаточной концентрации возбудителя во внешней среде.

Перечисленные особенности универсальны для различных хантавирусов и несомненно оказывают большое влияние на характер циркуляции инфекции среди их резервуарных хозяев.

Взаимоотношения хантавирусов с основными теплокровными хозяевами на организменном и популяционном уровнях и механизмы передачи возбудителя внутри двучленной паразитарной системы «вирус – теплокровный хозяин» обладают рядом характерных черт. Их сочетание определяет специфику современного распространения, пространственной приуроченности и функционирования природных очагов хантавирусных инфекций [46].

Во все фазы эпизоотического процесса возбудитель циркулирует в популяциях резервуарных хозяев. По современным представлениям, они прошли длительный путь совместной эволюции, что делает эти двучленные паразитарные системы особенно устойчивыми. Все биологические виды, не связанные с хантавирусами эволюционно, судя по косвенным данным, могут быть лишь случайными хозяевами возбудителя, т.е. являются биологическим тупиком инфекции подобно человеку.

Характер эпизоотического и эпидемического процессов в природных очагах различных

хантавирусов и их пространственное распределение максимально тесно связаны с особенностями биологии и динамики популяций основных хозяев.

В настоящее время не вызывает сомнения, что природные очаги, ассоциированные с разными хантавирусами, следует рассматривать отдельно, классифицируя их по вирусному агенту или резервуарному хозяину [46].

Согласно одному из основных положений концепции функционирования природных очагов хантавирусной инфекции нетрансмиссивного характера – хантавирусных зоонозов, нозоареал ГЛПС ограничен ареалом грызунов-носителей патогенных для человека хантавирусов. Выявление хантавирусного антигена у диких грызунов является прямым доказательством циркуляции возбудителя ГЛПС в обследуемом районе. Однако возможность обнаружения специфического антигена происходит не постоянно, и частота выявления положительных на присутствие этого антигена животных может значительно меняться в различные временные промежутки в пределах даже ограниченной территории одного и того же района. Это связано с особенностями эпизоотического процесса, который периодически может активизироваться или затухать.

Спонтанная зараженность вирусом КЭ установлена у 18 видов иксодовых клещей [33,51]. Из них только 2 вида, относящиеся к роду *Ixodes*, – его основные переносчики и долговременные хранители: таежный (*I. persulcatus*) и лесной (*I. ricinus*) клещи.

С начала 60-х годов прошлого века и до настоящего времени специалисты отводят особенно важную роль в диссеминации вируса КЭ мелким млекопитающим, придавая им ключевое значение в существовании всей паразитарной системы [52]. Интенсивно размножающиеся мелкие млекопитающие, отличающиеся, как известно, быстрой сменой поколений, обеспечивают регулярный массовый приток молодых неиммунных особей и тем самым создают условия для интенсивного размножения и диссеминации вируса [53].

Преимагинальные фазы развития клещей – основных переносчиков вируса – в общей сложности паразитируют на зверьках, обитающих в конкретной местности. При этом основная роль «прокормителя» отводится преобладающим (доминирующим) в определенный период времени мелким млекопитающим. Наибольшее значение как прокормители клещей по всей лесной зоне имеют лесные полевки рода *Myodes*: рыжая полевка (*Myodes glareolus*), красная полевка (*Myodes rutilus*) и красно-серая полевка (*Craseomys rufocanus*), а также бурозубки рода *Sorex*: обыкновенная бурозубка (*Sorex araneus*), средняя бурозубка (*Sorex caecutiens*), малая бурозубка (*Sorex minutus*) и другие виды бурозубок. В Европейской части России неполовозрелых клещей прокармливают главным образом рыжая полевка (*Myodes glareolus*) и обыкновенная бурозубка (*Sorex araneus*). В Азиатской

части России рыжую полевку заменяют красная полевка (*Myodes rutilus*) или красно-серая полевка (*Craseomys rufocanus*) [54]. В некоторых Европейских очагах существенное значение имеют: европейская лесная мышь (*Sylvaemus sylvaticus*) и желтогорлая мышь (*Sylvaemus flavicollis*), а в дальневосточных очагах – полевая мышь (*Apodemus agrarius*) и восточноазиатская мышь (*Apodemus peninsulae*) [52,53]. Эти виды чаще всего доминируют среди мелких млекопитающих на очаговых территориях КЭ в разных регионах России [55].

От грызунов и насекомоядных, играющих различную роль в эпизоотическом процессе, были выделены штаммы и получены изоляты РНК всех генотипов ВКЭ, включая от таких видов, как: красная полевка (*Myodes rutilus*), красно-серая полевка (*Craseomys rufocanus*), полевка экономка (*Alexandromys oeconomicus*), восточноазиатская мышь (*Apodemus peninsulae*), узкочерепная полевка (*Lasiopodomys gregalis*), рыжая полевка (*Myodes glareolus*), длиннохвостый суслик (*Urocitellus undulatus*), домовая мышь (*Mus musculus*), европейская лесная мышь (*Sylvaemus sylvaticus*), темная полевка (*Agricola agrestis*), полевая мышь (*Apodemus agrarius*), обыкновенная полевка (*Microtus arvalis*), плоскочерепная полевка (*Alticola strelzowi*), большешушная полевка (*Alticola macrotis*), обыкновенная бурозубка (*Sorex araneus*), европейский крот (*Talpa europaea*), обыкновенная белка (*Sciurus vulgaris*) [56].

Удивительными находками явились случаи выделения штаммов ВКЭ европейского подтипа из легочной ткани диких грызунов в Южной Корее [57] (подобно общепринятому методу выделения хантавирусов).

Следует отметить практически одинаковый видовой состав мелких млекопитающих, инфицированных хантавирусами и ВКЭ (6 семейств: *Talpidae*, *Soricidae*, *Sciuridae*, *Cricetidae*, *Muridae*, *Gliridae* двух отрядов *Rodentia* и *Insectivora*).

Помимо мелких грызунов и насекомоядных, преимагинальные фазы клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* нападают также на более крупных зверьков: ежей (*Erinaceus europaeus*), белок (*Sciurus vulgaris*) и бурундуков (*Eutamias sibiricus*). Эти виды играют значительно меньшую роль как прокормители клещей по сравнению с перечисленными выше животными более мелких размеров, но для оценки возможности передачи вируса клещами важно, что на бурундуках и других зверьках среднего размера одновременно может паразитировать значительное число личинок, и, в особенности, нимф. Прокормителями личинок и нимф *I. ricinus* могут быть кроты (*Talpa europaea*). В обжитых районах большое значение в прокормлении взрослых клещей имеют сельскохозяйственные животные, особенно крупный и мелкий рогатый скот. Во многих случаях они выступают в роли основных прокормителей имаго там, где скот регулярно выпасают в лесах [58].

На большинство видов птиц клещи *I. persulcatus* и *I. ricinus* нападают редко и не повсеместно. Более

регулярно они паразитируют на птицах, которые проводят много времени на земле в поисках корма [58].

Полевые паразитологические и экспериментальные вирусологические исследования свидетельствуют о том, что из числа прокормителей клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* главную роль в поддержании процесса циркуляции вируса КЭ играют разные виды мелких млекопитающих [58].

Сами клещи могут служить не только переносчиками возбудителей, но и выполнять функции их амплификаторов или природных резервуаров. Циркуляция возбудителя в очаге частично может происходить за счет только клещей, передающих его вертикально своему потомству (трансовариальная передача) или при совместном питании инфицированных и неинфицированных особей на одном животном (горизонтальная передача), а также половым путем при спаривании [36]. Изучение половой передачи ВКЭ у клещей *I. persulcatus* показало, что от самцов самкам вирус передается в 50% случаев. Подобная сопряженность вируса со сперматогенезом свидетельствует о значительной эволюционной давности связей этого вируса с генеративной системой самцов иксодид [36].

Заключение

ГЛПС и КЭ являются наиболее распространенными природно-очаговыми заболеваниями вирусной этиологии в России. Несмотря на таксономическое отличие возбудителей этих инфекций показано некоторое сходство их экологических свойств.

На основании анализа литературных и собственных данных открываются дополнительные

аспекты в изучении экологии хантавирусов, совместно циркулирующих с вирусом КЭ на единых территориях природных очагов, из чего можно сделать следующие выводы:

- подавляющее количество видов мелких млекопитающих – прокормителей клещей – инфицированы хантавирусами, хотя в их эстафетной передаче участвуют лишь резервуарные хозяева вирусов;
- мелкие млекопитающие из отрядов *Rodentia* и *Insectivora* сохраняют хантавирусы и передают их неинфицированным зверькам и клещам;
- возможна трансовариальная передача хантавирусов клещам;
- клещи сохраняют хантавирусы и могут передавать их млекопитающим и клещам;
- передача вируса КЭ от клещей человеку общепризнана, а передача хантавирусов – возбудителей ГЛПС человеку возможна в настоящее время только гипотетически, лишь на основании косвенных данных.

Экспериментально полученное доказательство истинной роли паразитических клещей разной таксономической принадлежности в обеспечении жизнеспособности патогенных для человека хантавирусов, а также их способности быть источниками и переносчиками возбудителя ГЛПС человеку позволит усовершенствовать противоэпидемические и профилактические (создание комбинированной вакцины) мероприятия по борьбе с ГЛПС и КЭ и в значительной степени уменьшить тяжесть социально-экономических последствий, связанных с проблемой этих инфекций.

Литература

1. Единая межведомственная информационно-статистическая система Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации. Доступно на: <https://www.fedstat.ru/indicator/38208/> Ссылка активна на 15 июля 2024.
2. Tkachenko E., Kurashova S., Balkina A., et al. Cases of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome In Russia during 2000–2022. *Viruses*. 2023. Vol. 15. P. 1537.
3. Колясникова Н. М., Ишмухаметов А. А., Акимкин В. Г. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023. Т. 22, № 1. С. 104–123.
4. Тарзанская В. А. Клиника острого нефрита. Труды Дальневосточного мединститута. 1935. Т. 2, № 1. С. 156–161.
5. Зильбер Л. А., Левкович Е. Н., Шубладе А. К. и др. Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита. *Архив биологических наук*. 1938. Т. 52, № 1. С. 162–163.
6. Maes P., Alkhovsky S., Bao Y., et al. Taxonomy of the family Arenaviridae and the order Bunyavirales: Update 2018. *Arch. Virol.* 2018. Vol. 163, N8. P. 2295–2310.
7. Schmaljohn C., Dalrymple J. Analysis of Hantaan virus RNA: Evidence for a new genus of Bunyaviridae. *Virology* 1983. Vol. 131, N2. P. 482–491.
8. Ткаченко Е. А., Бернштейн А. Д., Дзагурова Т. К. и др. Актуальные проблемы современного этапа изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Журнал Микробиологии Эпидемиологии и Иммунобиологии*. 2013. № 1. С. 51–58.
9. Ткаченко Е. А., Дзагурова Т. К., Бернштейн А. Д. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России: успехи и актуальные проблемы на современном этапе. Сборник трудов региональной научно-практической конференции «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: эпидемиология, профилактика и диагностика на современном этапе». Казань. 2019. С. 117–124.
10. Klempa B., Tkachenko E., Dzagurova T., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by two distinct lineages of Dobrava hantavirus emerging In Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14, N4. P. 617–625.
11. Кулажен С. М., Федорова Н., Кетилладзе Е. Лабораторная вспышка геморрагической лихорадки с почечным синдромом (клинико-эпидемиологическая характеристика). *Журнал Микробиологии Эпидемиологии и Иммунобиологии*. 1962. № 33. С. 121–126.
12. Чумаков М. П. Исследования вирусных геморрагических лихорадок. *Журнал Гигиена. Эпидемиол. Микробиол.* 1963. № 7. С. 125–135.
13. Luo Z.Z., Liu Y.F. Isolation of epidemic hemorrhagic fever virus from air of rearing experimental animal room. *Proceedings of International symposium on HFRS, Hubei (China)*. 1992. P. 88.
14. Ткаченко Е. А., Дзагурова Т. К., Ткаченко П. Е. Хантавирусы: экология, молекулярная биология, морфология, патогенез и диагностика хантавирусных инфекций. *Молекулярная медицина*. 2009. № 5. С. 36–41.
15. Vaheiri A., Strandin T., Hepojoki J., et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013. Vol. 11. P. 539–550.
16. Nuutinen H., Vuoristo M., Färkkilä M., et al. Hemorrhagic gastropathy in epidemic nephropathy. *Gastrointest. Endosc.* 1992. Vol. 38. P. 476–480.
17. Ruo S., Li Y., Tong Z., et al. Retrospective and prospective studies of hemorrhagic fever with renal syndrome in rural China. *J. Infect. Dis.* 1994. Vol. 170. P. 527–534.
18. Van Loock F., Thomas I., Clement J., et al. A case-control study after a hantavirus infection outbreak in the south of Belgium: who is at risk?. *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 28. P. 834–839.
19. Vapalahti K., Viretala A., Vaheiri A., et al. Case-control study on Puumala virus infection: smoking is a risk factor. *Epidemiol. Infect.* 2010. Vol. 138. P. 576–584.
20. Clement J., Crowcroft N., Maes P., et al. Smoking and other risk factors for hantavirus infections: the whole story. *Epidemiol. Infect.* 2011. Vol. 139. P. 1284–1286.
21. Witkowski P., Perley C., Brocato R., et al. Gastrointestinal Tract as Entry Route for Hantavirus Infection. *Front. Microbiol.* 2017. Vol. 8. P. 1721.
22. Слонова Е. А., Ткаченко Е. А., Иванис В. А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. М. Владивосток; 2006.
23. Jiang F., Wang L., Wang Sh., et al. Meteorological factors affect the epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome via altering the breeding and hantavirus-carrying states of rodents and mites: a 9 years' longitudinal study. *Emerging Microbes & Infections*. 2017. Vol. 6, N11. P. e104.
24. Yu Xi., Tesh RB. The role of mites in the transmission and maintenance of Hantaan virus (Hantavirus: Bunyaviridae). *J Infect Dis* 2014. Vol. 210. P. 1693–699.
25. Houck MA., Qin H., Roberts HR. Hantavirus transmission: potential role of ectoparasites. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2001. Vol. 1. P. 75–79.
26. Ткаченко Е. А., Ишмухаметов А. А. История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинский Совет*. – 2017. – № 4. – С. 86–92.
27. Локтев В. Б. Таксономия флавивирусов и новые флавивирусы. 38–55 с. В кн. *Клещевой энцефалит в XXI веке*. – М.: Наука, 2021. – 471 с.

28. Gritsun TS, Frolova TV, Pogodina VV, et al. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses. *Virus Res.* 1993; 27(2): P. 201–209.
29. Gritsun TS, Frolova TV, Zhankov AI, et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. *J. Virol.* 2003; Vol. 77, N1. P. 25–36.
30. Demina TV, Dzhoiev YuP, Verkhovina MM, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J Med Virol.* 2010; V82, № 6. P. 965–76.
31. Демина Т. В., Джиоев Ю. П., Козлова И. В. и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования. *Вопросы вирусологии.* 2012. Т. 57, № 4. С. 13–19.
32. Dai X., Shang G., Lu S., et al. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerging Microbes and Infectious.* 2018; V7, N1. P. 74.
33. Коренберг Э. И., Помелова Н. С., Осин В. Г. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Наука; 2013.
34. Ruzek D, Avšič Županč T, Borde J, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res.* 2019; V.164. P. 23–51.
35. Gresiková M, Sekeyová M, Stúpalová S et al. Sheep milkborne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia. *Intervirol.* 1975; Vol.5, N1-2. P.57–61.
36. Чункихин С.П., Леонова Г. Н. Экология и географическое распространение арбовирусов. М. Медицина. 1985.
37. Ткаченко Е.А., Окулова Н.М., Юничева Ю. В. и др. Эпизоотологические и вирусологические особенности природного очага хантавирусной инфекции в субтропической зоне Краснодарского края. *Вопросы вирусологии.* 2005. Т.50, № 3. С. 14–19.
38. Ткаченко Е. А., Рыльцева Е. В., Мясников Ю. А. и др. Изучение циркуляции вируса ГЛПС среди мелких млекопитающих на территории СССР. *Вопросы вирусологии.* 1987. Т. 32, № 6. С. 709–715.
39. Савицкая Т. А., Иванова А. В., Исаева Г. Ш. и др. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2022 г. и прогноз ее развития на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023. №1. С. 85–95.
40. Слонова Р. А., Косой М. Э., Астахова Т. И. и др. Источники вируса ГЛПС в очагах Приморья. *Вопр. Вирусол.* 1985. №2. С. 189–192.
41. Gavrilovskaya IN., Arpekina NS., Miasnikov YA., et al. Features of circulation of HFRS virus among small mammals in the European USSR. *Arch. Virol.* 1983. Vol.75. P. 313–316.
42. Иванов Л. И., Здановская Н. И., Ткаченко Е. А. и др. Ареал и природные резервуары вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР. *Вопросы вирусологии.* 1989. Т. 34, № 5. С. 595–598.
43. Tkachenko EA, Lee HW. Etiology and epidemiology of HFRS. *Kidney Int. Suppl.* 1991. Vol. 35. P. 54–61.
44. Slonova RA., Tkachenko EA., Kushnarev EL., et al. Hantavirus isolation from birds. *Acta Virol.* 1992. Vol.36. P. 493.
45. Clement J., McKenna P., Tkachenko E., et al. Hantavirus infections in rodents. In: *Virus Infections of Vertebrates: Virus Infections of Rodents and Lagomorphs*; Osterhaus, A.D.M.E., Eds.; Elsevier Science B.V. 1994. P. 295–316. ISBN 0-444-81909-6.
46. Бернштейн А. Д., Гаерликовская И. Н., Анекина Н. С. и др. Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2010. № 2. С. 5-13.
47. Лишина Л. Н., Иванов Л.И., Компанец Г. Г. и др. Хантавирусы (Hantaviridae: Orthohantavirus), циркулирующие среди насекомых на Дальнем Востоке России. *Вопросы вирусологии.* 2023. Т.68, №1. С. 79–85.
48. Yashina LN, Abramov SA, Zhiagalina A, et al. Geographic distribution and phylogeny of soricine shrew-borne Seewis virus and Altai Virus In Russia. *Viruses.* 2021. Vol.13, N7. P. 1286.
49. Yashina LN, Panov VV, Abramov SA, et al. Academ virus, a novel hantavirus in the Siberian Mole (*Talpa altaica*) from Russia. *Viruses.* 2022. Vol. 14. P. 309
50. Балакцрев А. Е., Башкирцев В. Н., Седова Н. С. и др. Эпизоотология геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Центральном Черноземье. *Вопросы вирусологии.* 2006. Т. 51. №5. С. 28–32.
51. Korenberg E.I. Some contemporary aspects of natural focal ecology and epidemiology of tickborne encephalitis. *Folia parasitologica.* 1976. Vol.23, N.4. P.357–366.
52. Süss J., Kahl O. Ticks and tick-borne diseases – the successful story goes on. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011. Vol.2, N1. P1.
53. Вотяков В. И., Злобин В. И., Мишаева Н. П. Клещевые энцефалиты в Евразии. *Вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции.* Наука. Новосибирск. 2002. 437 стр.
54. Korenberg E.I., Gordova N.B., Kovalevskii Yu.V. Lyme boreliosis biology, epidemiology and control. *International, Oxford, 2002.* P. 175.
55. Транквилевский Д. В. О заражении мелких млекопитающих возбудителями зоонозов в Российской Федерации. *Здоровье и окружающая среда.* 2016. № 10. С. 53–56.
56. Демина Т.В., Козлова И.В., Верхожина М.М. и др. Байкальский субтип вируса клещевого энцефалита. 175–191 с. В кн. Клещевой энцефалит в XXI веке. -М.: Наука, 2021. - 471 с.
57. Yun S-M., Kim S.Y., Ju Y.R., et al. First complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis virus isolates obtained from wild rodents in South Korea. *Virus Genes.* 2011. Vol. 42. P. 307–316. doi: 10.1007/s11262-011-0575-y.
58. Данчинова Г.А., Хаснашинов М.А., Ляпунова Н.А., Соловаров И.С. Экология вируса клещевого энцефалита. 241-261 с. В кн. Клещевой энцефалит в XXI веке. М.: Наука, 2021. - 471 с.

References

1. Unified Interdepartmental Information and Statistical System of the Ministry of Digital Development, Communications and Mass Media of the Russian Federation Available at: <https://www.fedstat.ru/indicator/38208/>. Accessed: 15 July 2024. (In Russ.).
2. Tkachenko E, Kurashova S, Balkina A, et al. Cases of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome In Russia during 2000–2022. *Viruses.* 2023;15:1537. doi: 10.3390/v15071537
3. Kolyasnikova NM, Ishmukhametov AA, Akimkin VG. The current state of the problem of tick-borne encephalitis in Russia and the world. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(1):104–23 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-104-123
4. Targanskaia VA. Clinical course of acute nephritis. *Proceedings of Far Eastern Medical Institute. Khabarovsk Russia.* 1935;2(1):156–61 (In Russ.).
5. Zilber LA, Levkovich EN, Shubladze AK, et al. Etiology of spring-summer epidemic encephalitis. *Arhiv biologicheskikh nauk.* 1938;52(1):162–3 (In Russ.).
6. Maes P, Alkhovsky S, Bao Y, et al. Taxonomy of the family Arenaviridae and the order Bunyavirales: Update 2018. *Arch Virol* 2018; 163(8):2295–2310. doi: 10.1007/s00705-018-3843-5.
7. Schmaljohnn, CS, Dalrymple JM. Analysis of Hantaan virus RNA: Evidence for a new genus of Bunyaviridae. *Virology.* 1983;131(2):482–491. doi: 10.1016/0042-6822(83)90514-7.
8. Tkachenko EA, Bershtein AD, Dzagurova TK, et al. Actual problems of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2013;1:51–58 (In Russ.).
9. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Bernshtein AD, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia: successes and actual problems at the present stage. *Collection of proceedings of the regional scientific and practical conference «Hemorrhagic fever with renal syndrome: epidemiology, prevention and diagnosis at the present stage».* Kazan. 2019; P. 117–124 (In Russ.).
10. Klempa B, Tkachenko E, Dzagurova T, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by two distinct lineages of Dobrava hantavirus emerging in Russia. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(4):617–625. doi: 10.3201/eid1404.071310.
11. Kulagin SM, Fedorova N, Ketiladze E. A laboratory outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome (clinical-epidemiological characteristics). *Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* 1962;N33:121–126 (In Russ.).
12. Chumakov MP. Studies of virus haemorrhagic fevers. *J Hyg Epidemiol. Microbiol* 1963; 7:125–135 (In Russ.).
13. Luo ZZ, Liu YF. Isolation of epidemic hemorrhagic fever virus from air of rearing experimental animal room. *Proceedings of International symposium on HFRS. Hubei (China), 1992.* P.88.
14. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Tkachenko PE. Hantaviruses: ecology, molecular biology, morphology, pathogenesis and diagnosis of hantavirus infections. *Molecular medicine.* 2009;5:36–41 (In Russ.).
15. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11:539-550. doi: 10.1038/nrmicro3066.
16. Nuutinen H, Vuoristo M, Färkkilä M, et al. Hemorrhagic gastrophy in epidemic nephropathy. *Gastrointest. Endosc.* 1992;38:476–480. doi: 10.1016/S0016-5107(92)70480-5.
17. Ruo S, Li Y, Tong Z, et al. Retrospective and prospective studies of hemorrhagic fever with renal syndrome in rural China. *J. Infect. Dis.* 1994;170:527–534. doi: 10.1093/infdis/170.3.527.
18. Van Loock F, Thomas I, Clement, J, et al. A case-control study after a hantavirus infection outbreak in the south of Belgium: who is at risk? *Clin Infect Dis* 1999;28:834–839. doi: 10.1086/515196.
19. Vapalahti K, Virtala A, Vaehri A, et al. Case-control study on Puumala virus infection: smoking is a risk factor. *Epidemiol Infect* 2010;138:576–584. doi: 10.1017/S095026880999077X.
20. Clement J, Crowcroft N, Maes P, et al. Smoking and other risk factors for hantavirus infections: the whole story. *Epidemiol Infect* 2011;139:1284–1286. doi: 10.1017/S0950268810002424.
21. Witkowski P, Perley C, Brocato R, et al. Gastrointestinal tract as entry route for hantavirus infection. *Front Microbiol* 2017;8:1721. doi: 10.3389/fmicb.2017.01721.
22. Slonova RA, Tkachenko EA, Ivanis VA, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome. M. Vladivostok. 2006 (In Russ.).
23. Jiang F, Wang L, Wang S et al. Meteorological factors affect the epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome via altering the breeding and hantavirus-carrying states of rodents and mites: a 9 years' longitudinal study. *Emerg Microbes Infect* 2017;6(11):e104. doi:10.1038/emi.2017.92.
24. Yu XJ, Tesh RB. The role of mites in the transmission and maintenance of Hantaan virus (Hantavirus: Bunyaviridae). *J Infect Dis.* 2014;210:1693–1699. doi: 10.1093/infdis/jiu336.
25. Houck MA, Qin H, Roberts HR. Hantavirus transmission: potential role of ectoparasites. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2000;1:75–79. doi: 10.1089/153036601750137723.
26. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA. History of hemorrhagic fever with renal syndrome etiology studying. *Medicinskij Sovet.* 2017; 4:86–92 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4-86-92
27. Loktev V.B. Flavivirus taxonomy and new Flaviviruses. 38–55 p. *Tick-Borne Encephalitis in The 21st Century.* M.: Nauka, 2021. - 471 p. (In Russ.).
28. Gritsun TS, Frolova TV, Pogodina VV, et al. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses. *Virus Res.* 1993;27(2):201–209. doi: 10.1016/0168-1702(93)90082-x.
29. Gritsun TS, Frolova TV, Zhankov AI, et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. *J Virol.* 2003;77(1):25–36. doi: 10.1128/jvi.77.1.25-36.2003.
30. Demina TV, Dzhoiev YP, Verkhovina MM, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J Med Virol.* 2010;82(6):965–76. doi:10.1002/jmv.21765. PMID: 20419810.
31. Demina TV, Dzhoiev YuP, Kozlova IV, et al. Genotypes 4 and 5 of tick-borne encephalitis virus: features of the structure of genomes and a possible scenario for their formation. *Vopr. Virusol.* 2012;57(4):13–19 (In Russ.).
32. Dai X., Shang G., Lu S., et al. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerging Microbes and Infectious.* 2018;7(1):74. doi: 10.1038/s41426-018-0081-6.
33. Korenberg EI, Pomelova NS, Osin VG. Natural focal infections transmitted by ixodid ticks. *Moscow: Science;* 2013 (In Russ.).
34. Ruzek D, Avšič Županč T, Borde J, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res.* 2019;164:23 – 51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014.
35. Gresikova M, Sekeyova M, Stúpalova S., et al. Sheep milkborne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia. *Intervirol.* 1975;5(1–2):57–61. doi: 10.1159/000149880.
36. Чункихин СП, Леонова ГН. Экология и географическое распространение арбовирусов. М. Медицина, 1985 (In Russ.).
37. Tkachenko EA, Oukulova NV, Yunicheva YuV, et al. Epizootological and virological features of the natural focus of hantavirus infection in the subtropical zone of the Krasnodar Territory. *Vopr. Virusol.* 2005; 50(3):14–19 (In Russ.).
38. Tkachenko EA, Rylyteva EV, Mysnikov YA, et al. A study of the circulation of HFRS virus among small mammals in USSR. *Vopr. Virusol.* 1987;6:709–715 (In Russ.).
39. Savitskaya TA, Ivanova AV, Isaeva GSh, et al. Analysis of the epidemiological situation of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Russian Federation in 2022 and forecast of its development for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2023;1:85–95 (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-85-95.
40. Slonova RA, Kosoy ME, Astachova TI, et al. The sources HFRS virus in Primorsky regions foci. *Vopr. Virusol.* 1985;2:189–192 (In Russ.).

41. Gavrilovskaya IN, Apekina, NS, Miasnikov, YA, et al. Features of circulation of HFRS virus among small mammals in the European USSR. Arch. Virol. 1983;75:313–316. doi: 10.1007/BF01314898.
42. Ivanov LI, Zdanovskaya N, Tkachenko, EA, et al. Distribution area and natural reservoirs of HFRS virus in the Far East, USSR. Vopr. Virusol. 1989;1:595–598 (In Russ.).
43. Tkachenko EA, Lee H.W. Etiology and epidemiology of HFRS. Kidney Int. Suppl. 1991;35:54–56.
44. Slonova RA, Tkachenko EA, Kushnarev EL, et al. Hantavirus isolation from birds. Acta Virol. 1992;36:493.
45. Clement J, McKenna P, Tkachenko E, et al. Hantavirus infections in rodents. In: Virus Infections of Vertebrates: Virus Infections of Rodents and Lagomorphs; Osterhaus, A.D.M.E., Eds.; Elsevier Science B.V. 1994, 295–316. ISBN 0-444-81909-6.
46. Bernshtein AD, Gavrilovskaya IN, Apekina NS, et al. Features of the natural locality of hantavirus zoonoses. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2010;2:5–13 (In Russ.).
47. Yashina LN, Ivanov LI, Zdanovskaya NI, et al. Shrew-borne hantaviruses (Hantaviridae: Orthohantavirus) in the Far East of Russia. Problems of Virology. 2023;68(1) (In Russ.). doi: 10.36233/0507-4088-165.
48. Yashina LN, Abramov SA, Zhigalin A, et al. Geographic distribution and phylogeny of soricine shrew-borne Seewis virus and Altai Virus In Russia. Viruses. 2021;13(7):1286. doi: 10.3390/v13071286.
49. Yashina LN, Panov VV, Abramov SA, et al. Academ virus, a novel hantavirus in the Siberian Mole (*Talpa altaica*) from Russia. Viruses. 2022;14:309. doi: 10.3390/v14020309.
50. Balakirev AE, Bashkirtsev VN, Sedova NS, et al. Epizootology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Central Black Earth Region. Vopr. Virusol. 2006;51(5):28–32 (In Russ.).
51. Korenberg EI. Some contemporary aspects of natural focality and epidemiology of tickborne encephalitis. Folia parasitologica. 1976;23(4):357–366.
52. Süß J., Kahl O. Ticks and tick-borne diseases—the successful story goes on. Ticks Tick Borne Dis 2011;2(1):1. doi: 10.1016/j.ttbdis.2011.01.001.
53. Votyakov VI, Zlobin VI, Mishaeva NP. Tick-borne encephalitis in Eurasia. Issues of ecology, molecular epidemiology, nosology, evolution. The Science. Novosibirsk 2002 (In Russ.).
54. Korenberg EI, Gordova NB, Kovalevskii Yu.V. Lyme boreliosis biology, epidemiology and control. International, Oxford, 2002.
55. Trankvilevskiy DV. About infection of small mammals with pathogens of zoonoses in the Russian Federation. Health and environment. 2016;10(283):53–56 (In Russ.).
56. Demina TV, Kozlova I.V., Verkhozina M.M. and others. Baikal subtype of tick-borne encephalitis virus. 175–191 p. In the book. Tick-borne encephalitis in XXI century. - M.: Nauka, 2021:471 (In Russ.).
57. Yun S-M., Kim S.Y., Ju Y.R., et al. First complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis virus isolates obtained from wild rodents in South Korea. Virus Genes. 2011;42:307–316. DOI 10.1007/s11262-011-0575-y.
58. Danchinova G.A., Khasnatinov M.A., Lyapunova N.A., Solovarov I.S. Ecology of tick-borne encephalitis virus. 241–261 p. In the book. Tick-borne encephalitis in XXI century. - M.: Nauka, 2021. - 471 p. (In Russ.).

Об авторах

- **Евгений Александрович Ткаченко** – д. м. н., руководитель научного направления ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7(985)784-30-51, evgeniytkach@mail.ru. ORCID 0000-0002-6829-1241
- **Тамара Казбековна Дзагурова** – д. м. н., заведующая лабораторией геморрагических лихорадок ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7(495)531-01-70 (лаб. 37-20), dzaguron@gmail.com
- **Дмитрий Валерьевич Транквилевский** – зоолог ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, +7(977) 415-45-04, trankvilevskiy@mail.ru. ORCID 0000-0002-4896-9369
- **Надежда Михайловна Колясникова** – д. м. н., заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ведущий научный сотрудник ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), +7(963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID 0000-0002-9934-2582.
- **Юлия Валерьевна Попова** – научный сотрудник ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), +7(495) 318-40-00, juliapopova10@yandex.ru. ORCID 0000-0002-8231-1018
- **Ростислав Дмитриевич Теодорович** – научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79621389452, rostislavteo@mail.ru. ORCID 0000-0003-2117-597X
- **Михаил Фридрихович Ворович** – ведущий научный сотрудник ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7(916) 170-73-34, vorovich_mf@chumakovs.su. ORCID 0000-0002-7367-6357
- **Светлана Сергеевна Курашова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79653093241, kurashova_ss@chumakovs.su. ORCID 0000-0001-9934-699X
- **Петр Евгеньевич Ткаченко** – врач-гастроэнтеролог ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), +7(916) 677-64-51, dr.ptk@mail.ru. ORCID 0000-0002-0605-323X
- **Алла Владимировна Белякова** – ученый секретарь, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (929) 608-90-15, belyakova_av@chumakovs.su. ORCID 0000-0003-4363-6394.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145

Поступила: 15.06.2024. Принята к печати: 08.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Evgeniy A. Tkachenko** – Dr. Sci. (Med.), Scientific supervisor of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +7(985)784-30-51, evgeniytkach@mail.ru. ORCID 0000-0002-6829-1241
- **Tamara K. Dzagurova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the laboratory of hemorrhagic fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +7(495)531-01-70 (lab. 37-20), dzaguron@gmail.com. ORCID 0000-0002-6656-1682
- **Dmitry V. Trankvilevsky** – zoologist, Federal Center for Hygiene and Epidemiology, Rosпотребнадзор. +7(977)415-45-04, trankvilevskiy@mail.ru. ORCID 0000-0002-4896-9369
- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Dr. Sci. (Med.), Head of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7(963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID 0000-0002-9934-2582.
- **Yulia V. Popova** – researcher of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), +7(495) 318-40-00, juliapopova10@yandex.ru. ORCID 0000-0002-8231-1018
- **Rostislav D. Teodorovich** – Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79621389452, rostislavteo@mail.ru. ORCID 0000-0003-2117-597X
- **Mikhail F. Vorovich** – leading researcher of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7(916) 170-73-34, vorovich_mf@chumakovs.su. ORCID 0000-0002-7367-6357
- **Svetlana S. Kurashova** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79653093241, kurashova_ss@chumakovs.su. ORCID 0000-0001-9934-699X Pyotr Evgenievich, Sechenov First Moscow State Medical University, gastroenterologist, +7(916) 677-64-51, dr.ptk@mail.ru, ORCID 0000-0002-0605-323X
- **Alexandra S. Balkina** – Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79296637029, ale-bal@yandex.ru. ORCID 0000-0002-9704-7774
- **Alla V. Belyakova** – scientific secretary of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7 (929) 608-90-15, belyakova_av@chumakovs.su. ORCID: 0000-0003-4363-6394.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, general director of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145

Received: 15.06.2024. Accepted: 08.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Методика оценки базового репродуктивного числа актуальных вариантов вируса SARS-CoV-2

А. Н. Герасимов*¹, Е. М. Воронин¹, Ю. Р. Мельниченко¹, Р. М. Береговых¹,
К. Ф. Хафизов¹, Н. И. Брико², В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Резюме

Актуальность. Высокая заразность и мутагенность SARS-CoV-2 в сочетании с относительной кратковременностью сохранения иммунного ответа означает, что проблема контроля заболеваемости COVID-19 и далее будет актуальной. Для планирования противоэпидемических мероприятий нужно знать количественную величину базового репродуктивного числа (R_0), однако имеющиеся методики позволяют оценить его только для первого варианта SARS-CoV-2. В связи с этим актуальна разработка методик оценки R_0 для актуальных вариантов возбудителя COVID-19 по скорости смены одного варианта другим. **Цель.** Количественная оценка базового репродуктивного числа (R_0) для вариантов вируса SARS-CoV-2, доминировавших в разные периоды пандемии COVID-19, а также создание методики, позволяющей оценить контактное число сменяющих друг друга вариантов других патогенов, включая как вирусы, так и бактерии. **Материалы и методы.** Используется модификация SIR-модели для двух вариантов SARS-CoV-2 и фактические данные о заболеваемости COVID-19 и результатах секвенирования вируса, выделенного в Москве. **Результаты.** Получено, что для варианта SARS-CoV-2 Дельта R_0 было около 10, а для актуальных вариантов Омикрон оно превышает 30. **Обсуждение.** В отличие от имеющихся предлагаемая методика позволяет оценивать базовое репродуктивное число в условиях проведения противоэпидемических мероприятий, а также с учетом динамики заболеваемости в популяции с коллективным иммунным и типа циркулирующего вируса патогена. **Заключение.** Предложенная методика позволяет оценить изменение базового репродуктивного числа возбудителя COVID-19 по скорости вытеснения одного варианта SARS-CoV-2 другим.

Ключевые слова: варианты SARS-CoV-2, оценка базового репродуктивного числа R_0

Конфликт интересов не заявлен

Для цитирования: Герасимов А. Н., Воронин Е. М., Мельниченко Ю. Р. и др. Методика оценки базового репродуктивного числа актуальных вариантов вируса SARS-CoV-2. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):12-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-12-22>

Methodology for Estimating the Basic Reproductive Number of Current Variants of the Virus SARS-CoV-2

AN Gerasimov**¹, EM Voronin¹, IR Melnichenko¹, RM. Beregovykh¹, KF Khafizov, NI Briko², VG. Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (CRIE)

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Abstract

Relevance. The high infectivity and mutagenicity of SARS-CoV-2, combined with the relative short duration of the immune response, means that the problem of controlling the incidence of COVID-19 will continue to be relevant. **Aims.** To plan anti-epidemic measures, you need to know the quantitative value of the basic reproductive number (R_0), however, the available methods for estimating the R_0 made it possible to estimate it only for the initial version of SARS-CoV-2. In this regard, the task was set to develop a method for estimating R_0 for current pathogen variants based on the rate of change from one variant to another, including both viruses and bacteria. **Materials and methods.** A modification of the SIR model for two variants of SARS-CoV-2 and actual data on the incidence of COVID-19 and the results of sequencing the virus SARS-CoV-2 isolated in Moscow are used. **Results.** It was found that for the SARS-CoV-2 Delta variant R_0 was about 10, and for the current Omicron variants it exceeds 30. **Discussion.** In contrast to existing methods, the proposed method allows one to estimate R_0 in the context of anti-epidemic measures, as well as by the dynamics of morbidity in a population with a collective immune status, taking into account the typical structure of the circulating

* Для переписки: Герасимов Андрей Николаевич, д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. andr-gerasim@yandex.ru. ©Герасимов А. Н. и др.

** For correspondence: Gerasimov AN, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Leading Researcher of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, +7 (495) 974-96-46. andr-gerasim@yandex.ru. ©Gerasimov AN, et al.

SARS-CoV-2. **Conclusion.** The proposed method makes it possible to estimate the change in the basic reproductive number of the SARS-CoV-2 based on the rate of displacement of one variant by another.

Keywords: version of SARS-CoV-2, basic reproductive number
No conflict of interest to declare.

For citation: Gerasimov AN, Voronin EM, Melnichenko IR, et al. Methodology for Estimating the Basic Reproductive Number of Current Variants of the Virus SARS-CoV-2. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):12-22 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-12-22>

Введение

Пандемия COVID-19 стала фактором, существенно влияющим на жизнь человечества в последние годы.

В настоящий момент число умерших непосредственно от COVID-19, по официальной статистике, приближается к 7 млн человек, однако увеличение общей смертности существенно выше [1], а потери экономики оцениваются в процентах от ВВП [2].

Есть и много других негативных последствий пандемии, которые еще предстоит оценить [3].

Первоначальные надежды на то, что эпидемию COVID-19 удастся локализовать, оказались тщетными. Причины, затрудняющие контроль заболеваемости:

- достаточно высокая заразность даже первоначального варианта вируса с контактным числом около 3 [4];
- наличие бессимптомных больных COVID-19, активно распространяющих инфекции [5];
- высокая мутагенность возбудителя, благодаря которой примерно раз в полгода появляются новые, более заразные варианты возбудителя [6];
- отсутствие длительного стойкого специфического иммунитета после перенесенного заболевания или вакцинации [7].

В связи с вышеизложенным представляется чрезвычайно актуальным вопрос о прогнозировании динамики заболеваемости, в том числе на фоне проведения противоэпидемических мероприятий, для чего нужно знать количественную величину заразности актуальных вариантов возбудителя COVID-19.

К настоящему времени опробованы несколько вариантов оценки величины базового репродуктивного числа возбудителя COVID-19 – R_0 , являющегося количественной мерой активности механизма передачи возбудителя, однако все они не подходят для новых вариантов вируса SARS-CoV-2. В частности, успешно использовавшийся в начале 2020 г. метод оценки R_0 первого варианта возбудителя COVID-19 по соотношению скорости роста заболеваемости и длительности заразного периода болезни применим только при циркуляции этого варианта вируса в неиммунной популяции и при отсутствии противоэпидемических мероприятий [8].

Оценить величину R_0 по средней доле неиммунной части популяции не удается, так как на настоящий момент нет точного понимания, какой именно

уровень специфических антител является защитным [9].

В связи с этим необходима методика, которая позволяет оценить величину базового репродуктивного числа доминирующих вариантов вируса SARS-CoV-2 по скорости смены их циркуляции.

Разработка таких методик становится возможной благодаря появлению массового секвенс-анализа, позволяющего рассматривать динамику заболеваемости на уровне конкретного варианта вируса SARS-CoV-2.

Цель исследования – количественная оценка базового репродуктивного числа (R_0) для вариантов вируса SARS-CoV-2, доминировавших в разные периоды пандемии COVID-19, а также создание методики, позволяющей оценить контактное число сменяющих друг друга вариантов других патогенов, включая как вирусы, так и бактерии.

Материалы и методы

Наиболее используемой математической моделью для анализа эпидемического процесса является компартмент-модель, или в виде исходной простейшей гомогенной модели SIR, или в виде ее модификации с введением дополнительных групп, состояний и т.д. [10,11].

В простейшей модели SIR каждый член популяции может находиться в одном из трех состояний – восприимчивый, инфицированный и невосприимчивый (иммунный). При этом считается, что все характеристики членов популяции в каждом состоянии идентичны, то есть:

- риск заражения у всех восприимчивых одинаков;
- заразность всех инфицированных одинакова, в частности, не зависит от времени после заражения;
- вероятность выздоровления не зависит от длительности времени после заражения и т.д.

Простота модели и малое количество имеющихся в ней параметров позволяет использовать ее и в случае ограниченного объема информации об изучаемой болезни. Использование более реалистичных моделей ограничивается необходимостью иметь для этого точное количественное описание. Например, даже для хорошо известных инфекционных болезней мы не можем сказать, как количественно меняется средняя заразность инфицированного с течением времени после заражения.

При этом многие нужные для практики параметры (например, скорость роста заболеваемости

Original Articles

при отсутствии противоэпидемических мероприятий, оценку необходимого для элиминации качества вакцины и охвата вакцинацией и пр.) даже простейшие модели определяют достаточно точно [12].

Рассмотрим математическую модель динамики эпидемического процесса для случая двух циркулирующих в популяции вариантов вируса SARS-CoV-2.

Будем считать, что все члены популяции могут находиться только в одном из следующих четырех состояний:

- восприимчивый (долю этой популяции будем обозначать как S);
- инфицированный первым вариантом вируса SARS-CoV-2 (долю этой части популяции будем обозначать как I_1);
- инфицированный вторым вариантом вируса SARS-CoV-2 (долю этой части популяции будем обозначать как I_2);
- иммунный.

Из принятых предположений следует, что если переболевший через некоторое время теряет иммунитет, то он теряет его к обоим вариантам одновременно. В этом случае динамика описывается системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} I_1 &= \frac{R_1}{T_1} S I_1 - \frac{1}{T_1} I_1 \\ \frac{d}{dt} I_2 &= \frac{R_2}{T_2} S I_2 - \frac{1}{T_2} I_2 \\ \frac{d}{dt} S &= -\frac{R_1}{T_1} S I_1 - \frac{R_2}{T_2} S I_2 + \gamma(1-S) \end{aligned} \quad (1)$$

где T_k и R_k – средняя длительность заразной фазы заболевания и R_0 для k-ого варианта вируса SARS-CoV-2, $k=1,2$, а $1/\gamma$ – среднее время сохранения специфического иммунитета, препятствующего повторному инфицированию.

Если, помимо этого, в популяции проводятся противоэпидемические мероприятия, снижающие активность механизма передачи в M раз, то система (1) приобретет вид:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} I_1(t) &= \frac{R_1}{M(t)T_1} S(t)I_1(t) - \frac{1}{T_1} I_1(t) \\ \frac{d}{dt} I_2(t) &= \frac{R_2}{M(t)T_2} S(t)I_2(t) - \frac{1}{T_2} I_2(t) \\ \frac{d}{dt} S(t) &= -\frac{R_1}{M(t)T_1} S(t)I_1(t) - \frac{R_2}{M(t)T_2} S(t)I_2(t) + \gamma(1-S(t)) \end{aligned} \quad (2)$$

Из первого и второго уравнения системы (1) получаем:

$$\frac{d}{dt} \ln I_k = \frac{R_k S / M - 1}{T_k}, k=1,2 \quad (3)$$

Проинтегрировав по времени, получим:

$$\begin{aligned} \ln I_k(t) - \ln I_k(0) &= \ln \frac{I_k(t)}{I_k(0)} = \int_0^t \frac{R_k S(\tau) - 1}{M(\tau)T_k} d\tau = \\ &= \frac{R_k}{T_k} \int_0^t \frac{S(\tau)}{M(\tau)} d\tau - \frac{t}{T_k}, k=1,2 \end{aligned} \quad (4)$$

$$\text{Откуда: } I_k(t) = I_k(0) e^{\frac{R_k}{T_k} \int_0^t \frac{S(\tau)}{M(\tau)} d\tau - \frac{t}{T_k}}, k=1,2 \quad (5)$$

Так как из (4):

$$\begin{aligned} \ln \frac{I_k(t)}{I_k(0)} + \frac{t}{T_k} &= \frac{R_k}{T_k} \int_0^t \frac{S(\tau)}{M(\tau)} d\tau, k=1,2, \text{ то} \\ \frac{\ln \frac{I_1(t)}{I_1(0)} + \frac{t}{T_1}}{\ln \frac{I_2(t)}{I_2(0)} + \frac{t}{T_2}} &= \frac{R_1 T_2}{R_2 T_1} \end{aligned} \quad (6)$$

В результате получили, что соотношение должно оставаться постоянным.

Далее для анализа были использованы данные о результатах секвенирования вируса SARS-CoV-2, загруженные на платформу VGARus по состоянию на 20 февраля 2023 г. (из которых полногеномных секвенирований материала, выделенного в Москве, было 35083, более подробно по анализируемым периодам – в тексте статьи).

Для статистического анализа заболеваемости рассчитывались среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (σ) и статистическая погрешность среднего (m).

Скорость темпа роста (падения) заболеваемости определялась при помощи линейной регрессии, доверительные границы к числу случаев – на основании биномиального распределения, достоверность различия частот – при помощи точного варианта критерия «хи-квадрат».

Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$. При оценке статистической значимости различий при множественном сравнении использовалась поправка Бонферрони.

Результаты

При рассмотрении результатов сиквенс-анализа вируса SARS-CoV-2 в Москве [6] было получено, что число проведенных исследований существенно зависит от дня недели с 19.01.2021 по 28.11.2022 (по дате забора материала, учитывались только полные варианты анализа генома).

Так как и число проведенных анализов и число выявленных случаев заболевания зависело от дня недели, то далее при использовании соотношения (6) в качестве величины сдвига по времени t будет использоваться 7 дней.

При определении средних дат выделения разных вариантов вируса SARS-CoV-2 было получено следующее:

Таблица 1. Число заболевших и результаты сиквенс-анализа по дням недели. Москва, 19.01.2021–28.11.2022
Table 1. Number of cases and results of sequence analysis by day of the week. Moscow, 01/19/2021 – 11/28/2022

День недели Day of the week	Alpha	B.1.1.523	Delta	Omicron	Другие Other	Не идентифицировано Not identified	Всего Total	Число заболевших Number of sick people
Понедельник Monday	42	68	3270	2636	5	517	6538	243035
Вторник Tuesday	27	50	2577	2755	9	298	5716	219436
Среда Wednesday	29	49	1783	2367	6	352	4586	268422
Четверг Thursday	28	16	1505	2410	6	276	4241	315527
Пятница Friday	29	20	1632	2274	4	360	4319	296005
Суббота Saturday	17	29	1663	2176	8	261	4154	280691
Воскресенье Sunday	30	18	1995	2297	8	219	4567	260518

Таблица 2. Статистические параметры даты идентификации (по дате забора материала) вируса SARS-CoV-2 в Москве, 19.01.2021–28.11.2022

Table 2. Statistical parameters of the identification date (based on the date of material collection) of the virus SARS-CoV-2 isolated in Moscow, 01/19/2021–11/28/2022

Параметры Parameters	Alpha	B.1.1.523	Delta	Omicron	Другие Other	Всего Total
N	202	250	14425	16915	46	34120
M	02.04.2021	05.05.2021	02.11.2021	14.06.2022	02.05.2021	26.01.2022
m	2,29	2,05	0,56	0,76	9,71	1
σ	32,56	32,48	67,01	98,91	65,86	184,99
Min	28.12.2020	02.01.2021	01.03.2021	22.07.2020	19.01.2021	01.01.2020
Max	30.07.2021	12.09.2021	30.11.2021	14.06.2022	17.08.2021	30.11.2021

Примечание: N – число случаев, M – среднее арифметическое, m – статистическая погрешность среднего, σ – среднеквадратичное отклонение (standard deviation).

Note: N – number of cases, M – arithmetic mean, m – statistical error of the mean, σ – standard deviation.

Видно, что для вариантов Alpha и B.1.1.523 среднееквадратичное отклонение составляло около месяца, для Delta – два месяца и для Omicron – три месяца. Разность между средними датами Alpha и B.1.1.523 составила около месяца, то есть вариант B.1.1.523 начал вытеснять Alpha, когда вызываемая им заболеваемость была «на высоте», а приходы Delta и Omicron были на спаде заболеваемости предыдущим вариантом.

На следующем рисунке приведена динамика распределения по вариантам вируса SARS-CoV-2.

Выделим следующие периоды:

- 1) с 24 декабря 2020 г. по 10 марта 2021 г. – появление и рост распространенности варианта вируса Альфа (до 24 декабря – недостаточное число сиквенсов для анализа);
- 2) с 10 марта по 27 апреля 2021 г. – снижение распространенности варианта Альфа, рост распространенности вируса SARS-CoV-2 B.1.1.523;
- 3) с 25 апреля по 12 июня 2021 года – вируса SARS-CoV-2 Дельта вытесняет геновариант B.1.1.523;

- 4) с 20 декабря 2021 г. по 28 января 2022 г. – Омикрон вытесняет вариант вируса Дельта.

Корректно оценить события первого периода представилось возможным. Во-первых, в этот период было проведено всего 133 сиквенса вируса, в результате которого вариант вируса SARS-CoV-2 Альфа был обнаружен в 44 случаях. Во-вторых, рост доли варианта Альфа происходил за счет снижения доли неидентифицированных вариантов вируса, что могло быть следствием еще не отработанной технологии. Так как в некоторые периоды времени число идентифицированных вариантов вируса SARS-CoV-2 Альфа было равно нулю, то, по техническим соображениям (так как логарифм нуля не определен), оно было заменено на $\frac{1}{2}$.

Исходя из числа заболевших в определенный день и распределения секвенированных по вариантам вирусов рассмотрим динамику ожидаемого количества больных по вызвавшим заболевание вариантам вируса.

На рисунке 2 пунктиром показаны разрывы в данных из-за того, что в некоторые дни

Рисунок 1. Динамика циркуляции вариантов вируса SARS-CoV-2
Picture 1. Dynamics of circulation of SARS-CoV-2 virus variants

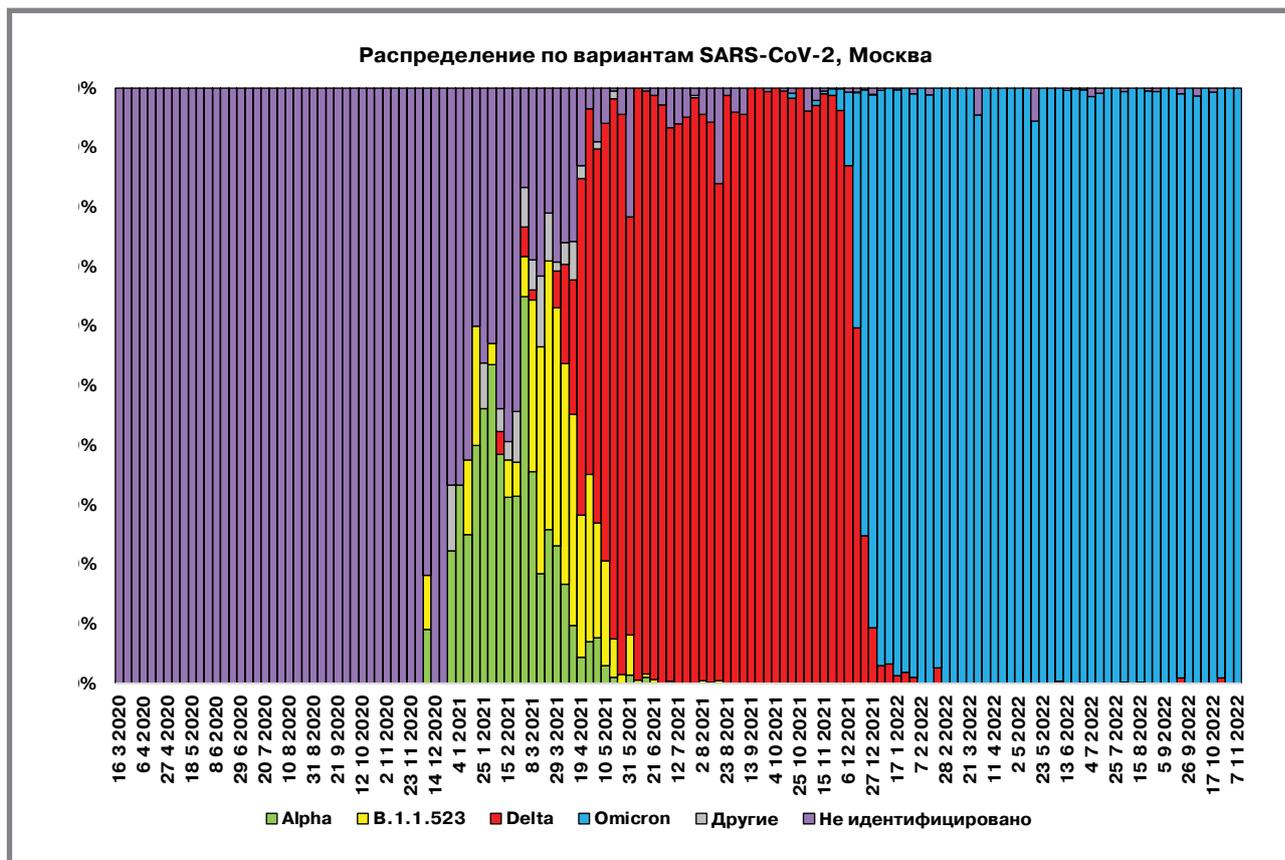
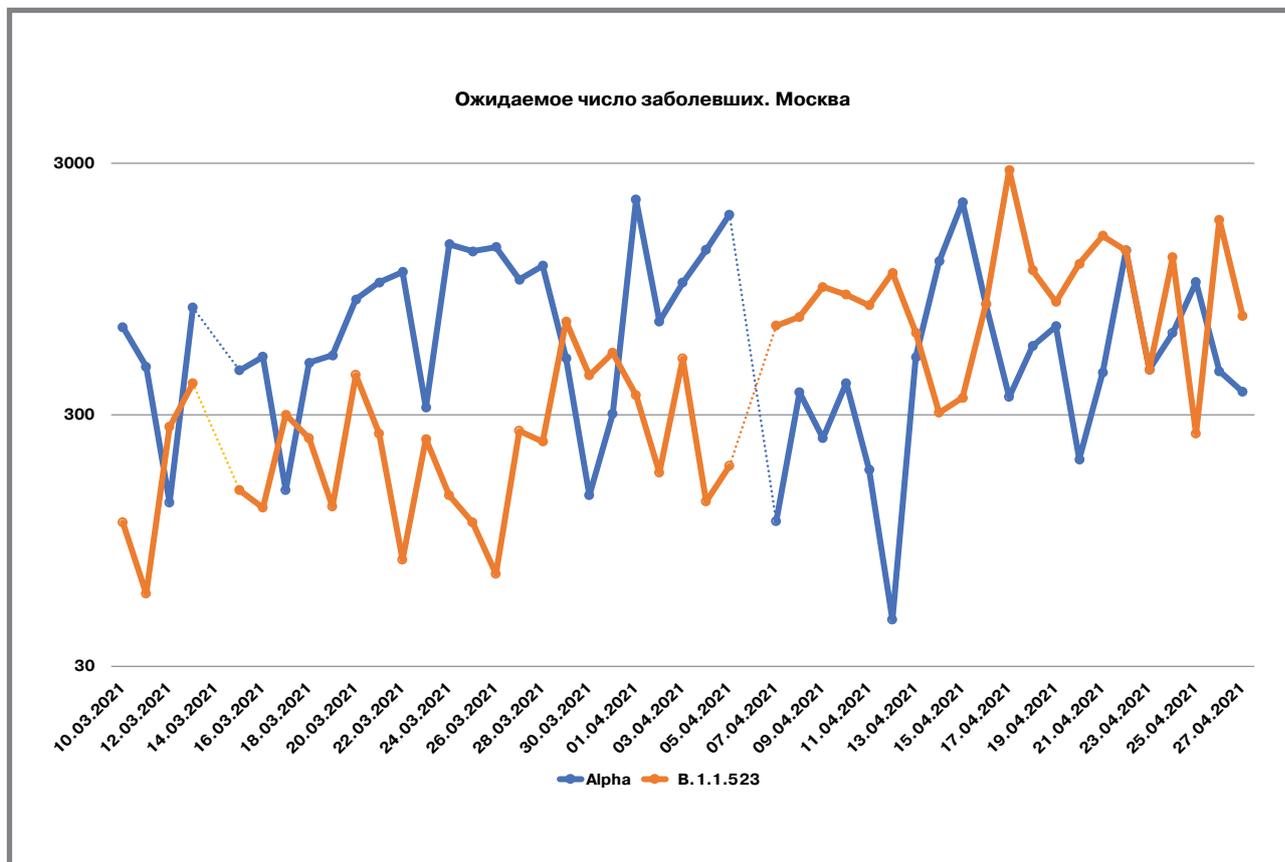


Рисунок 2. Ожидаемое число заболевших COVID-19 в Москве при разных вариантах вируса SARS-CoV-2
Picture 2. Expected number of COVID-19 cases in Moscow, divided by virus SARS-CoV-2 variants



сиквенс-исследований не проводилось. Если за данный день данный вариант выделен не был, то для того, чтобы можно было рассчитывать логарифм заболеваемости, число находок заменено на $\frac{1}{2}$.

Для геноварианта вируса SARS-CoV-2 Альфа средняя величина изменения логарифма заболеваемости за день в рассматриваемый промежуток времени равна $-0,00169 \pm 0,00868$ (здесь и далее используется вариант «показатель \pm статистическая погрешность»), то есть статистически достоверного повышения или снижения заболеваемости нет, тогда как для при варианте В.1.1.523 эта величина – $0,04763 \pm 0,00668$ и в предположении о характерном времени заболевания в 12 дней [4,5,8].

$$\frac{R_0(1)}{R_0(2)} \approx \frac{7(-0,00169 \pm 0,00868) + 7/12}{7 \times 7(0,04764 \pm 0,00668) + 7/12} \approx$$

$$\approx \frac{0,5715 \pm 0,0607}{0,9168 \pm 0,0468} \approx 0,6234 \pm 0,1179$$

Или величина R_0 для варианта вируса В.1.1.523 в $1,604 \pm 0,118$ раза больше, чем для варианта Альфа.

При этом статистически достоверных отличий от прямолинейной тенденции для логарифма

ожидаемой заболеваемости, вызванной геновариантами вируса В.1.1.523, не выявлено. Отсутствие отличия от прямолинейной тенденции соответствует гипотезе о том, что между рассматриваемыми двумя вариантами вируса SARS-CoV-2 имеется полный или близкий к нему перекрестный иммунитет.

На рисунке 3 показана динамика заболеваемости в следующий период – смены доминирующего варианта на вариант Дельта.

Для варианта вируса В.1.1.523 средняя величина изменения логарифма заболеваемости за день равна $0,02044 \pm 0,007307$, тогда как для Дельта – $0,047765 \pm 0,006728$ с предположением о полном перекрестном иммунитете и времени заболевания в 12 дней:

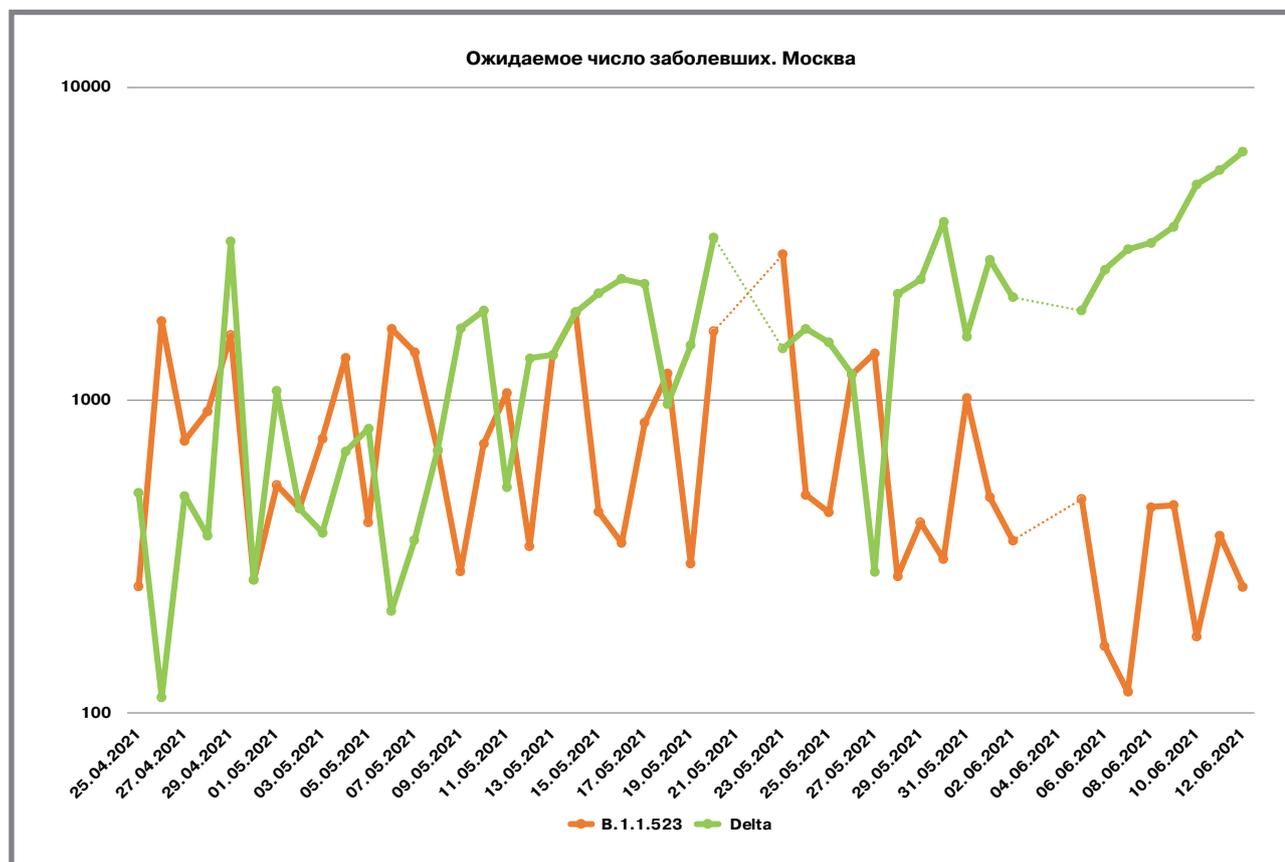
$$\frac{R_0(1)}{R_0(2)} \approx \frac{-7 \times (0,02044 \pm 0,0073) + 7/12}{7 \times (0,047765 \pm 0,0067) + 7/12} \approx$$

$$\approx 0,480 \pm 0,061$$

т.е. величина R_0 для варианта вируса Дельта в $2,08 \pm 0,26$ раза больше, чем для варианта В.1.1.523. При этом статистически достоверных отличий от прямолинейной тенденции для отношений логарифма ожидаемой заболеваемости обеими вариантами на этом промежутке времени не выявлено.

За рассматриваемый период величина натурального логарифма от числа заболевших COVID-19,

Рисунок 3. Ожидаемое число случаев COVID-19 в Москве по вариантам вируса SARS-CoV-2
Picture 3. Expected number of COVID-19 cases in Moscow, divided by SARS-CoV-2 variants



Original Articles

обусловленного вариантом SARS-CoV-2 Дельта за день уменьшалась в среднем на $0,03139 \pm 0,00351$, а вирусом типа Омикрон – увеличивалась на $0,17347 \pm 0,00504$.

Если принять характерное время длительности заболевания COVID-19, обусловленного вариантом SARS-CoV-2 Дельты в 12 дней, а Омикрона – 7 дней, то из (7) будем иметь:

$$\frac{\ln \frac{I_1(t)}{I_1(0)} + \frac{t}{T_1}}{\ln \frac{I_2(t)}{I_2(0)} + \frac{t}{T_2}} = \frac{R_0(1)T_2}{R_0(2)T_1}, \frac{\ln I_1(t) - \ln I_1(0) + \frac{7}{12}}{\ln I_2(t) - \ln I_2(0) + \frac{7}{7}} =$$

$$= \frac{7R_0(1)}{12R_0(2)}, \frac{-0.03139 \times 7 + \frac{7}{12}}{0.17347 \times 7 + 1} = \frac{7R_0(1)}{12R_0(2)},$$

и величина R_0 для варианта вируса Омикрон в 3,55 раза больше, чем для варианта Дельта.

Однако если оценивать скорость роста не по указанному сорокадневному интервалу, а разбить его пополам, то для варианта вируса Дельта в первые двадцать дней скорость падения за день составляла $0,02300 \pm 0,00879$, а в следующие 20 дней – $0,03434 \pm 0,1123$, тогда как для варианта Омикрон в первые 20 дней скорость роста заболеваемости

достигала $9058 \pm 0,01771$, а во вторые – $0,14062 \pm 0,00617$.

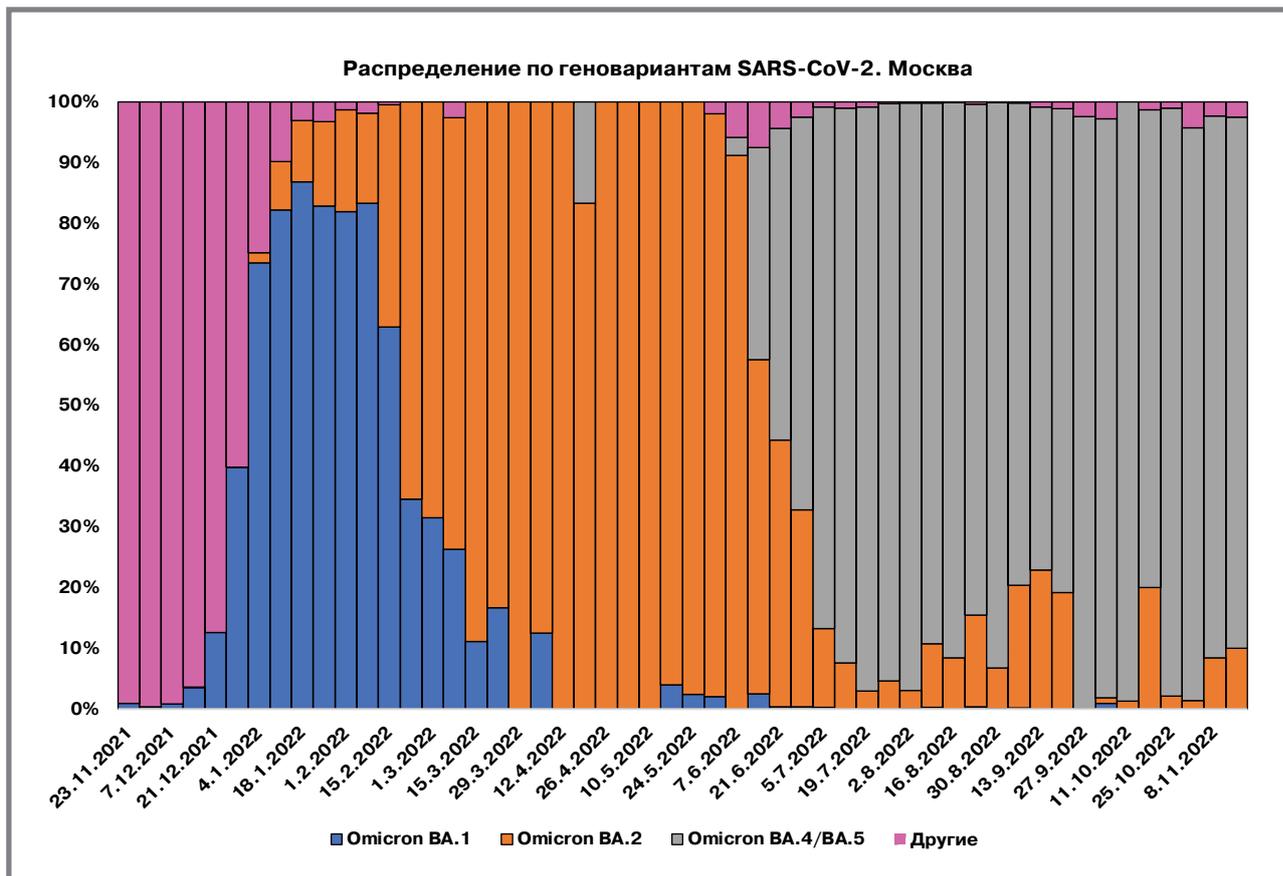
Полученные оценки R_0 по первым и вторым 20 дням статистически достоверно различаются ($p = 0,015$), с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнения, и это различие тоже не является достоверным при уровне значимости различий $p_{sk} = 0,05$.

Кроме того, при расчете статистической погрешности регрессионного коэффициента зависимости от номера дня по порядку используется предположение о независимости показателей заболеваемости в разные дни. Это не соответствует действительности для инфекционных заболеваний, так как люди, заболевшие в один день, инфицируют людей, заболевших в несколько последующих дней. Так как между заболеваемостью за соседние дни имеется положительная корреляция, то приведенная величина статистической погрешности является заниженной.

За этот период ожидаемое число заболевших COVID-19, вызванным вариантом вируса SARS-CoV-2 Омикрон, составило 219 538 человек, при том, что в пятую волну COVID-19 с 15 декабря 2021 г. по 15 июня 2022 г. заболело 784 787 человек.

Так как на момент смены первоначального варианта SARS-CoV-2 на вариант Альфа достаточно количества сиквенса-анализов не проводилось,

Рисунок 4. Динамика геновариантов вируса SARS-CoV-2 Омикрон
Picture 4. Dynamics of gene variants of SARS-CoV-2 Omicron virus



то оценить с помощью предложенной методики R_0 для варианта Альфа не представляется возможным, и все, что можно сказать, – что для него R_0 больше, чем у первоначального варианта, то есть больше, чем 2,75.

На основании полученных оценок отношения контактных чисел у сменяющих друг друга вариантов было установлено, что у варианта В.1.1.523 R_0 в 1,604 раза больше, чем у Альфа, то есть больше, чем $2,75 \times 1,604 \approx 4,41$. Аналогичным образом у варианта Дельта контактное число больше, чем $4,41 \times 2,08 \approx 9,17$ и у первоначального варианта Омикрон – больше, чем $9,17 \times 3,55 \approx 32,6$, что уже более чем в два раза больше, чем у кори [13].

Однако история с регулярными сменами доминирующего варианта SARS-CoV-2 не закончилась. Хотя клиническая картина вызываемого заболевания у всех вариантов Омикрон на настоящий момент достаточно близкая, но степень различия генома между ними не меньше, чем между первоначальным вариантом Омикрона и предыдущими вариантами вируса SARS-CoV-2.

В отличие от предыдущих событий смены доминирующего варианта, которые проходили на фоне повышения заболеваемости, во время смены ВА.1 на ВА.2 в январе заболеваемость повышалась, а в феврале–марте – снижалась. В связи с этим регрессионное выравнивание динамики заболеваемости будем проводить для этих двух периодов по отдельности.

За период с 1 января по 1 февраля 2022 года средний темп роста логарифма числа заболевших вариантом ВА.1 за день составил $0,05953 \pm 0,00887$, а ВА.2: $0,13544 \pm 0,02122$.

Следовательно,

$$\frac{R_0(BA.2)}{R_0(BA.1)} = \frac{(0,13544 \pm 0,02122) \times 7 + 1}{(0,05953 \pm 0,00887) \times 7 + 1} = \frac{1,9481 \pm 0,1485}{1,4167 \pm 0,0621} \approx 1,3751 \pm 0,1209$$

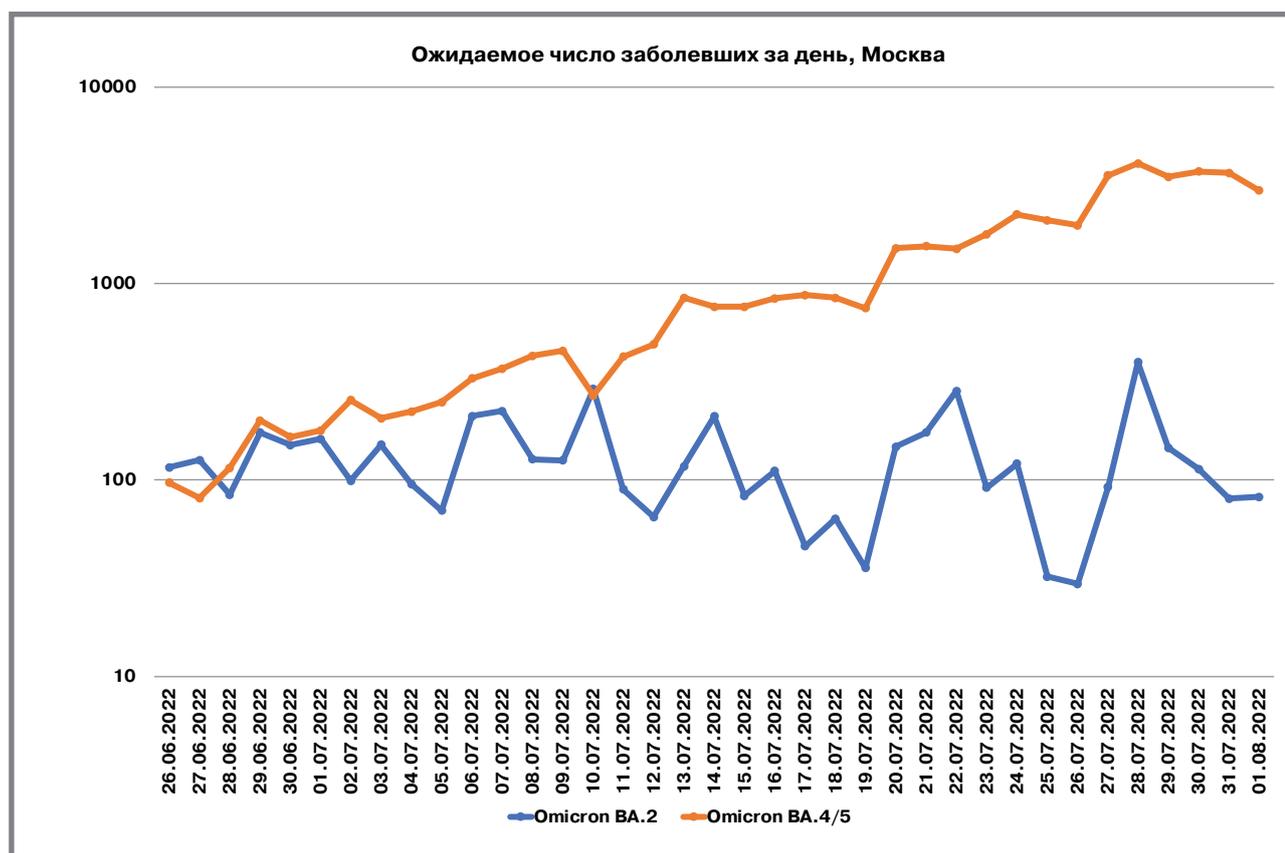
Для периода с 1 февраля по 1 апреля 2022 года средний темп роста логарифма числа заболевших вариантом ВА.1 за день составил $-0,08532 \pm 0,00802$, а ВА.2: $-0,02035 \pm 0,00607$, откуда

$$\frac{R_0(BA.2)}{R_0(BA.1)} \approx 2,1260 \pm 0,3141$$

Как уже было упомянуто выше, величина статистической погрешности регрессионного коэффициента, рассчитываемая в предположении о независимости заболеваемости за разные дни, является заниженной оценкой, поэтому считать, что оценки отношения контактных чисел за два выделенных периода различаются статистически достоверно с $p < 0,05$, было бы некорректно.

В июле 2022 года началась смена доминирующего варианта возбудителя ВА.2 на варианты ВА.4 и ВА.5. К сожалению, до 26 июня малое число

Рисунок 5. Ожидаемое число заболевших вариантом Омикрон в Москве с делением по вариантам
Picture 5. Expected number of COVID-19 cases in Moscow, divided by variants of Omicron



Original Articles

ежедневных сиквенсов не позволяет использовать данные этого промежутка для оценки отношений контактных чисел.

С 26 июня по 1 августа 2022 г. средний темп роста логарифма числа случаев COVID-19, вызванных вариантом Омикрон BA.2 в день составил $-0,01055 \pm 0,00899$, а BA.1 – $0,10422 \pm 0,00321$, откуда

$$\frac{R_0(BA.2)}{R_0(BA.1)} \approx 1,7295 \pm 0,0130.$$

Далее произошло еще два события со сменой доминирующих вариантов.

Смену варианта Омикрон BA.4 на BA.5 надежно разделить не удастся, так как используемая схема идентификации SARS-CoV-2 плохо разделяла эти два варианта.

После этого, уже в 2023 г., в качестве доминантного варианта появился рекомбинантный Омикрон ХВВ 1.5, однако это происходило на фоне снижающейся заболеваемости и небольшого количества производимых сиквенс-исследований вируса.

Обсуждение

На наш взгляд, преимуществом предложенной методики оценки соотношений базового репродуктивного числа вариантов вируса SARS-CoV-2 по скорости вытеснения одного варианта другим является то, что методикой можно пользоваться и в тех случаях, когда во время рассматриваемого периода вводятся или отменяются противоэпидемические мероприятия, вследствие сезонных факторов меняется активность механизма передачи, а также в популяции циркулируют и другие варианты SARS-CoV-2. Кроме того, используется не сама заболеваемость, а скорость изменения заболеваемости, вызванной определенным вариантом вируса, на полученные результаты не влияют возможные различия в манифестности болезни в зависимости от варианта возбудителя COVID-19.

Слабыми сторонами методики, ограничивающими ее применение, являются:

- необходимость в использовании достаточно сложных и дорогих методов типирования, разделяющих выделенный вирус по вариантам. К подобным методам относится, в частности, секвенирование;
- элемент условности в выделении вариантов вируса, так как и внутри геноварианта имеется много различающихся по заразности линий;
- использование такой характеристики, как средняя продолжительность заразного периода для всех инфицированных, включая невыявленных;
- необходимость достаточно массового типирования вариантов возбудителя. Так, если за день в результате идентификации определяется, что данного геноварианта было выделено в 100 пробах, то статистическая погрешность ожидаемого числа инфицированных этим вариантом за день составит 10%,

а при 10 – статистическая погрешность составит более 30%;

- приведенные в статье методы оценки статистической погрешности отношения R_0 основаны на статистической погрешности регрессионных коэффициентов, то есть на ряде данных из независимых наблюдений. Заболеваемость в соседние дни не является независимыми наблюдениями, поэтому оценка статистической погрешности отношения R_0 является заниженной. Более корректную оценку можно получить при помощи методов математического моделирования, но это тема отдельного большого исследования;
- при оценке отношения используют предположение о том, что специфический иммунитет, вызванный заболеванием или вакцинацией, в равной степени действует на все варианты возбудителя.

В нашей работе расчеты проводятся в предположении, что средняя продолжительность заразного периода для инфицированных SARS-CoV-2 Омикрон составляет 7 дней, а для предыдущих вариантов – 12 дней. Данные величины используются в соотношении (6), однако и при других значениях, принятых в качестве длительностей заразной фазы заболевания, полученные оценки контактных чисел меняются мало.

В работе получено, что уже у вируса SARS-CoV-2 Дельта базовое репродуктивное число около 10 или более. Следовательно, при отсутствии действенных противоэпидемических мероприятий при 85% или менее уровне специфического коллективного иммунитета наблюдался бы быстрый рост заболеваемости, вызванной вариантом Дельта. Так как среднее время сохранения послеинфекционного иммунитета около года, то уже через год уровень специфического иммунитета против вируса SARS-CoV-2 Дельта составлял бы около 50% или менее, то есть наблюдался бы взрывной рост случаев COVID-19, обусловленных этим вариантом.

Однако такого нет, следовательно, коллективный иммунитет, сформировавшийся в ответ на вирус SARS-CoV-2 Омикрон, создает и высокий уровень иммунной защиты от прежних вариантов возбудителя COVID-19, включая Дельта, а иммунная защита, стимулированная новыми вариантами вируса Омикрон, действует и против его первоначальных вариантов.

К сожалению, наблюдается продолжение мутации вируса SARS-CoV-2. При этом особенно активный мутагенез отмечается в той части генома, который связан с S-белком, то есть с основой специфического иммунного ответа [14]. Поэтому возможно, что в ходе эволюции выраженность перекрестного иммунитета к разным вариантами вируса SARS-CoV-2 будет снижена, в результате чего произойдет изменение характера эпидемического процесса COVID-19, сопровождающееся одновременной циркуляцией нескольких вариантов вируса.

Заключение

Так как каждая смена доминирующего варианта вируса SARS-CoV-2 – это повышение базового репродуктивного числа, а уже у первых вариантов вируса Омикрон R_0 было в районе 30, то вопрос о точной оценке базового репродуктивного числа возбудителя этого очень заразного заболевания с непродолжительным периодом сохранения иммунитета представляет чисто академический интерес.

Сочетание очень высокой заразности и отсутствия длительного постинфекционного иммунитета говорит о том, что COVID-19 стал еще одним острым

респираторным вирусным заболеванием, возбудитель которого постоянно присутствует в популяции человека. Его высокая мутагенность вынуждает проводить постоянный мониторинг субтиповой структуры циркулирующих вариантов вирусов, так как в ходе эволюции могут появляться и варианты с высокой патогенностью.

Новый, более контагиозный вариант вируса SARS-CoV-2, как правило, вытеснял предыдущие варианты, однако возможна смена типа эпидемии COVID-19 на одновременную циркуляцию нескольких вариантов возбудителя, что наблюдается при гриппе.

Литература

1. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023. Vol. 613, N7942. P. 130–137.
2. Wei X, Li L, Zhang F. The impact of the COVID-19 pandemic on socio-economic and sustainability. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021. Vol. 28, N48. P. 68251–68260.
3. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020. Vol. 14, N5. P. 779–788.
4. Izadi N, Taherpour N, Mokhayeri Y, et al. Epidemiologic Parameters for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2022. Vol. 19, N36. P. 155.
5. Popova AY, Smirnov VS, Andreeva EE, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2021. Vol. 13, N8. P. 1648.
6. Акимкин В. Г., Семенов Т. А., Углева С. В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022. Т. 77, № 4. С. 254–260.
7. Lim SY, Park S, Kim JY, et al. Comparison of Waning Neutralizing Antibody Responses Against the Omicron Variant 6 Months After Natural Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (With or Without Subsequent Coronavirus Disease 2019 [COVID-19] Vaccination) Versus 2-Dose COVID-19 Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2022. Vol. 75, N12. P. 2243–2246.
8. Ahmed S, Shemanto M, Azhari H, et al. Estimation of the doubling time and reproduction number for COVID-19. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2022. Vol. 25, N6. P. 668–674.
9. Zhou H, Möhlenberg M, Thakor JC, et al. Sensitivity to Vaccines, Therapeutic Antibodies, and Viral Entry Inhibitors and Advances To Counter the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *Clin Microbiol Rev*. 2022. Vol. 35, N3. e0001422.
10. Wang Y, Lu G, Du J. Calibration and prediction for the inexact SIR model. *Math Biosci Eng*. 2022. Vol. 19, N3. P. 2800–2818.
11. Gerasimov A, Lebedev G, Lebedev M, et al. COVID-19 Dynamics: A Heterogeneous Model. *Front Public Health*. 2021. N8. P. 558368.
12. Герасимов А. Н. Модели и статистический анализ в эпидемиологии статистических заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019. Т. 3, № 77. С. 80–83.
13. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017. Vol. 17, N12. e420–e428.
14. Narasimha M. Beeraka, Sukocheva OA, Lukina E, et al. Development of antibody resistance in emerging mutant strains of SARS CoV-2: Impediment for COVID-19 vaccines. *Rev Med Virol*. 2022. Vol. 32, N5. e2346.

References

1. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613(7942):130–137. doi: 10.1038/s41586-022-05522-2.
2. Wei X, Li L, Zhang F. The impact of the COVID-19 pandemic on socio-economic and sustainability. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(48):68251–68260. doi: 10.1007/s11356-021-14986-0.
3. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):779–788. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.035.
4. Izadi N, Taherpour N, Mokhayeri Y, et al. Epidemiologic Parameters for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2022;19(36):155. doi: 10.47176/mjiri.36.155.
5. Popova AY, Smirnov VS, Andreeva EE, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2021;13(8):1648. doi: 10.3390/v13081648.
6. Akimkin V.G.; Semenenko, T.A.; Ugleva, S.V. et al. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*; 2022;77(4):254–260 (In Russ). doi: 10.15690/vramn2121
7. Lim SY, Park S, Kim JY, et al. Comparison of Waning Neutralizing Antibody Responses Against the Omicron Variant 6 Months After Natural Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (With or Without Subsequent Coronavirus Disease 2019 [COVID-19] Vaccination) Versus 2-Dose COVID-19 Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2022;75(12):2243–2246. doi: 10.1093/cid/ciac435.
8. Ahmed S, Shemanto M, Azhari H, et al. Estimation of the doubling time and reproduction number for COVID-19. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2022;25(6):668–674. doi: 10.1080/10255842.2021.1972292.
9. Zhou H, Möhlenberg M, Thakor JC, et al. Sensitivity to Vaccines, Therapeutic Antibodies, and Viral Entry Inhibitors and Advances To Counter the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(3):e0001422. doi: 10.1128/cmr.00014-22.
10. Wang Y, Lu G, Du J. Calibration and prediction for the inexact SIR model. *Math Biosci Eng*. 2022;19(3):2800–2818. doi: 10.3934/mbe.2022128.
11. Gerasimov A, Lebedev G, Lebedev M, et al. COVID-19 Dynamics: A Heterogeneous Model. *Front Public Health*. 2021;8:558368. doi: 10.3389/fpubh.2020.558368.
12. Gerasimov A. Models and statistical analysis in epidemiology of infectious diseases. *Pacific Medical Journal*. 2019;3(77):80–83. (In Russ). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.80–83
13. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):e420–e428. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
14. Narasimha M. Beeraka, Sukocheva OA, Lukina E, et al. Development of antibody resistance in emerging mutant strains of SARS CoV-2: Impediment for COVID-19 vaccines. *Rev Med Virol*. 2022;32(5):e2346. doi: 10.1002/rmv.2346

Об авторах

- **Андрей Николаевич Герасимов** – д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. andr-gerasim@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4549-7172
- **Евгений Михайлович Воронин** – к.м.н., руководитель научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757 \

About the Authors

- **Andrey N. Gerasimov** – Dr. Sci. (Phys.-Math.), Leading Researcher of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, +7 (495) 974-96-46. andr-gerasim@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4549-7172
- **Evgenii M. Voronin** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protec-

Original Articles

- **Юлия Романовна Мельниченко** – младший научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. yulya.melnichenko98@gmail.com. ORCID: 0009-0001-3560-7676
 - **Роман Михайлович Береговых** – аналитик научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. roman173rd@mail.ru. ORCID: 0009-0000-3956-2148
 - **Камиль Фаридович Хафизов** – к.б.н., ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий лабораторией геномных исследований. +7 (495) 974-96-46. khafizov@cmd.su. ORCID: 0000-0001-5524-0296
 - **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д.м.н., профессор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины. +7 (916) 614-08-41. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744
 - **Василий Геннадиевич Акимкин** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044
- Поступила: 22.03.2024. Принята к печати: 02.07.2024.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.
- **Iuliia R. Melnichenko** – Junior Researcher of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. +7 (495) 974-96-46. yulya.melnichenko98@gmail.com. ORCID: 0009-0001-3560-767
 - **Roman M. Beregovykh** – Analyst of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. +7 (495) 974-96-46. roman173rd@mail.ru. ORCID: 0009-0000-3956-2148
 - **Kamil F. Khafizov** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the laboratory for genomic research of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. +7 (495) 974-96-46. khafizov@cmd.su. ORCID: 0000-0001-5524-0296
 - **Nikolay 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 First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (916) 614-08-41. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744
 - **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance., +7 (495) 974-96-46. crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Received: 22.03.2024. Accepted: 02.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-23-33>

Опыт функционирования обсервационных отделений для лечения больных туберкулезом из контакта с COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19

Е. М. Богородская^{1,2}, Е. А. Котова¹, Е. Л. Христофорова*¹, И. В. Ноздреватых^{1,2}

¹ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москва»

²ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Москва

Резюме

Актуальность. В Москве для противодействия COVID-19 была создана сеть специальных инфекционных госпиталей и отделений, налажена система снабжения медикаментами и средствами защиты, разработаны и реализованы на практике необходимые нормативно-распорядительные документы, проведена массовая вакцинация населения. В рамках работы по профилактике распространения COVID-19 среди больных туберкулезом в стационарных подразделениях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (далее – Центр) были организованы обсервационные отделения для лечения больных туберкулезом из контакта с SARS-CoV-2 и больных туберкулезом реконвалесцентов, перенесших COVID-19.

Цель. Провести оценку работы специализированных обсервационных отделений в рамках общей системы противоэпидемических мер борьбы с COVID-19 в противотуберкулезном стационаре. **Материалы и методы.** Проанализирована работа обсервационных отделений в 2020–2022 гг., в которых получили лечение 1075 пациентов, в том числе 400 человек (37,2%) из очагов COVID-19 и 675 человек (62,8%) реконвалесцентов, перенесших COVID-19. **Результаты и обсуждение.** Среди всех пациентов было выявлено 153 заболевших COVID-19 (14,2%; 95% ДИ [12,21–16,38%]), и это снизило число очагов COVID-19 в стационарных отделениях Центра на 11,8%. Средние сроки выявления COVID-19 в целом составили 8,0 суток: среди контактных из очагов по новой коронавирусной инфекции – 5,4 суток, а среди реконвалесцентов в отделении для лечения больных туберкулезом и COVID-19 – 12,4 суток. При сравнительном анализе показано, что COVID-19 чаще выявляли среди больных туберкулезом из контакта с заболевшими COVID-19 ($p < 0,001$), чем у реконвалесцентов. **Выводы.** В ходе оказания медицинской помощи больным фтизиатрического профиля в Москве был принят целый ряд управленческих решений, которые выразились в изменении системы маршрутизации при оказании специализированной медицинской помощи. Среди них особое место занимает создание и функционирование обсервационных отделений для контактных лиц из очагов COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19. Создание отделений внутри крупной противотуберкулезной медицинской организации обеспечивало своевременную изоляцию контактных лиц из очагов COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19, что позволило дополнительно исключить внутрибольничное распространение инфекционного заболевания.

Ключевые слова: пандемия, очаг инфекции, обсерватор, противотуберкулезная медицинская организация, COVID-19, организация здравоохранения, туберкулез

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Богородская Е. М., Котова Е. А., Христофорова Е. Л., Ноздреватых И. В. Опыт функционирования обсервационных отделений для лечения больных туберкулезом из контакта с COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):23-33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-23-33>

* Для переписки: Христофорова Елена Леонидовна, заведующая отделом эпидемиологии, врач-эпидемиолог ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», +7 9051377340, celene@yandex.ru. ©Богородская Е. М. и др.

The Experience of Observational Departments' Functioning for Treatment of Patients with Tuberculosis from COVID-19 Contact and Convalescents after COVID-19EM Bogorodskaya^{1,2}, EA Kotova¹, EL Khristoforova^{*1}, IV Nozdrevatykh^{1,2}¹State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Department of Health»²Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow**Abstract**

Relevance. To control COVID-19, a net of special infection hospitals and departments was created, a system of medicaments and protective means' supply was set up, necessary normative and regulatory documentation was developed and overall vaccination of population was performed in Moscow. Within frames of work for prophylaxis of COVID-19 spread in patients with tuberculosis at in-patient units of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health» (hereinafter referred as the Center), observational departments for treatment of patients with tuberculosis from COVID-19 contact and convalescents after COVID-19.

Aims. To evaluate specialized observational departments' work as part of general anti-epidemic control measure system for COVID-19 at tuberculosis hospitals. **Materials and methods.** The observational departments' work within the period of 2020–2022 with 1075 patients treated including 400 patients from COVID-19 contact areas (37.2%) and 675 convalescent patients after COVID-19 (62.8%), was analyzed. The results obtained during the study were statistically treated by means of application program package Microsoft Office 2007. The quantitative parameters with presumably normal distribution were described with mean arithmetic values (M) and standard deviations (SD), and 95% confidence interval (CI 95%). The estimation of significance of differences between outcomes was evaluated with the Pearson χ^2 test. The differences were considered to be statistically significant with $p < 0,05$.

Results and discussion. The evaluation data on functioning efficacy of observational departments for patients with tuberculosis from COVID-19 contact and convalescent patients with tuberculosis after COVID-19 within the large medical institution hospital of psychiatry profile. Among all patients, 153 of patients who fell ill with COVID-19 (14.2%; 95% CI [12.21–16.38%]) were determined, which lowered the number of COVID-19 areas at in-patient departments of the Center by 11.8%. The mean timeframes of COVID-19 determination in general were 8.0 days: 5.4 days among contacts from new coronavirus infection areas and 12.4 days among convalescents at the department for the treatment of patients with tuberculosis and new coronavirus infection. The comparative analysis showed that COVID-19 was more frequently determined in tuberculosis patients from the contact with those who fell ill with COVID-19 ($p < 0.001$) than in convalescents. **Conclusions.** During medical care for patients of psychiatry profile in Moscow city, a wide range of management decisions consisting in the change of routing system in specialized medical care, was taken. Among them, creation and functioning of observational departments for contact persons from COVID-19 areas and convalescents after COVID-19 play a particular role.

Creation of such departments within a large medical institution enabled the contemporary isolation of contact persons from COVID-19 areas and convalescents after COVID-19 and allowed the additional control of nosocomial infection spread.

Key words: pandemic, infection area, observant, anti-tuberculosis medical institution, COVID-19, health care institution, tuberculosis
No conflict of interests was declared
No conflict of interest to declare.

For citation: Bogorodskaya EM, Kotova EA, Khristoforova EL, Nozdrevatykh IV. The Experience of Observational Departments' Functioning for Treatment of Patients with Tuberculosis from COVID-19 Contact and Convalescents after COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):23-33 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-4-23-33>

Введение

Охватив все страны и континенты, пандемия COVID-19 оказала влияние на все без исключения сферы жизни [1]. С начала эпидемии и по октябрь 2022 г. только в Москве общее количество заболевших COVID-19 превысило 3,2 млн человек. Несмотря на накопленный практический опыт организации противоэпидемических мероприятий в РФ и в Москве, распространение COVID-19 продолжалось не только за счет новых случаев заболевания, но и среди уже переболевших. На распространение инфекции большое влияние оказали объем ответных мер и оперативность их внедрения. Эти мероприятия повлияли на сдерживание распространения SARS-CoV-2.

Очагом COVID-19 рассматривался каждый зарегистрированный случай заболевания (инфицирования SARS-CoV-2) COVID-19 [2]. Случаем COVID-19 считался только лабораторно подтвержденный любым из методов, определяющих антиген возбудителя или генетический материал возбудителя, с использованием диагностических препаратов и тест-систем, зарегистрированных в соответствии с законодательством Российской Федерации. Эпидемиологическая тактика при COVID-19 включала: принятие мер по всем звеньям эпидемического процесса: выявление больных, их своевременная изоляция и госпитализация, установление границ очага, прерывание путей

* For correspondence: Khristoforova Elena L., Head of the Department of epidemiology, epidemiologist of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Department of Health», 10 Stromynka str., Moscow, 107014, Russia +7 9051377340, celene@yandex.ru ©Bogorodskaya EM, et al.

передачи возбудителя, защита лиц, контактировавших с больным COVID-19, и лиц из групп риска, максимальное ограничение контактов, проведение мероприятий в эпидемических очагах, включая дезинфекцию и профилактическое лечение для лиц, контактировавших с больными COVID-19, и лиц из групп риска, проведение профилактических прививок по эпидемическим показаниям; профилактика внутрибольничного инфицирования и недопущение формирования очагов в медицинских организациях и организациях социального обслуживания; соблюдение больными, лицами с подозрением на COVID-19, в том числе находившимися в контакте с больными COVID-19, обязательного режима изоляции [3,4].

В Москве основные пики заболеваемости COVID-19 пришлось на июнь и ноябрь 2021 г., а также февраль 2022 г. Начиная с августа 2022 г. была отмечена очередная волна увеличения числа заболевших COVID-19 в столице [5]. Мутирование вируса SARS-CoV-2, ответственного за возникновение COVID-19, отмечалось в течение всего периода пандемии в мире [6,7] и Москве.

Учитывая высокую длительность лечения туберкулеза, изучение принятых стратегий минимизации риска распространения COVID-19 в специализированных противотуберкулезных стационарах становится особенно актуальным.

В условиях подъема заболеваемости COVID-19 с февраля 2020 г. в Москве в Центре был разработан комплекс дополнительных противоэпидемических мероприятий, реализуемых в общей системе борьбы с инфекцией, направленных на снижение вероятности заносов и внутрибольничного распространения COVID-19 в подразделениях крупной организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия». При концентрации на территории Центра больных туберкулезом, пациентов с отягощенным эпидемическим анамнезом, существенно повышается риск заражения их инфекционными болезнями как на этапе госпитализации в стационар с возможностью заноса инфекции, распространения внутрибольничной инфекции, так и в ходе оказания медицинской помощи. Имеет место высокий риск заноса инфекции извне за счет ежедневного риска заражения персонала по пути домой или на работу, а также в ходе посещения пациентами амбулаторных отделений и дневных стационаров туберкулезного профиля.

Несмотря на общую непростую эпидемическую ситуацию по COVID-19, в Центре продолжалась плановая работа по оказанию всесторонней медицинской помощи больным туберкулезом, в том числе амбулаторная помощь, диагностика туберкулеза и его лечение в стационаре, динамическое диспансерное наблюдение и профилактическая работа в очагах туберкулезной инфекции.

В то же время актуальной проблемой в тот период стало создание условий по выстраиванию комплексной системы защиты от COVID-19

в Центре как для пациентов, так и для персонала. Была создана многоуровневая система выявления COVID-19 у пациентов до их госпитализации, в ходе лечения, перевода и выписки.

В рамках проведения комплекса необходимых в условии пандемии противоэпидемических мероприятий в Центре была создана новая маршрутизация при госпитализации и лечении пациентов. В этой связи были развернуты следующие подразделения [8,9]:

- стационар для лечения больных сочетанной инфекцией (туберкулез в сочетании с COVID-19);
- фильтры-боксы для лиц, поступающих на госпитализацию;
- отделения для лечения больных туберкулезом, перенесших COVID-19, которым требуется лечение в круглосуточном стационаре в связи с туберкулезом;
- обсервационные отделения для лечения больных туберкулезом из контакта с пациентами с COVID-19, переведенных из других туберкулезных стационаров (обсерватор для контактных);
- обсерватор для реконвалесцентов для проведения 14-дневной обсервации до перевода в обычное туберкулезное отделение.

Отсутствие сведений об использовании таких подразделений в противотуберкулезных учреждениях РФ в настоящее время определило актуальность работы.

Цель исследования – оценка работы специализированных обсервационных отделений в рамках общей системы противоэпидемических мер борьбы с COVID-19 в противотуберкулезном стационаре.

Материалы и методы

Работа была проведена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (далее – Центр), который является крупной медицинской организацией, оказывающей помощь населению города по разделу «фтизиатрия». В своем составе Центр располагает 1075 койками круглосуточного стационара, 120 санаторными койками для детей и 133 койками дневного стационара. В филиалах Центра, расположенных в административных округах Москвы, размещаются амбулаторные отделения. Стационарные отделения, помимо клиник № 1, № 2 и детского, находятся в шести филиалах Центра.

Под очагом COVID-19 в Центре рассматривали место нахождения источника инфекции с окружающей его территорией, в пределах которой возбудитель способен передаваться от источника инфекции людям, находящимся в контакте с ним. Работа в очаге и его учет осуществляли при выявлении хотя бы одного лабораторно подтвержденного случая заболевания COVID-19 у больного

Original Articles

туберкулезом на этапе его госпитализации и обследования в амбулаторных и стационарных отделениях Центра.

В анализируемый период в Центре было зарегистрировано 807 очагов туберкулезной инфекции среди пациентов при их амбулаторном обследовании перед госпитализацией, а также в результате обследования пациентов стационарных «нековидных» отделений.

При выявлении у пациентов или персонала COVID-19 определяли границы очага в Центре, круг контактных лиц среди пациентов и сотрудников. В очаге проводили карантинные мероприятия на все время инкубационного периода от момента выявления заболевшего, включая усиление дезинфекционного режима и контроля за больными, и запрет на госпитализацию в данные отделения новых пациентов. Персонал проходил изоляцию по месту жительства.

Под обсервацией подразумевали комплекс ограничительных и противоэпидемических мероприятий, направленных на локализацию и ликвидацию очага инфекции.

Согласно приказу руководства Центра, в период режима повышенной готовности в связи с угрозой распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19; с 01.04.2020 г. были развернуты обсервационные отделения для взрослых с разделением потоков контактных лиц из очагов COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19, на базе противотуберкулезного стационара филиала СЗАО Центра на 115 коек, которые функционировали на протяжении 2020–2022 гг.

В обсервационные отделения из всех противотуберкулезных стационаров города направляли взрослых больных туберкулезом, имевших контакт с больными COVID-19 или переболевших COVID-19. В обсервационные отделения также госпитализировали в тех случаях, когда выписка для дальнейшего лечения на дому расценивалась как недопустимая, исходя из тяжести течения туберкулеза, наличия бактериовыделения, а также если в домашних условиях присутствовали дети и/или взрослые, не болевшие и не привитые от COVID-19. Если на первых этапах из очагов контакта в обсервационное отделение направлялись практически все пациенты, которые имели даже непродолжительный контакт как в палате, так и в подразделениях общего пользования, то в дальнейшем в отделение направляли только тех, кто имел клинические проявления респираторного характера, не болел, не был привит и не имел защитных титров иммуноглобулинов COVID-19. Реконвалесцентами считались взрослые больные туберкулезом при отсутствии клинических признаков COVID-19, после перенесенного COVID-19 и имеющие отрицательный результат тестирования на ПНК SARS-CoV-2 в орофарингеальном мазке.

Известно, что среднее количество заразившихся от каждого больного в восприимчивой

популяции (R_0 – базовый репродуктивный показатель) для COVID-19 принимается равным 2,2–2,5, а на начальных этапах эпидемического распространения COVID-19 R_0 мог достигать 5,0 [10]. Поэтому эффективность созданных обсервационных отделений рассматривалась через выявление COVID-19 у больного туберкулезом, находящегося на стационарном лечении в обсервационном отделении, так как это предотвращало распространение инфекции за счет изоляции ее источника (больного человека) и исключение заболевания COVID-19 как минимум двух человек на одного больного, находившихся в контакте с ним в обычном туберкулезном стационарном отделении. Через две недели после заболевания и получения отрицательного мазка из носо- и ротоглотки на ПНК вируса SARS-CoV-2 пациенты переводились в обычный туберкулезный стационар.

С выходом 21.01.2022 г. постановления Главного государственного санитарного врача РФ № 2 изменений к санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», изоляционные мероприятия относительно контактных лиц сократились с 14 до 7 дней.

В исследовании проведен анализ госпитализации всех 1075 пациентов обсервационных отделений, которые включали лиц, получивших лечение в обсервационных отделениях для больных туберкулезом из контакта с COVID-19, и больных туберкулезом реконвалесцентов, перенесших COVID-19.

Суммарная продолжительность работы обсервационных отделений с 01.04.2020 г. по 10.03.2022 г. составила 598 дней (в 2020 – 274 дня, в 2021 – 256 дней, в 2022 – 68 дней).

Полученные в ходе исследования результаты статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007.

Количественные показатели, имеющие предположительно нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Оценка значимости различий исходов оценивалась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Прием больных туберкулезом и с подозрением на туберкулез, поступающих на госпитализацию в клиники и филиалы Центра с неизвестным анамнезом в отношении COVID-19, осуществляли только через фильтры-боксы приемного отделения Клиники № 2 Центра.

В случае получения информации от поступающего больного туберкулезом о его возможном контакте с больным COVID-19, пациента госпитализировали санитарным транспортом в отдельно стоящий корпус стационара филиала СЗАО на 14 дней в боксированную палату, с последующими

контрольными исследованиями биологического материала на COVID-19. В этот же корпус переводили и госпитализировали больных туберкулезом, уже переболевших COVID-19 и нуждающихся в дальнейшей изоляции и медицинском наблюдении в амбулаторных условиях, а также пациентов, нуждающихся по клиническим или эпидемиологическим показаниям в лечении туберкулеза в стационарных условиях. Этим пациентам обеспечивали режим изоляции в отдельных палатах в течение 14 дней.

В периоды резкого снижения заболеваемости населения Москвы COVID-19 и уменьшения числа госпитализируемых больных туберкулезом с COVID-19 эти отделения временно прекращали свою деятельность. Работа филиала в тот период возвращалась к своему обычному функционированию, принятому до пандемии.

При перепрофилировании под COVID-19 были реализованы соответствующие управленческие, организационные и технические мероприятия: определен штат работающего в отделениях персонала, проведены практические и теоретические занятия по системе выполнения требований противоэпидемической защиты, подготовлены алгоритмы, схемы, инструкции по зонированию, маршрутизации при оказании помощи пациентам, пополнены запасы средств индивидуальной защиты, медикаментов,

дезинфицирующих средств, расходных материалов при обращении с медицинскими отходами.

Помещения были разделены на «грязную» и «чистую» зоны, определена маршрутизация пациентов и персонала в зависимости от эпидемической опасности. Была обеспечена блокировка дверей для исключения «несанкционированного» входа и выхода из отделений пациентов и не работающих в них сотрудников. На границе зон вход персонала в «грязную» зону осуществлялся через санитарный шлюз, а на выходе из отделений был организован санитарный пропускник, состоящий из трех помещений: для снятия спецодежды, санитарной комнаты с душем, для надевания чистой медицинской одежды. Отделения были развернуты в двух блоках на двух этажах, они могли функционировать как в составе помещений всего этажа, а так же изолированно – в случае выявления больных COVID-19.

При выявлении у пациентов COVID-19 в каждом блоке отделения проводились карантинные мероприятия в течение всего инкубационного периода: от момента выявления заболевшего (карантин) с усилением дезинфекционного режима и контроля за больными с запретом госпитализации новых пациентов, что способствовало снижению риска внутрибольничного распространения инфекции, а также выносу заболевания за пределы отделений. При такой маршрутизации пациентов вероятность

Рисунок 1. Абсолютное число больных туберкулезом, находящихся на лечении в обсервационных отделениях для контактных лиц из очагов COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в 2020–2022 гг.

Figure 1. The absolute number of tuberculosis patients being treated in observation departments for contact persons from COVID-19 foci and convalescents who underwent COVID-19 in 2020–2022

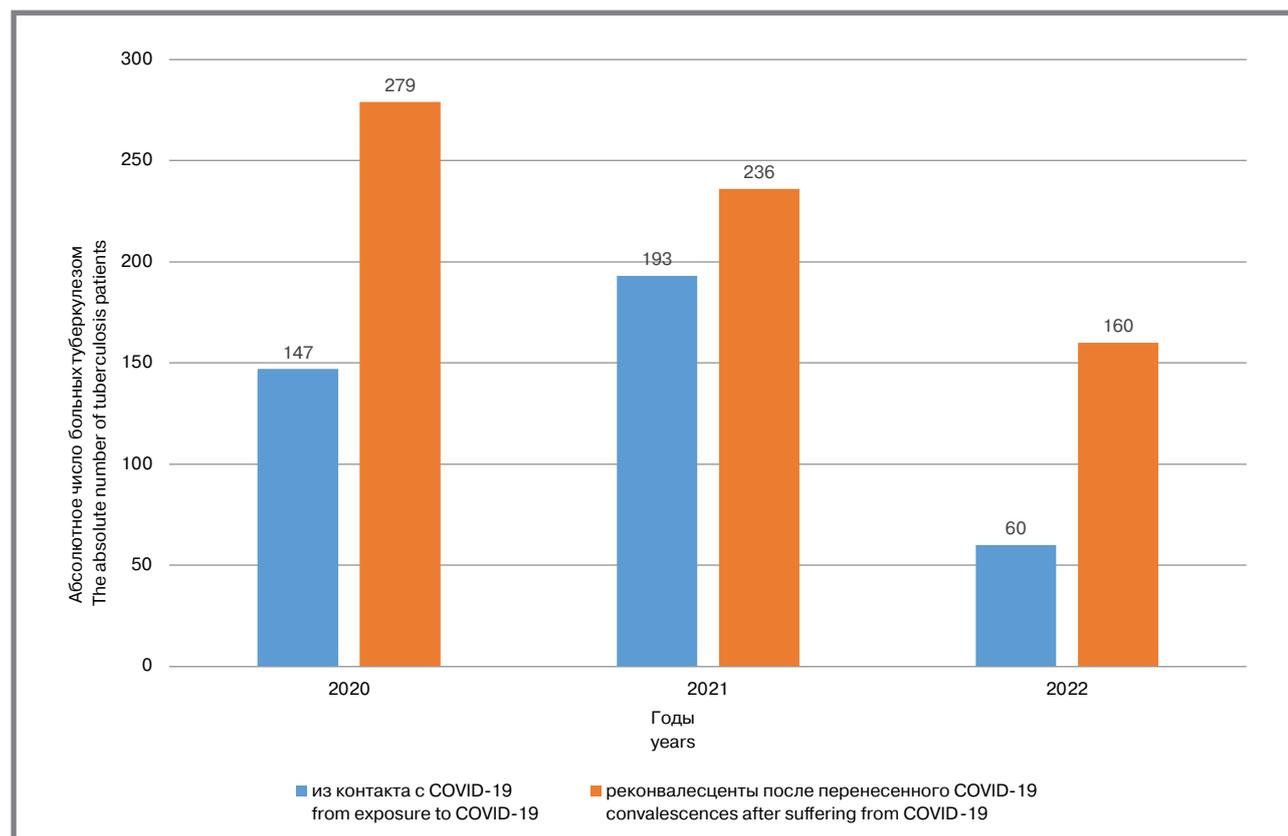


Таблица 1. Выявление COVID-19 у больных туберкулезом в observation departments for contact persons from COVID-19 foci and convalescents who have suffered COVID-19
Table 1. Detection of COVID-19 in tuberculosis patients in observation departments for contact persons from COVID-19 foci and convalescents who have suffered COVID-19

Контингент Contingent	2020 г.				2021 г.				2022 г.				Итого/Total			
	Всего пациентов Total patients	из них выявлен COVID-19, абс. Of these, COVID-19 was detected, n	из них выявлен COVID-19, % Of these, COVID-19 was detected, %	Доверительный интервал, % Confidence interval, %	Всего пациентов Total patients	из них выявлен COVID-19, абс. Of these, COVID-19 was detected, n	из них выявлен COVID-19, % Of these, COVID-19 was detected, %	Доверительный интервал, % Confidence interval, %	Всего пациентов Total patients	из них выявлен COVID-19, абс. Of these, COVID-19 was detected, n	из них выявлен COVID-19, % Of these, COVID-19 was detected, %	Доверительный интервал, % Confidence interval, %	Всего пациентов Total patients	из них выявлен COVID-19, абс. Of these, COVID-19 was detected, n	из них выявлен COVID-19, % Of these, COVID-19 was detected, %	Доверительный интервал, % Confidence interval, %
Больные туберкулезом из контакта с COVID-19 Tuberculosis patients exposed to COVID-19	147	38	25,9	18,8–39,9	193	26	13,5	8,6–18,3	60	22	36,7	24,5–48,9	400	86	21,5	17,5–25,5
Больные туберкулезом реконвалесценты после перенесенного COVID-19 Tuberculosis patients convalescent after suffering from COVID-19	279	28	10,0	6,5–13,6	236	20	8,5	4,9–12,0	160	19	11,9	6,9–16,9	675	67	9,9	7,8–12,3
Всего total	426	66	15,5	12,1–18,9	429	46	10,7	7,8–13,6	220	41	18,6	13,5–23,8	1075	153	14,2	12,1–16,3

внутрибольничного заражения ограничивалась контактами в пределах палаты блока отделения.

Динамика госпитализаций лиц с COVID-19 в Центре соответствовала волнообразным изменениям заболеваемости COVID-19 в Москве (рис. 1). За все 598 дней (2020–2022 гг.) в обсервационных отделениях находились на лечении 1075 человек, в том числе 400 человек (37,2%) из очагов по контакту с COVID-19 и 675 человек (62,8%) реконвалесцентов, перенесших COVID-19 (см. рис. 1).

В 2020–2021 гг. к работе в отделениях допускался персонал, переболевший COVID-19 и имеющий защитный уровень IgG, а в последующем, при изменении требований нормативной базы, только привитые от COVID-19.

Персонал, который работал с потоком поступающих больных в обсервационные отделения, находился исключительно в противочумных костюмах.

В каждой палате могли размещаться до двух человек (по гендерному признаку). Соблюдался принцип цикличности заполнения палат. Покидать палату пациентам запрещалось. Питание было организовано непосредственно в палатах в одноразовой посуде в ланч-боксах, которые после использования обеззараживались на участке обеззараживания медицинских отходов, что упрощало систему обращения с медицинскими

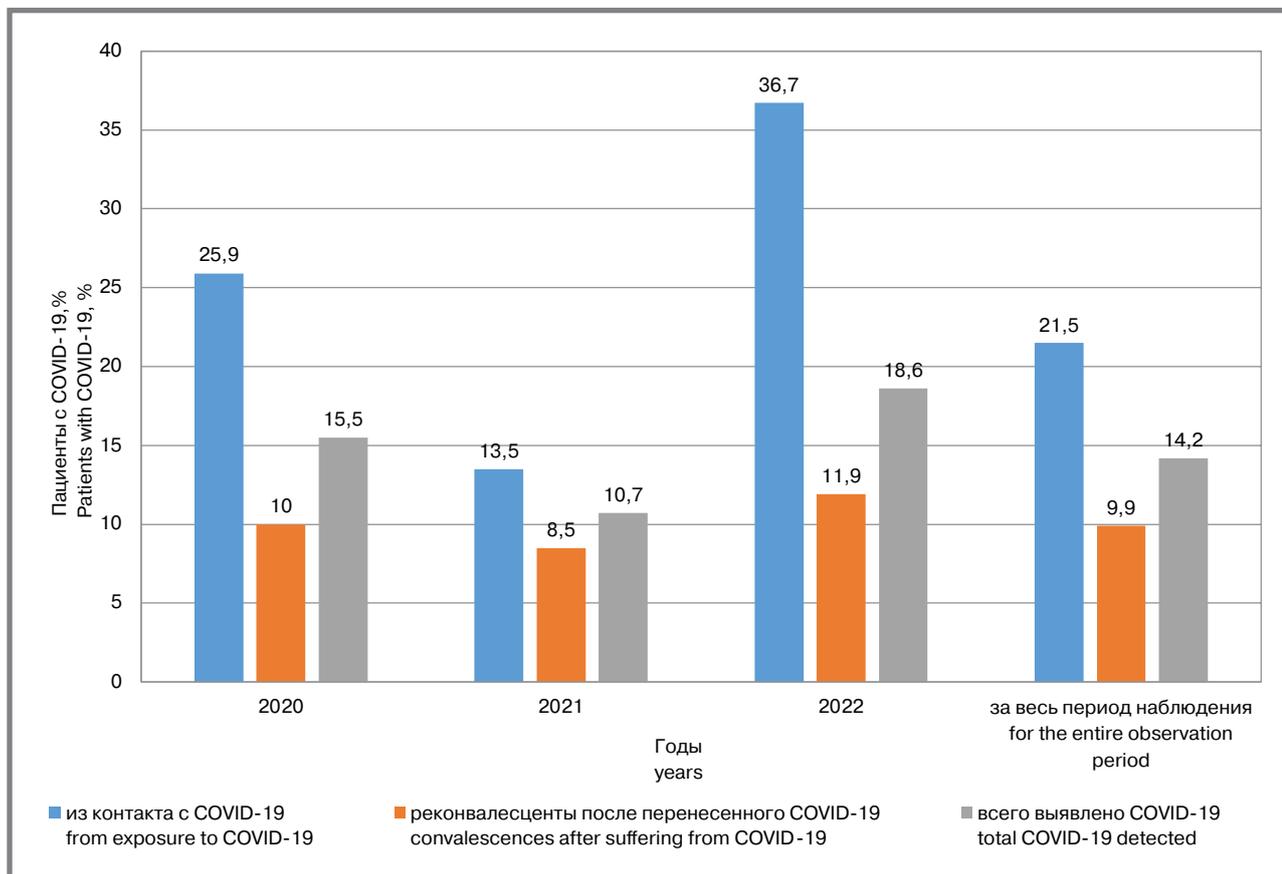
отходами и также снижало риски внутрибольничного распространения инфекции.

В отделениях осуществлялось лечение туберкулеза с соблюдением мер инфекционного контроля. Текущая дезинфекция проводилась не реже двух раз в день. Противозидемические мероприятия включали использование средств индивидуальной защиты (СИЗ), разобщение и организацию медицинского наблюдения за контактными (термометрия не менее трех раз в день, пульс-оксиметрия, мониторинг жалоб), лабораторное обследование. Перед началом работы тестирование на SARS-CoV-2 проходил весь медицинский персонал. В последующем персонал обследовался еженедельно двумя методами: мазки из носо- и ротоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2, определение уровня IgM и IgG в венозной крови.

Реконвалесцентам и контактировавшим с лицами с COVID-19 был обеспечен режим изоляции в течение 14 дней в отдельных палатах. Выход из палат больных осуществлялся только под контролем медицинского персонала с применением СИЗ.

В ходе лечения и наблюдения среди всех 1075 пациентов обсервационных отделений было выявлено 153 больных COVID-19 (14,2%; 95% ДИ [12,21–16,38%]) (табл. 1). При сравнительном

Рисунок 2. Частота выявления пациентов с COVID-19 среди больных туберкулезом в обсервационных отделениях для контактных лиц из очагов COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19, в 2020–2022 гг.
Figure 2. Frequency of detection of patients with COVID-19 among tuberculosis patients in observation departments for contact persons from COVID-19 foci and convalescents who have suffered COVID-19 in 2020–2022



Original Articles

анализе выяснено, что COVID-19 чаще выявляли среди больных туберкулезом из контакта с заболевшими COVID-19 ($p < 0,001$).

За весь период наблюдения у 21,5% больных туберкулезом, находившихся в контакте с лицами с COVID-19, была установлена инфекция (86 больных туберкулезом; 95% ДИ [17,5–25,5%]). Большинство больных из контакта было выявлено в первый год работы обсервационного отделения, а максимальная доля заболевших – на третий год работы: в 2020 г. – 38 человек (25,9%; 95% ДИ [18,8–39,9%]), 2021 г. – 26 человек (13,5%; 95% ДИ [8,6–18,3%]), 2022 г. – 22 человек (36,7%; 95% ДИ [24,5–48,9%]). Отметим, что максимальная доля выявленных приходилась на январь – март 2022 г., т.е. на период максимального числа заболевших COVID-19 в Москве во время циркуляции штамма «Омикрон» [4].

Среди направленных после лечения COVID-19 в обсервационное отделение реконвалесцентов в последующем повторно заболело 67 пациентов (9,9%; 95% ДИ [7,8–12,3%]). Частота выявления больных среди реконвалесцентов была также максимальной в 2022 г.: в 2020 г. – 28 человек

(10,0%; 95% ДИ [6,5–13,6%]), в 2021 г. – 20 (8,5%; 95% ДИ [4,9–12,0%]), в 2022 г. – 19 (11,9%; 95% ДИ [6,9–16,9%]) (рис. 2).

Представленные данные свидетельствуют, что функционирование обсервационных отделений позволило предотвратить возникновение в фтизиатрических отделениях очагов COVID-19. Выявление случаев заболевания COVID-19 среди пациентов обсервационных отделений из числа реконвалесцентов и из очагов инфекции не допустило роста числа очагов в отделениях для лечения больных туберкулезом. Учитывая, что контагиозность данного заболевания за весь период пандемии в Центре в среднем была равна двум, то общее число очагов COVID-19 (807) в случае отсутствия обсервационных отделений могло увеличиться на 306 (37,9%; 95% ДИ [34,6–41,3%]) и составить 1113 очагов.

Изоляция 306 больных COVID-19 в обсервационных отделениях позволила не закрывать туберкулезные отделения для госпитализации новых пациентов во время карантинных мероприятий и сохранить доступность противотуберкулезной помощи для новых пациентов, поступающих для стационарного лечения в период распространения COVID-19.

Рисунок 3. Средние сроки выявления COVID-19 (сутки) в обсервационных отделениях для контактных лиц из очагов COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19, в зависимости от профиля больных в 2020–2022 гг.

Figure 3. Average detection time of COVID-19 (day) in observation departments for contact persons from COVID-19 foci and convalescents who have undergone COVID-19, depending on the profile of patients in 2020–2022

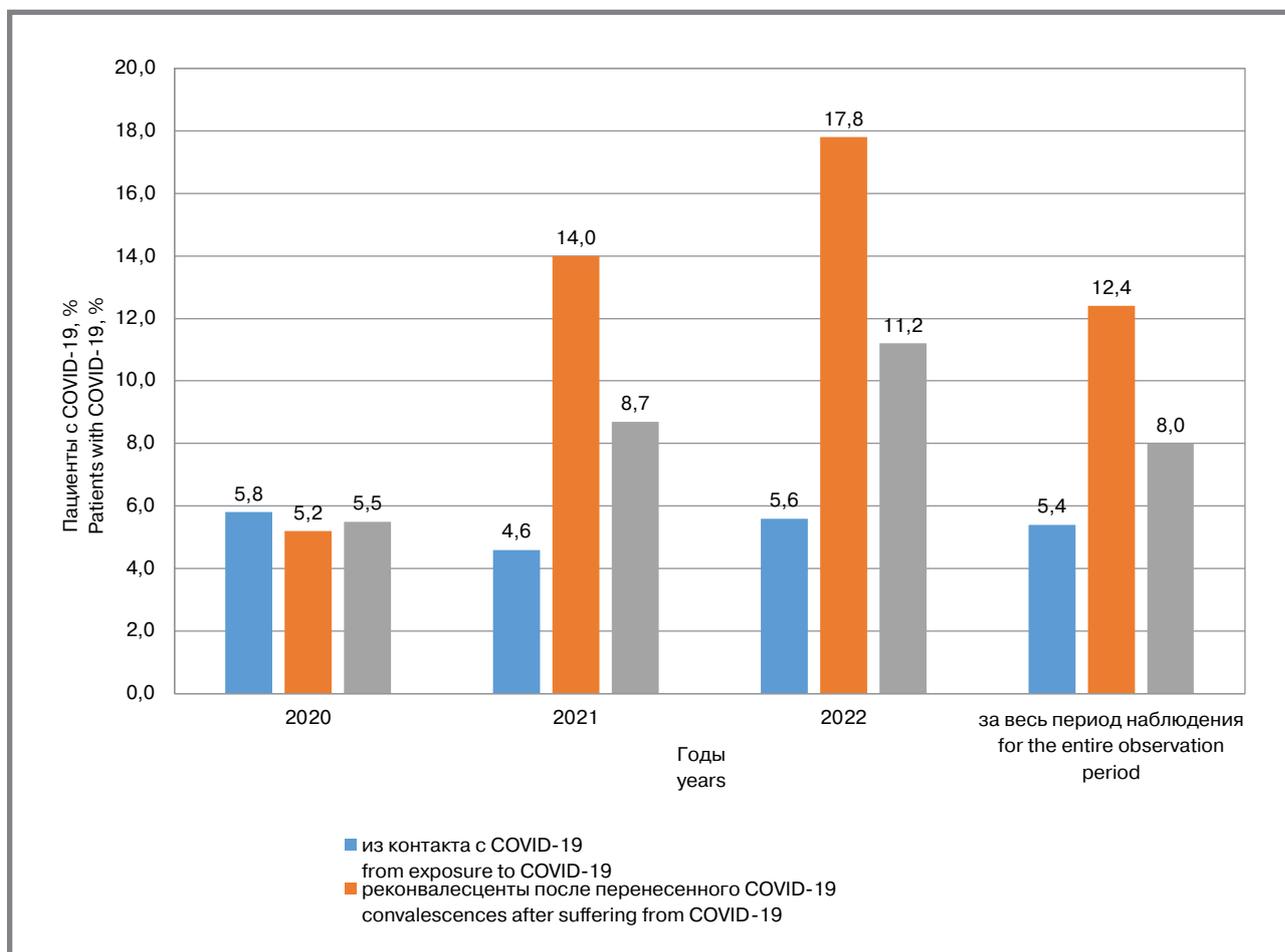
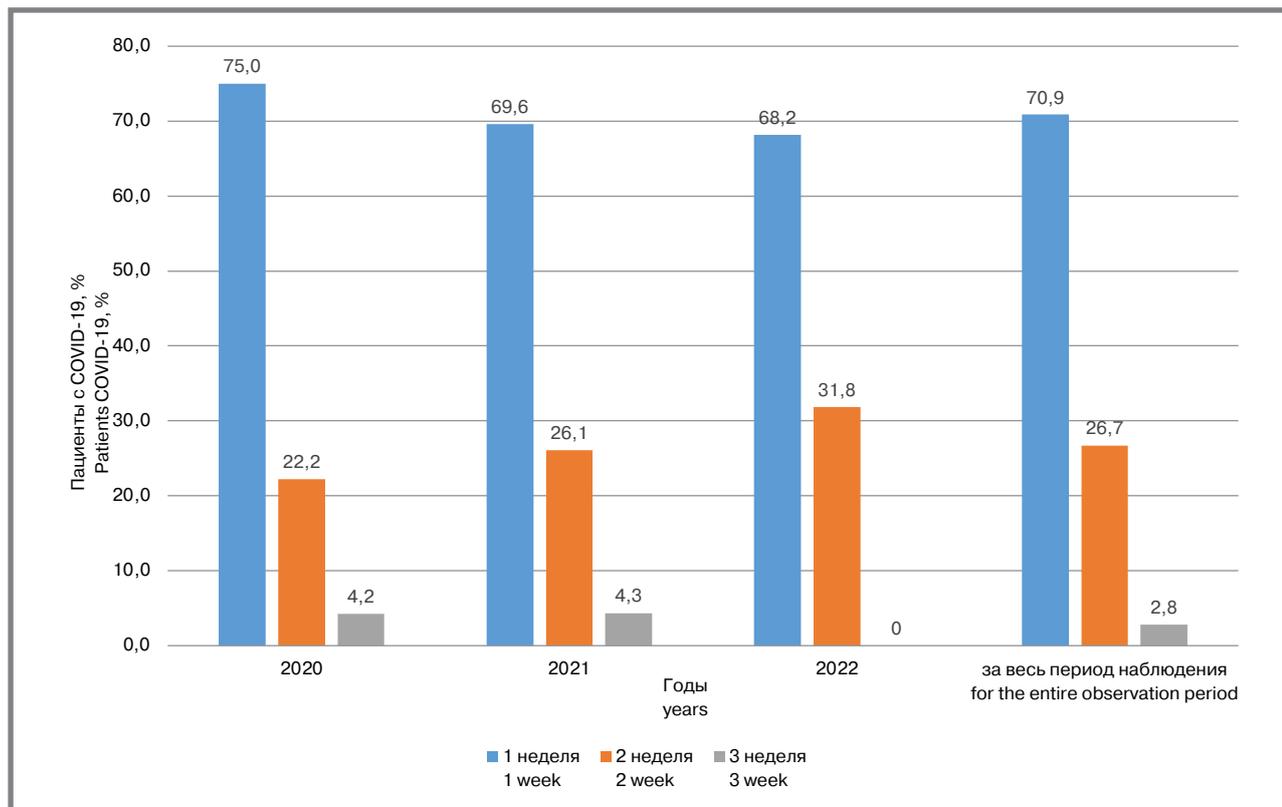


Рисунок 4. Распределение периодов выявления COVID-19 в обсерваторе для контактных лиц из очагов COVID-19 в 2020–2022 гг.

Figure 4. Distribution of COVID-19 detection periods in the observatory for contact persons from COVID-19 foci in 2020–2022



Был проведен анализ средних сроков выявления COVID-19 после поступления в обсервационные отделения (рис. 3). Средние сроки выявления COVID-19 в целом составили 8,0 суток, среди контактных из очагов COVID-19 – 5,4 суток (2020 г. – 5,8 сут., в 2021 г. – 4,6 сут., в 2022 г. – 5,6 сут.), среди реконвалесцентов – 12,4 суток, (в 2020 г. – 5,2 сут., в 2020 г. – 14 сут., в 2022 г. – 17,8 сут.). Если средние сроки выявления заболевания среди контактных из очагов COVID-19 составили в диапазоне 5–6 суток в течение всего периода работы обсерватора, то среди реконвалесцентов отмечается ежегодное увеличение диапазона: в 2021 г. – в 2,7 раз (14 сут. вместо 5,2), в 2022 г. – в 1,3 раза (17,8 сут. вместо 14). Одной из предполагаемых причин увеличения сроков выявления COVID-19 среди реконвалесцентов может быть персистенция возбудителя, что требует дополнительного изучения.

При оценке динамики выявления COVID-19 у контактных лиц из очагов COVID-19 (рис. 4) видно, что в среднем 70,9% случаев COVID-19 приходилось на первую неделю пребывания в обсерваторе, 26,7% – на вторую, и 2,8% – на третью неделю.

Несколько другая динамика повторного выявления COVID-19 отмечалась среди больных туберкулезом реконвалесцентов после перенесенного COVID-19 (рис. 5). Как видно из представленного графика, выявление больных происходило

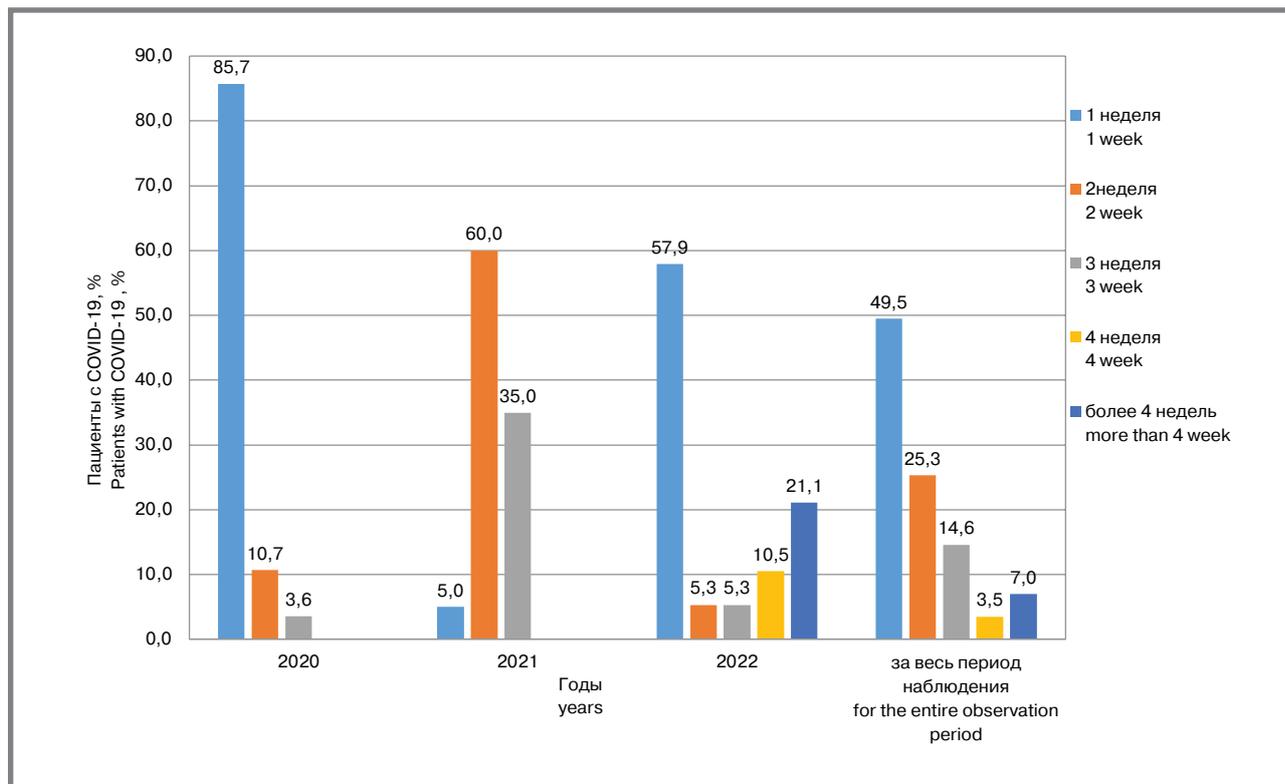
в более поздние сроки, по сравнению с контактными из очагов COVID-19.

В 2022 г. COVID-19 выявлялся у 10,5% пациентов на 4-й неделе пребывания в стационаре, и у 21,1% – после 4 недель. За весь период наблюдения среди больных туберкулезом реконвалесцентов, перенесших COVID-19, повторная заболеваемость в среднем регистрировалась на 4-й неделе пребывания (у 3,5 реконвалесцентов) и в сроки более 4 недель в (7% реконвалесцентов).

Таким образом, очевидно, что, независимо от разновидности штамма вируса SARS-CoV-2, целесообразно осуществлять медицинское наблюдение в обсервационных отделениях за больными туберкулезом, имевшими контакт с больными COVID-19 не менее двух недель, а за больными туберкулезом, перенесшими COVID-19, – более длительный период. Но требуется дополнительное изучение факторов влияния на сроки выявления COVID-19 среди этих категорий пациентов: иммунный статус, форма туберкулеза и т.д., а также сроков карантинных мероприятий по COVID-19 среди больных туберкулезом.

Выводы

В ходе оказания медицинской помощи больным фтизиатрического профиля в Москве был принят целый ряд управленческих решений, которые выразились в изменении системы

Рисунок 5. Распределение выявления COVID-19 в обсервационном отделении больных туберкулезом реконвалесцентов после перенесенного COVID-19**Figure 5. Distribution of periods of detection of COVID-19 in the observation department of patients with tuberculosis convalescents after COVID-19**

маршрутизации при оказании специализированной медицинской помощи. Среди них особое место занимает создание и функционирование обсервационных отделений для контактных лиц из очагов COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19.

Создание отделений внутри крупной противотуберкулезной медицинской организации обеспечивало своевременную изоляцию контактных лиц из очагов COVID-19 и реконвалесцентов, перенесших COVID-19, и позволяло сократить внутрибольничное распространение инфекционного заболевания.

Литература

- Щербakov Г.А. Влияние и последствия пандемии COVID-19: социально-экономическое измерение // МИР (Модернизация. Инновации. Развитие). 2021. Т. 12, №1. С. 8-22.
- Методические рекомендации МР 3.1.0221-20 «Организация работы в очагах COVID-19» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 23 ноября 2020 г.). Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_368779/. Ссылка активна на 16 октября 2023.
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 04.02.2022 № 4 «О внесении изменений в санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.05.2020 № 15». Доступно на: <https://medprofsouz.ru/media/userfiles/files/POSTANOVLENIE-GLAV-SAN-VRACHA-N4-OT-04-02-22.pdf>. Ссылка активна на 16 октября 2023.
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.05.2020 № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (с изменениями и дополнениями). Доступно на: <https://medprofsouz.ru/media/userfiles/files/sp-ot-22-05-2020-3-1-3-3597-20-profilaktika-covid-19.pdf>. Ссылка активна на 16 октября 2023.
- Коронавирус: статистика Яндекс. Доступно на: <https://yandex.ru/covid19/stat>. Ссылка активна на 17 октября 2022.
- Открытый доступ к геномным данным вирусов гриппа и коронавируса, ответственного за пандемию COVID-19 на базе GISAID. Доступно на: <https://gisaid.org/hcov19-variants/>. Ссылка активна на 17 октября 2022.
- Панель мониторинга COVID-19 Центра системных наук и инженерии (CSSE) Университета Джона Хопкинса (JHU). Доступно на: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecfb>. Ссылка активна на 17 августа 2022.
- Богородская Е. М., Котова Е. А. Организация противотуберкулезной работы в г. Москве в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.) / Под ред. Богородской Е.М., М.: Издательство «Спутник+». 2021. 277 с.
- Богородская Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. и др. Маршрутизация больных туберкулезом при оказании стационарной медицинской помощи в условиях режима повышенной готовности по COVID-19 // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2020. №3. С. 10-19.
- Кутырев В. В., Попова А. Ю., Смоленский В. Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №1. С. 6-13.
- Заявление о росте доли «стелс-Омикрона» в РФ до 80%. Доступно на: <https://смонкоронавирус.рф/news/20220405-0802.html>. Ссылка активна на 17 октября 2022.

References

- Shcherbakov GA. Impact and Consequences of the COVID-19 Pandemic: Socio-Economic Dimension. MIR (Modernization. Innovation. Research). 2021;12(1):8-22. (In Russ.) doi:10.18184/2079-4665.2021.12.1.8-22

2. Methodological recommendations of the Russian Federation on COVID-19 Metodicheskie rekomendacii MP 3.1.0221-20 «Organizaciya raboty v ochagax COVID-19» (utv. Federalnoj sluzhboj po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchiya cheloveka 23.11.2020). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_368779/. Accessed: 16 Oct 2023. (In Russ).
3. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation from 04.02.2022 № 4 «O vnesenii izmenenij v sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.3597-20 «Profilaktika novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)», utverzhdennye postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 22.05.2020 № 15». Available at: <https://medprofsouz.ru/media/userfiles/files/POSTANOVLENIE-GLAV-SAN-VRACHA-N4-OT-04-02-22.pdf>. Accessed: 12 Oct 2023. (In Russ).
4. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation from 22.05.2020 № 15 «Ob utverzhenii sanitarno-epidemiologicheskix pravil SP 3.1.3597-20 «Profilaktika novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)» (s izmeneniyami i dopolneniyami). Available at: <https://medprofsouz.ru/media/userfiles/files/sp-ot-22-05-2020-3-1-3597-20-profilaktika-covid-19.pdf>. Accessed: 16 Oct 2023. (In Russ).
5. Coronavirus: statistics Yandex.ru. Available at: <https://yandex.ru/covid19/stat>. Accessed: 17 Oct 2022. (In Russ).
6. GISAIID, the global data science initiative and primary data source of the coronavirus responsible for COVID-19. Available at: <https://gisaid.org/hcov19-variants/>. Accessed: 17 Oct 2022.
7. Tracking COVID-19. The Center for Systems Science and Engineering (CSSE) is a research collective housed within the Department of Civil and Systems Engineering (CaSE) at Johns Hopkins University (JHU) Available at: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Accessed: 12 Aug 2022.
8. Bogorodskaya EM, Kotova EA. Organizaciya protivotuberkuleznoj raboty v Moskve v period pandemii novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19. Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve v period pandemii COVID-19 (2020 g.). Bogorodskaya EM, editor. M.: Izdatel' stvo «Sputnik+»; 2021. 277 p. (In Russ).
9. Bogorodskaya EM, Borisov SE, Kotova EA, et al. Routing of tuberculosis patients in the course of inpatient medical care providing during the time of high alert for COVID-19. Tuberculosis and socially significant diseases. 2020; 3:10-19. (In Russ).
10. Kutyrev VV, Popova AY, Smolensky VYu, et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2020; 1:6-13. (In Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13
11. Announce an increase in the share of stealth-Omicron in the Russian Federation to 80%. Zayavlenie o roste doli «stels-Omikrona» v RF do 80%. Available at: <https://stopkoronavirus.rf/news/20220405-0802.html>. Accessed: 17 Oct 2022. (In Russ).

Об авторах

- **Елена Михайловна Богородская** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, директор ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы». +7 (499) 268-00-05, BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru. ORCID 0000-0003-4552-5022.
- **Евгения Александровна Котова** – к. м. н., заместитель директора по научной и организационно-методической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы». +7 (499) 268-00-05, KotovaEA2@zdrav.mos.ru.
- **Елена Леонидовна Христофорова** – заведующая отделом эпидемиологии - врач-эпидемиолог ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы». +7 (499)-268-27-71, celene@yandex.ru. ORCID 0009-0001-0690-7928
- **Игорь Васильевич Ноздреватых** – д. м. н., профессор кафедры госпитальной эпидемиологии, медицинской паразитологии и тропических болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист эпидемиолог Департамента здравоохранения города Москвы. +7 (499)-268-27-71, NozdrevatykhIV@zdrav.mos.ru.

Поступила: 05.02.2024. Принята к печати: 05.02.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena M. Bogorodskaya** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chief specialist phthisiatrician of the Moscow Department of Health, Director of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Department of Health». +7 (499) 268-00-05, BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru. ORCID 0000-0003-4552-5022.
- **Evgeniya A. Kotova** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Director of Scientific, Organizational and Methodological work of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Department of Health». +7 (499) 268-00-05, KotovaEA2@zdrav.mos.ru.
- **Elena L. Khristoforova** – Head of the Department of epidemiology – epidemiologist of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Department of Health», +7 (499)-268-27-71, celene@yandex.ru, ORCID 0009-0001-0690-7928
- **Igor V. Nozdrevatykh** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Epidemiology, Medical Parasitology and Tropical Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Sanitary and Epidemiological Issues of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Department of Health», Chief specialist epidemiologist of the Moscow Department of Health. +7 (499) 268-27-71, NozdrevatykhIV@zdrav.mos.ru.

Received: 14.06.2024. Accepted: 14.06.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Сравнение физических и химических инактиваторов при разработке технологии создания вакцины на основе вируса Пуумала

С. С. Курашова*¹, М. С. Егорова¹, М. В. Баловнева¹, А. Н. Ветрова¹, А. С. Балкина¹, Р. Д. Теодорович¹, В. Г. Петров², Т. К. Дзагурова¹, Е. А. Ткаченко¹

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

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (МГУ имени М. В. Ломоносова)

Резюме

Актуальность. Среди природно-очаговых болезней человека ведущее место в России занимает геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), возбудители которой – ортохантавирусы входят в отряд *Bunyavirales*, семейство *Hantaviridae*. Более 98% случаев ГЛПС в России ассоциировано с вирусом Пуумала. Это тяжелое зоонозное заболевание, для которого отсутствует специфическое лечение. Ни одна вакцина для профилактики хантавирусных лихорадок не зарегистрирована ВОЗ.

Цель. Изучение влияния формальдегида, β-пропиолактона, перекиси водорода, ультрафиолетовых лучей, гамма-иррадиации и термоинактивации на иммуногенную активность инактивированного вакцинного препарата против хантавирусных лихорадок. **Материалы и методы.** Были приготовлены экспериментальные вакцинные препараты на основе вируса Пуумала, штамм PUU-TKD/VERO, инактивированные различными агентами (формальдегид, β-пропиолактон, перекись водорода, ультрафиолетовые лучи, гамма-иррадиация, термоинактивация). Осуществлена подборка временных интервалов, необходимые для полной инактивации вируса, а также дана оценка влияния инактиваторов на сохранность вирусной РНК и иммуногенную активность вакцинного препарата на моделях мышей BALB/c и сирийских хомяков. **Результаты.** Вакцинные препараты, инактивированные различными химическими и физическими способами, существенно различающимися по механизму взаимодействия с вирусом, не имели достоверных различий по иммуногенной активности, за исключением термоинактивации.

Заключение. В результате изучения установлены преимущества использования β-пропиолактона: короткое время инактивации вируса, его полный распад на нетоксичные соединения в течение нескольких часов и снижение общего количества белка после стерилизующей фильтрации, вероятно, за счет меньшей агрегации вирусных частиц и клеточных белков.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, инактивированные вакцины, β-пропиолактон, перекись водорода, ультрафиолетовое излучение, гамма-иррадиация, термоинактивация
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: С. С. Курашова, М. С. Егорова, М. В. Баловнева и др. Сравнение физических и химических инактиваторов при разработке технологии создания вакцины на основе вируса Пуумала. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(4): 34-43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-34-43>

Physical and Chemical Inactivators Evaluation for the Puumala Virus Vaccine Technology Development

SS Kurashova**¹, MS Egorova¹, MV Balovneva¹, AN Vetrova¹, AS Balkina¹, RD Teodorovich¹, VG Petrov², TK Dzagurova¹, EA Tkachenko¹

Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences Lomonosov Moscow State University

Abstract

Relevance. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is leading among natural focal human diseases in Russia, the causative agents of which - orthohantaviruses - belong to the order *Bunyavirales*, family *Hantaviridae*. More than 98% of HFRS cases in Russia are caused by the Puumala virus. It is a serious zoonosis for which there is still no specific treatment. The WHO has not approved a vaccine. **The aim of this study** was to investigate the effect of formaldehyde, β-propiolactone, hydrogen peroxide, ultraviolet rays, gamma irradiation and thermal inactivation on the immunogenic activity of inactivated vaccine preparations against HFRS.

* Для переписки: Курашова Светлана Сергеевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79653093241, kurashova_ss@chumakovs.su. ©Курашова С. С. и др.

** For correspondence: Kurashova Svetlana S., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), kurashova_ss@chumakovs.su. ©Kurashova SS, et al.

Materials and methods. To achieve this aim, experimental vaccine preparations based on the PUU-TKD/VERO strain of Puumala virus were prepared and inactivated using the methods described above. The time intervals required for complete inactivation of the virus were determined, and the effects of the inactivators on viral RNA and immunogenic activity of the vaccine preparations were evaluated in BALB/c mouse and Syrian hamster models. **Results.** According to our results, vaccine preparations inactivated by different chemical and physical methods, which differ significantly in the mechanism of the mechanism of interaction with the virus, show no significant differences in immunogenic activity, except for thermal inactivation. **Conclusion.** A certain advantage of β -propiolactone is the short virus inactivation time, its complete degradation into non-toxic compounds within a few hours, and the reduction of total protein content after sterilization filtration, which is probably due to less aggregation of virus particles and cellular proteins.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, inactivated vaccines, β -propiolactone, hydrogen peroxide, ultraviolet radiation, gamma irradiation, thermal activation
No conflict of interest to declare.

For citation: Kurashova SS, Egorova MS, Balovneva MV, et al. Physical and Chemical Inactivators Evaluation for the Puumala Virus Vaccine Technology Development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):34-43 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-34-43>

Введение

Среди природно-очаговых болезней человека ведущее место в России занимает геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС). Более 98% случаев ГЛПС в России ассоциировано с вирусом Пуумала. Основным природным резервуаром хантавирусов являются мелкие млекопитающие, преимущественно грызуны [1].

Возбудители ГЛПС – ортохантавирусы, в составе семейства *Hantaviridae* входят в отряд *Bunyavirales* и представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы отрицательной полярности с трехсегментным геномом (сегменты S, M и L) [2].

При отсутствии специфического лечения наиболее эффективным способом борьбы с ГЛПС могла бы стать профилактическая вакцинация [3].

В производстве вакцинных препаратов могут использоваться различные физические и химические методы инактивации вируса. Выбор инактиваторов основан на механизме их действия, при котором вирус полностью теряет свою инфекционность, сохраняя белковые эпитопы, ответственные за иммуногенную активность вакцины [4].

Формальдегид (Ф) наиболее широко используется в производстве инактивированных вакцин, несмотря на его неблагоприятное воздействие на антигенную структуру вирусов. Он быстрее взаимодействует с аминокислотами аминокислот с образованием производных метилена, чем с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот. Следует отметить, что реакция формальдегида с аминокислотами обратима, то есть вирулентность может быть восстановлена [5]. Концентрация и режим применения формалина в производстве инактивированных вакцин значительно варьируется: 0,05% при постоянном перемешивании при 37 °С в течение 48 часов для Сенекавируса А и для ротавирусов; 0,05% при комнатной температуре в течение 7 дней для вируса Крым-Конго геморрагической лихорадки [6–8]. Встречаются и другие условия инактивации, например, для коронавируса SARS-CoV-2 использовали 0,025% формальдегид

в течение 48 часов с последующей обработкой 0,05% β -пропиолактоном в течение 48 часов, для хантавирусов – 0,025% формальдегид при 6 ± 2 °С в течение 30 дней при постоянном перемешивании [9–11].

Вторым по частоте использования в производстве инактивированных вакцин является β -пропиолактон (β -ПЛ). Он действует преимущественно на вирусную нуклеиновую кислоту, вызывая точечные мутации и блокируя репликацию вируса [12]. Поскольку β -пропиолактон в основном взаимодействует с ДНК или РНК, предполагается, что иммуногенные эпитопы белка будут незначительно повреждаться. Режим инактивации вирусов β -пропиолактоном зависит от общего содержания белка в вирусодержащем субстрате и температуры взаимодействия. Увеличение концентрации β -пропиолактона может привести к нежелательным реакциям с вирусными белками и, как следствие, к снижению иммуногенности вакцины [12]. β -пропиолактон использовался для инактивации вируса лихорадки долины Рифт по схеме – 0,2% в течение 3 часов при 37 °С с последующей инкубацией в течение ночи при 6 ± 2 °С, для возбудителя тяжелой лихорадки с синдромом тромбоцитопении – 0,025% в течение 24 часов при 6 ± 2 °С, для вирусов Пуумала, Хантаан, Сочи – 0,017% в течение 3 часов при 6 ± 2 °С [13–15]. Химические инактиваторы вирусов являются мутагенами, поэтому они должны либо разлагаться/гидролизироваться, либо нейтрализоваться до безопасных продуктов (соединений). Известно, что β -пропиолактон гидролизует при комнатной температуре до нетоксичной 3-гидроксипропионовой кислоты за несколько часов [16].

Перекись водорода (H_2O_2) является сильным окислителем и успешно используется в качестве инактивирующего агента при создании вакцин против ДНК- и РНК-содержащих вирусов, включая вирусы лимфоцитарного хориоменингита, желтой лихорадки, лихорадки Западного Нила, оспы и оспы обезьян [17–19]. H_2O_2 разлагается

Original Articles

на нетоксичные продукты (воду и кислород) и требует более короткого времени для инактивации по сравнению с формалином. Инактивирование вируса H_2O_2 происходит вследствие повреждения генома, вызванного атакой гидроксильных радикалов на нуклеозиды, что приводит к одно- или двухцепочечным разрывам, в конечном счете ведущим к инактивации вируса [20].

Известно, что ультрафиолетовые лучи (УФ) повреждают нуклеиновые кислоты (ДНК/РНК), а также белки, ингибируя репликацию генома (транскрипцию) и, следовательно, предотвращая размножение вирусов. Ультрафиолетовые лучи, поглощаемые основаниями ДНК и РНК, приводят к фотохимическому слиянию двух соседних пиримидиновых оснований в ковалентно связанные димеры [21]. Также известно, что ультрафиолетовые лучи разрушают тирозин, триптофан и цистеин в смеси аминокислот [22]. Последнее было преодолено благодаря использованию очень узкого спектра волн ультрафиолетовых длин, который специфически воздействует на нуклеиновые кислоты в проточной среде из-за турбулентного потока вместе с вихрями Дина [23].

Гамма-иррадиация (γ -иррадиация), как физическое средство инактивации вируса, не является новым методом, поскольку в прошлом широко использовалась для создания экспериментальных вакцин против вирусов синего языка овец, натуральной оспы, Эболы, Марбурга и Ласса [24–26]. Гамма-иррадиация вызывает потерю вирусной инфекционности из-за различных повреждений структуры нуклеиновых кислот вирусов: разрыв водородных связей, появление сшивок, двухцепочечных разрывов цепей РНК, ДНК с небольшим влиянием на антигенную структуру и целостность белка (в отличие от химических инактиваторов) за счет высокой проникающей способности, позволяющей инактивировать вирусы в больших объемах, хранящихся в закрытых контейнерах и даже в замороженном состоянии, более того, нет необходимости удалять химическое соединение после инактивации. Несмотря на все преимущества, на сегодняшний день зарегистрированной вакцины, инактивированной γ -иррадиацией, не существует, что, вероятно, связано с успехом формальдегида и β -пропиолактона, а также конструктивными особенностями его использования в технологическом процессе производства [27].

Цель исследования – изучение влияния формальдегида, β -пропиолактона, перекиси водорода, ультрафиолетовых лучей, гамма-иррадиации и термоинактивации на иммуногенную активность инактивированного вакцинного препарата против хантавирусных лихорадок.

Материалы и методы

Вирус Пуумала культивировали в перевиваемой культуре клеток почки зеленой марышки Vero – (ATCC CCL-81), полученной из V03 (WHO

VERO cell bank ECACC, Accession number 991042). Культивирование осуществляли при 37 ± 1 °C. В работе использовали вакцинный штамм вирусов Пуумала: ПУУ-ТКД/VERO, депонированный в Государственной коллекции вирусов (НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского) под номером №1026 [28]. Все эксперименты с хантавирусами выполнялись в соответствии с правилами работы с патогенами II группы опасности (Санитарно-эпидемиологические правила и нормы – СанПиН 3.3686-21). Референс антитела – специфические антитела к вирусу Пуумала получены из сыворотки крови реконвалесцента ГЛПС с титром антител 1/65 000.

Титр вируса в полуфабрикате вакцинного препарата до инактивации оценивали по числу фокусобразующих единиц (ФОЕ/мл) по ранее описанной методике [28]. Хантавирусные антигены в инфицированных клетках выявляли непрямой методом флюоресцирующих антител (МФА) по ранее описанной методике [28]. Выделение РНК и определение количества копий РНК/мл методом ПЦР в реальном времени описаны в ранее опубликованной статье [29].

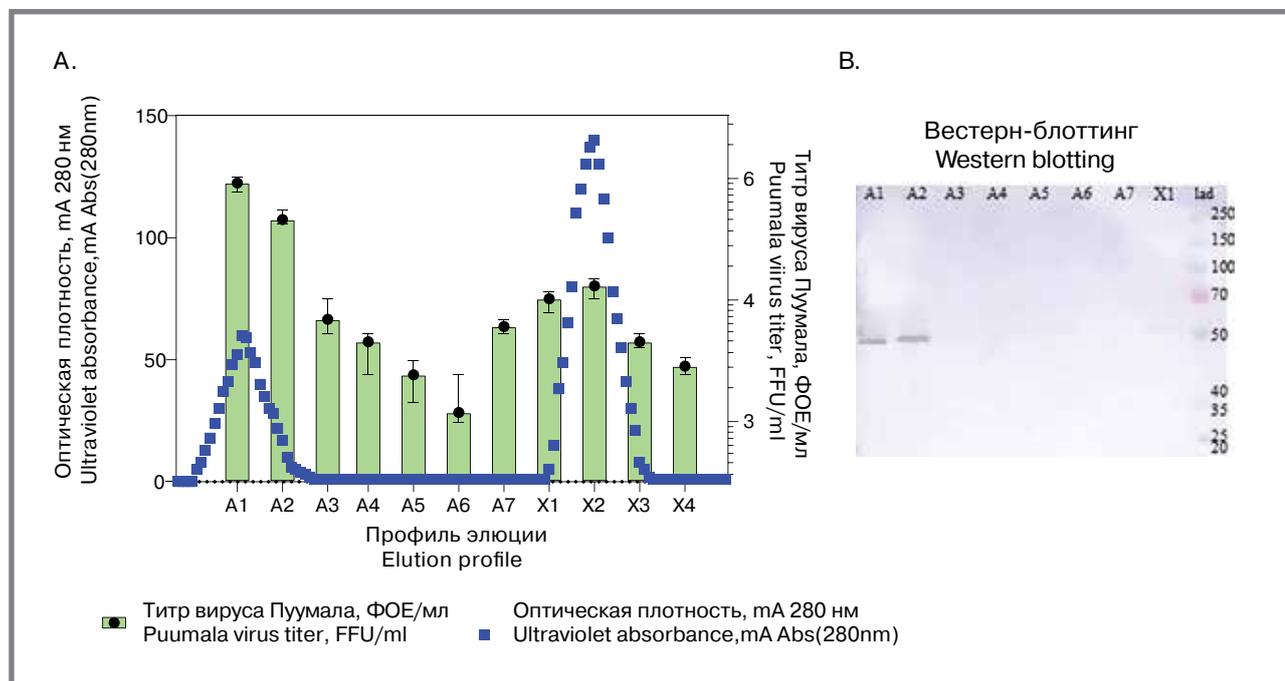
Получение первичного вирусного концентрата

Пул вирусосодержащей культуральной жидкости объемом 5,5 литра с титром $5,5 \pm 0,2$ lg ФОЕ/мл и содержанием общего белка 1243 ± 31 мкг/мл очищали методом осветляющей фильтрации в асептических условиях на капсуле с полиэфирсульфоновой (ПЭС) мембраной с градиентом пористости 0,2 – 10 мкм (фильтр PPG060B01BA, 3M Cuno). Осветленную вирусосодержащую культуральную жидкость концентрировали методом ультрафильтрации в тангенциальном потоке на модулях VivaFlow 200 с пределом исключения белков с молекулярной массой 100 кДа ПЭС мембраной (Sartorius, VF20P4) согласно инструкции производителя с помощью перистальтического насоса (Masterflex L/S Easy Load Head For Precision Tubing, 07514-10). Объем полученного концентрата вместе со смывом составил 42 мл с титром $6,5 \pm 0,4$ lg ФОЕ/мл и общим белком 3308 ± 102 мкг/мл.

Получение вторичного концентрата

Дальнейшую очистку проводили методом хроматографии на приборе AKTA PURIFIER (Citiva) и колонки серии HiScale (GE Healthcare) с использованием мультимодального сорбента Capto Core700 (CC700) (GE Healthcare). Уравновешивание колонки проводили трис-буфером (10 mM Tris-HCl, 130 mM NaCl; pH 7,8). Градиентную хроматографию осуществляли с использованием трис-буфера на линии A1 и 1M NaCl (pH 7,8) – на линии B1. Объем нанесенного концентрата составил 10% от объема колонки. Оптическую плотность при фракционировании определяли при длине волны – 280 нм. Для установления профиля элюции собирали 7 фракций по 10 мл и 4 фракции по 50 мл (рис. 1А).

Рисунок 1. Профиль элюции хроматографической очистки первичного концентрата вируса Пуумала на колонке серии HiScale (GE Healthcare) с использованием мультимодального сорбента Capto Core 700 (CC700) (GE Healthcare) – A. Определение специфических белков в целевых фракциях методом вестерн-блоттинга – B
Figure 1. The chromatographic purification elution profile of the Puumala virus concentrate was performed on a HiScale series column (GE Healthcare) using a CaptoCore700 (CC700) multimodal sorbent (GE Healthcare) – A. Western blotting method was used to determine specific proteins only in the target fractions – B



Градиентная хроматография была выполнена трижды на разных сериях концентрата. Оценку эффективности очистки всех фракций осуществляли по титру вируса в Ig ФОЕ/мл, содержанию вирусной РНК методом ПЦР-РВ, общего белка методом Лоури без осаждения [30], электрофорезом и вестерн-блоттингом.

Электрофорез в денатурирующих условиях проводили в 10% полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (Mini-Protein Tetra System, BIO-RAD) с использованием маркеров молекулярной массы PageRuler™ Plus Prestained Protein Ladder от 10 до 250 кДа (Thermo Scientific™). В качестве стандарта белка использовали бычий сывороточный альбумин (BSA, Combithek) (0,3–2 мкг/л). После электрофореза гель обрабатывали водным раствором с 10% уксусной кислотой и 40% этанола, затем белки окрашивали 0,22% Кумасси G-250 (Sigma). Гель сканировали в системе gel-doc GBOX-CHEMIXX6-E (SynGene).

Наличие вирусных белков в целевых фракциях подтверждали с помощью вестерн-блоттинга (в соответствии с Общим протоколом Вестерн-блоттингового бюллетеня производителя Bio-Rad 6376). После электрофореза осуществляли перенос с геля на нитроцеллюлозную мембрану (Hybond ECL, Amersham) в однократном буферном растворе TBS-T (30,3 г Трис + 144 г глицина + 1000 мл воды Milli-Q, pH 8,3), используя мини-транс-Модуль (BIO-RAD). Пустые участки связывания мембраны блокировали 5% обезжиренным молоком (Bov's

Red Mill, США) в буфере TBS-T 1 час при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ на качающейся платформе (Multi Bio 3D, BIOSAN) и последующим инкубированием в том же буфере со специфичными хантавирусными IgG в разведении 1/150 (референс сыворотка), при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ на качающейся платформе 1 час. После отмывки гель инкубировали в тех же условиях с антителами Anti-Human IgG (H+L), HRP Conjugate (Promega) в разведении 1:2500 и промывали. Наносили субстрат Bio-Rad Kit 1:1. Нитроцеллюлозную мембрану сканировали в системе gel-doc GBOX-CHEMIXX6-E (SynGene).

Объединенный пул целевых фракций, отвечающих критериям включения в хантавирусный вакцинный препарат (ХВП), делили на 9 равных частей и инактивировали различными способами, с последующей стерилизующей фильтрацией на одноразовом фильтре с ПЭС мембраной с размером пор 0,22 мкм (Millipore, 3M Cuno).

Инактивирование хантавирусного вакцинного препарата

Инактивацию полуфабриката формальдегидом и β -пропиолактоном проводили по ранее описанному способу [15]. Полученные хантавирусные вакцинные препараты обозначили, как ХВП-Ф и ХВП- β -ПЛ.

Исходный 30% раствор перекиси водорода (Carl Roth) стерилизовали мембранной фильтрацией и хранили в темном герметичном контейнере. К полуфабрикату добавляли 30% перекись водорода

в конечной концентрации 1,5% и 3%. Аликвоты отбирали каждые 5 мин в течение 1 часа для оценки кинетики инактивации вируса. После инактивации полуфабрикат обрабатывали каталазой в конечной концентрации 12,5 Ед/мл (MP Biomedical) в течение 10 мин при комнатной температуре для удаления остаточной перекиси водорода [19]. Полученный хантавирусный вакцинный препарат получил название: ХВП-Н₂O₂.

Термоинаktivация проводилась при температуре 6 ± 2 °C и 22 ± 2 °C в течение 30 дней и при 37 ± 1 °C в течение 6 дней. Вирусные аликвоты отбирали ежедневно. Полученный препарат получил название: ХВП-37.

Инаktivацию УФ-лучами проводили в капилляре с внутренним диаметром 1 мм и толщиной стенки 1,2 мм на расстоянии 5 см от источника излучения с максимальной длиной волны 253,7 нм и скоростью потока 2 мл/мин. Аликвоты отбирали через 1, 2, 3, 4 и 5 минут после включения лампы. Полученный препарат получил название: ХВП-УФ.

Инаktivацию замороженных образцов гамма-иррадиацией (объем 1 мл) проводили в контейнере для облучения γ -400 цезием-137 с мощностью дозы 2,2 Гр/мин (коэффициент вариации $\leq 10\%$) в течение 6 ч. Аликвоты отбирали через 1, 2, 4 и 6 часов воздействия. Образцы оставались замороженными в течение всего периода облучения. Полученный препарат получил название: ХВП- γ .

Аликвоты всех инаktivированных вакцинных

препаратов отбирали в установленное время и замораживали при -70 °C с последующей оценкой остаточной инфекционности вируса в пяти последовательных пассажах.

Инаktivированные образцы пятикратно последовательно пассировали в клетках Vero. На монослой культуры клеток Vero в культуральные флаконы 25 см² (SPL Lifesciences, 70125) наносили по 400 мкл исследуемой пробы. После контакта при 37 ± 1 °C в течение 1 часа монослой промывали трижды ФР и заливали по 8 мл среды Игла MEM, по два флакона на каждый вариант инаktivирования. Пассирование потенциально инфицированной культуры клеток Vero проводили каждые 7 дней. Методами МФА, титрования ФОЕ и определения вирусной РНК в ПЦР-РВ определяли выживший вирус в отобранных пробах клеточного лизата и культуральной жидкости после каждого пассажа. При отсутствии инфекционности после пяти последовательных пассажей приступали к контролю иммуногенной активности экспериментальных вакцинных препаратов.

Контроль иммуногенной активности хантавирусного вакцинного препарата выполняли на животных в соответствии с протоколом № 220921-1 от 22 сентября 2021 г., который был одобрен Комитетом по этике ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Животные были получены из филиала «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий»

Рисунок 2. Содержание копий РНК вируса Пуумала и общего белка в полученных фракциях
Figure 2. The number of Puumala virus RNA copies and total protein in the fractions

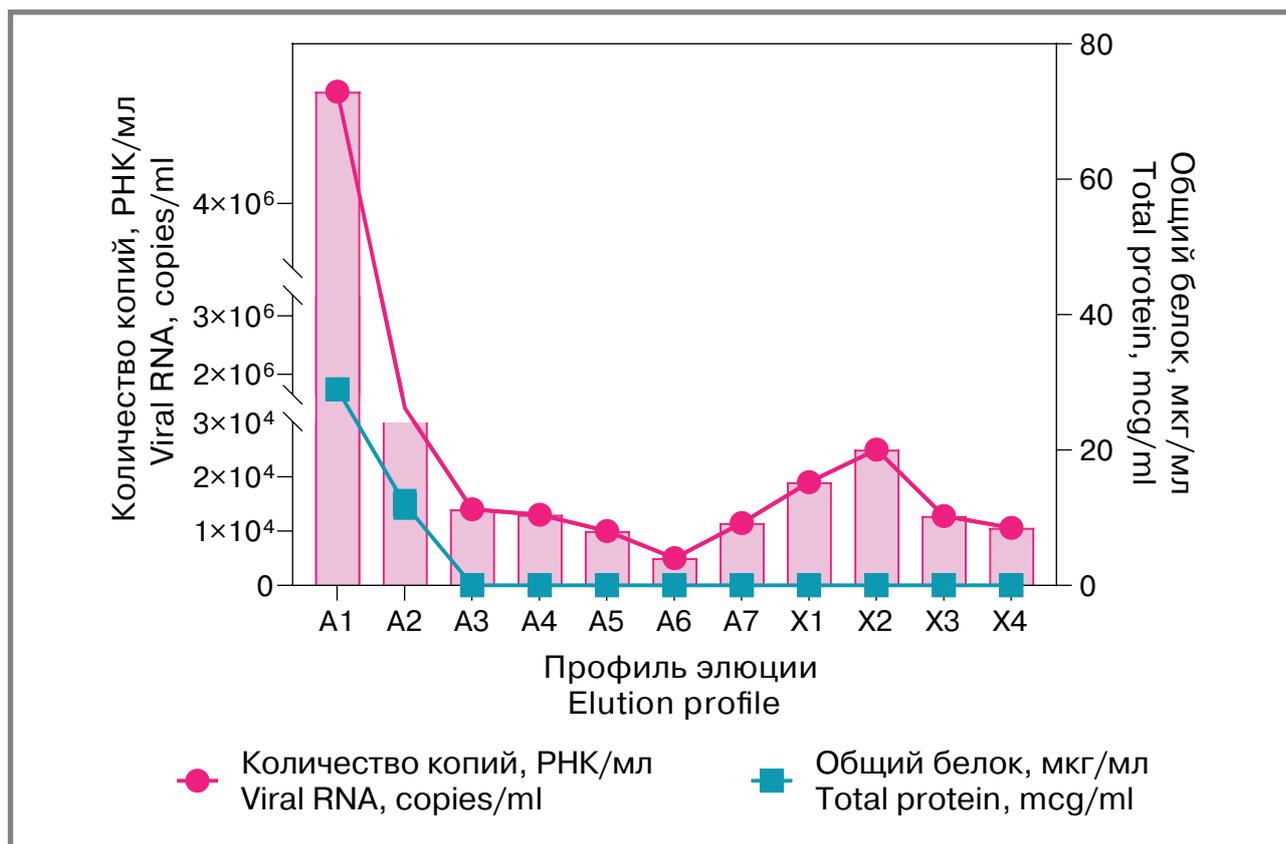
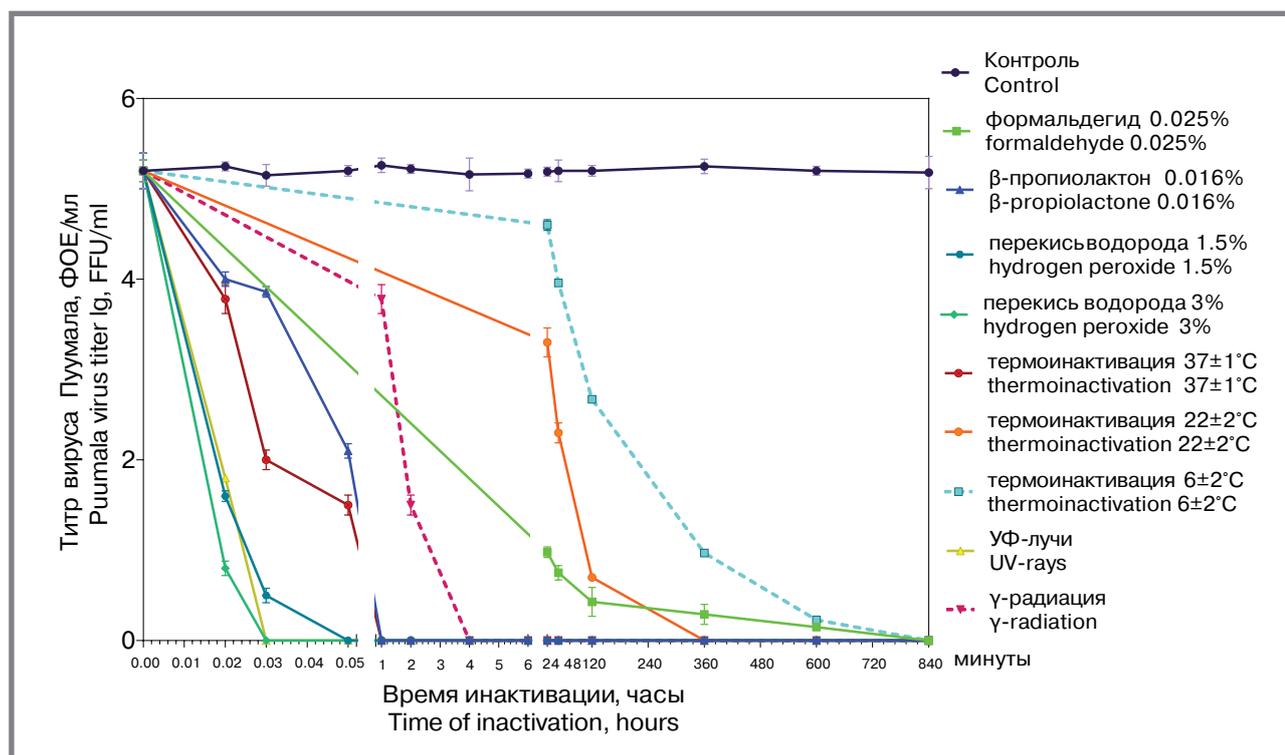


Рисунок 3. Кинетика инактивации вируса Пуумала в зависимости от способа инактивации
Figure 3. The Puumala virus inactivation kinetics depending on the method of inactivation



ФМБА. На начало исследования масса тела половозрелых самок мышей линии BALB/c составляла $20,0 \pm 2,0$ г, сирийских хомяков $46 \pm 2,0$ г. Экспериментальные животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления на протяжении всего эксперимента в специализированном виварии, сертифицированном для работы с патогенами II группы опасности. Содержание животных осуществлялось в соответствии с международными и российскими нормативными актами, регламентирующими работу с лабораторными животными: Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), Страсбург, 1986 г., дополненная в 2006 г., «Принципами надлежащей лабораторной практики» (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009). В ходе экспериментов не было обнаружено ухудшения состояния здоровья животных.

Для определения уровня иммуногенной активности экспериментальных препаратов проводилась двукратная иммунизация животных с 14-дневным интервалом. Мышам линии BALB/c вводили 100 мкл препарата, сирийским хомякам – по 200 мкл в мышечную ткань обеих бедер. Животным контрольной группы вводился ФР в том же объеме и той же кратности. Иммунизацию и забор крови проводили в отдельном помещении – операционной, при исключении визуального и аудиального контакта животного, находившегося в эксперименте, с другими животными. Ежедневно на протяжении 28 дней от начала иммунизации учитывалось общее состояние животных визуально.

Эвтаназия животных после окончания эксперимента выполнялась декапитацией через 14 дней после второй иммунизации с тотальным забором крови.

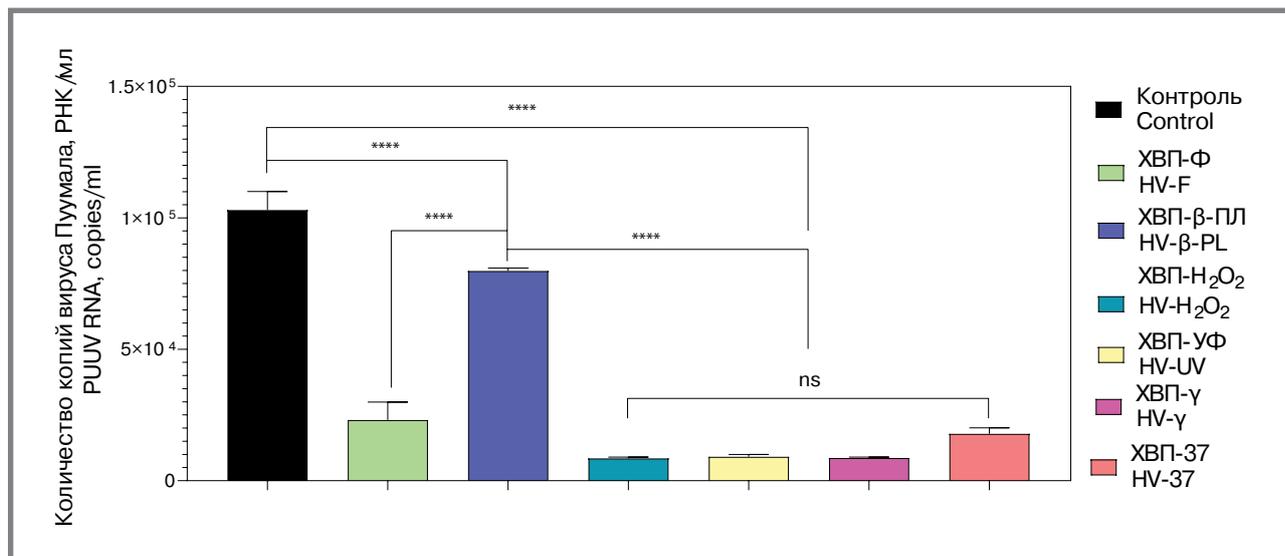
Иммуногенную активность вакцинного препарата оценивали по уровню нейтрализующих антител (НАТ) в сыворотках крови экспериментальных животных в реакции нейтрализации (РН) по 50% подавлению фокусобразующих единиц в культуре клеток Vero (РН/ФОЕ/50), по титру специфических IgG методом иммуноферментного анализа по описанной ранее методике [28].

Статистический анализ данных

Все данные анализировали в программе GraphPad Prism версии 8.2.0. Статистическую значимость определяли с использованием одностороннего ANOVA с тестом множественных сравнений Тьюка, Даннетта и Уилкинсона. Статистическая значимость для рисунков 4,5 указана как ns = несущественная, $**p < 0,01$ и $****p < 0,0001$.

Результаты

В процессе хроматографической очистки концентрата вируса Пуумала на мультимодальном сорбенте CC700 проводили элюирование с использованием градиента буфера В (1M NaCl). Хроматограмма, SDS-блот, вестерн-блот, титр вируса Пуумала, ПЦР-РВ, характеризующие фракции, показаны на рисунке 1. Целевыми фракциями рассматривались A1-A2, в которых титр вируса Пуумала был более $5 \pm 0,4$ lg ФОЕ/м и общий белок менее 30 ± 6 мкг/мл (рис. 1Б). SDS-PAGE использовался для оценки чистоты препарата

Рисунок 4. Снижение числа копий РНК/мл вируса при инаktivировании различными химическими и физическими методами**Figure 4. The Puumala virus RNA/ml copies number reduction during inactivation by various chemical and physical methods**

и идентификации примесных белков в образцах (данные не показаны). Была подтверждена степень очистки на СС700, визуально наличие балластных белков в исследуемых фракциях не определялось. Вестерн-блот с антителами к белкам вируса Пуумала подтвердил, что специфический антиген превалировал в А1-А2 фракциях (рис. 1В). В этих же фракциях определялись максимальный титр вируса Пуумала и количество копий вирусной РНК (рис. 2).

Таким образом, для вакцинного препарата были отобраны фракции с титром вируса более $5 \pm 0,4$ lg ФОЕ/мл и общим белком менее 30 ± 6 мкг/мл. В окончательном виде экспериментальный вакцинный препарат состоял из пула фракций А1+А2, разведенного физиологическим раствором до содержания вируса $4,5 \pm 0,3$ lg ФОЕ/мл ($1 \times 10^4 \pm 98$ копий вирусной РНК/мл) и общего белка менее 20 ± 6 мкг/мл.

Полная инаktivация вируса Пуумала 0,025% формальдегидом при инкубации на шейкере при 6 ± 2 °C достигалась на 28–30-е сутки (рис. 3), что соответствовало термической инаktivации вируса при этой температуре и подтверждает полученные ранее результаты [10]. Термическая инаktivация при температуре 22 ± 2 °C заняла 2 недели, а при 37 ± 1 °C – сутки. β-пропиолактон в конечном разведении 0,016% инаktivировал вирус Пуумала в течение часа. Следует отметить, что при таком разведении время естественного гидролиза β-пропиолактона составляет 3 часа [12].

Полная инаktivация вируса в присутствии 3% H₂O₂ была достигнута через 5 минут и 1,5% – через 30 минут. УФ-лучи инаktivировали вирус за 1 минуту, а γ-иррадиация – за 4 часа. Необходимым условием для гамма-иррадиации было поддержание проб в замороженном состоянии на протяжении всего эксперимента.

Самое высокое содержание РНК вируса Пуумала в инаktivированных образцах было обнаружено

после инаktivации β-пропиолактоном (рис. 4). Как УФ-лучи, так и γ-иррадиация значительно повредила геном вируса, что было подтверждено снижением количества копий РНК/мл более чем в 20 раз по сравнению с β-пропиолактоном. Степень повреждения РНК не повлияла на обнаружение вирусных белков в иммуноблоте с референс-сывороткой реконвалесцента ГЛПС (см. рис. 4).

После иммунизации мышей BALB/c вакцинными препаратами, инаktivированными различными способами, побочных эффектов, как местных, так и общих, не наблюдалось. Нарастание массы тела было равномерным во всех группах без отклонений.

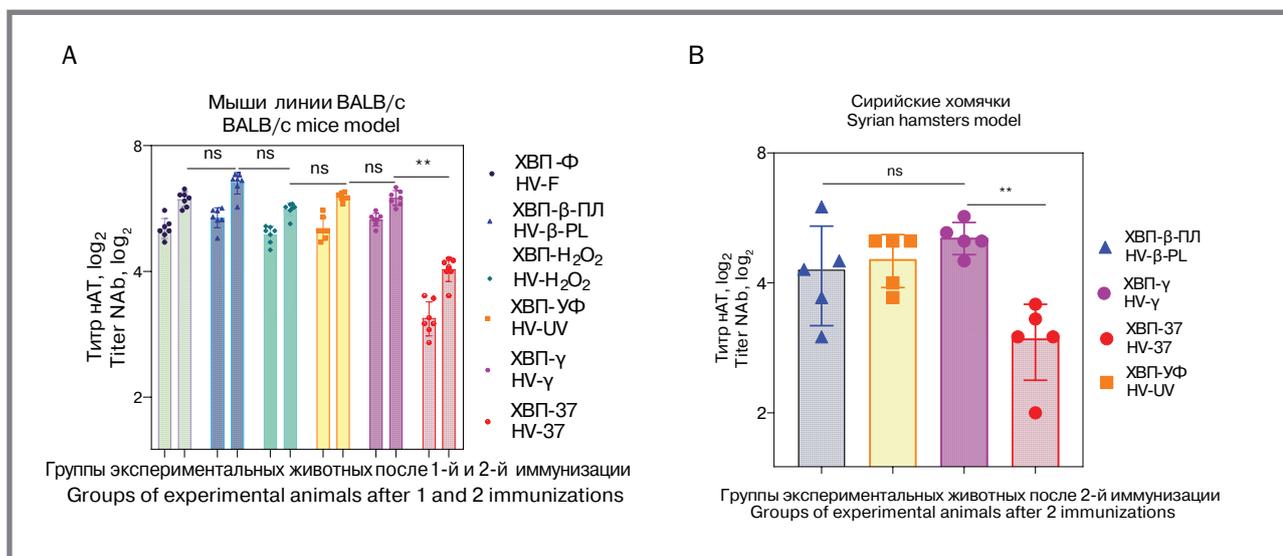
Разницы в иммунном ответе (титр нейтрализующих антител) после инаktivации вируса формальдегидом, β-пропиолактоном, перекисью водорода, гамма- и УФ излучением, как после первой, так и после второй иммунизации не наблюдали (рис. 5). Исключение составил ХВП-37, уровень иммуногенной активности которого был значительно ниже ($p < 0,0001$).

Стоит отметить, что во всех испытуемых группах наблюдали статистически значимое нарастание титра НАТ от 14-го и 28-го дня после первой иммунизации. Среднее значение нейтрализующих антител после первой иммунизации составило $5,15 \pm 0,4 \log_2$, а после второй – $6,03 \pm 0,3 \log_2$. Титры IgG, обнаруженные методом ИФА в сыворотке крови мышей BALB/c, коррелировали с титром НАТ. Аналогичные результаты были получены в эксперименте на сирийских хомяках, однако иммунный ответ был незначительно ниже, что может быть связано с видовыми отличиями иммунной системы животных.

Закключение

Выполненные исследования позволили сделать следующие выводы.

Рисунок 5. Титр нейтрализующих антител (нАТ) в сыворотках крови мышей BALB/c после первой (I) и второй (II) иммунизации (А) и сирийских хомячков после второй иммунизации (В) хантавирусным вакцинным препаратом (ХВП), инаktivированным физическими и химическими способами
Figure 5. Neutralizing antibodies (NAb) titer in the blood sera of BALB/c mice after the first (I) and second (II) immunizations (A) and Syrian hamsters after the second immunization (B) with hantavirus vaccine (HV) inactivated by physical and chemical methods



Сорбент СС700, которому свойственно разделение и по массе, и по отношению к ионной силе раствора, позволяет осуществлять максимальную очистку от балластных белков, что делает его перспективным для использования на стадии препаративной хроматографической очистки хантавирусов.

В производстве инаktivированных вакцин выбор инаktivизирующего агента основывается на максимальной сохранности исходной антигенной структуры вируса при необратимом повреждении его репликативного механизма.

Основными показателями качества инаktivированных вакцинных препаратов являются их безопасность и высокая иммуногенность. При введении мышам BALB/c и сирийским хомячкам экспериментальных хантавирусных вакцинных препаратов каких-либо побочных эффектов не наблюдали. Выраженная иммуногенная активность вакцинных препаратов, инаktivированных различными химическими и физическими методами, за исключением термоинаktivации, позволяет судить о сохранности иммуногенных эпитопов, независимо от степени повреждения вирусной РНК.

Наиболее перспективным химическим инаktivатором, по результатам наших исследований, является β-пропиолактон, использование которого при конструировании вакцинных препаратов обеспечивает высокую иммуногенную активность. Существенными технологическими преимуществами бета-пропиолактона являются короткое время инаktivирования вируса и полный распад его

на нетоксичные соединения в течение нескольких часов при комнатной температуре, совпадающее со временем инаktivации вируса, а также сниженное содержание общего белка в препарате.

Физические методы инаktivации пока не получили практического применения, возможно, это связано с проблемой контролируемого дозирования, особенно при масштабировании технологического процесса производства.

Экспериментально доказана возможность применения γ-иррадиации и УФ-лучей при производстве инаktivированного вакцинного препарата против вируса Пуумала. При существенном повреждении генома вируса белковая оболочка под воздействием γ-иррадиации и УФ-лучей, по всей вероятности, повреждается незначительно, что подтверждается высокой иммуногенной активностью соответствующих инаktivированных препаратов. Несомненным достоинством этих способов инаktivирования вирусов является отсутствие химических соединений (инаktivизирующих агентов) в составе вакцинного препарата. В этой связи целесообразным является проведение дальнейших исследований по технологическому усовершенствованию и масштабированию физических методов инаktivации вирусов.

Работа выполнена в рамках Госзадания № 122041800054-7, на базе ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Литература

- Kruger D.H., Figueiredo L.T.M., Song J.W., et al. Hantaviruses — globally emerging pathogens. *Journal of clinical virology*. 2015. Vol. 64, P. 128–136.
- Parvate A., Williams E.P., Taylor M.K., et al. Diverse Morphology and Structural Features of Old and New World Hantaviruses. *Viruses*. 2019. Vol. 11, №. 9, P. 862.

3. Современные технологии конструирования вакцин для профилактики хантавирусных лихорадок: Современные вакцины: технологии разработки и области применения. Ткаченко Е. А., Дзагурова Т. К., Ткаченко П. Е., Ишмухаметов А. А., ред. М.: ООО «Группа Ремедиум», 2017. С. 103–147.
4. Jagannathan S., Gandhi P. R., Vijayakumar R. Kinetics analysis of beta-propiolactone with tangential flow filtration (TFF). *Journal of Biological Sciences*. 2013. Vol. 13. № 6. P. 521–527.
5. Сергеев В. А., Непоклонов Е. А., Алупер Т. И. Вурусны и вирусные вакцины. М.: Библионика; 2007. С. 524.
6. Li N., Qiao Q.L., Guo H.F., et al. Evaluation of immunogenicity and protective efficacy of a novel Senecavirus A strain-based inactivated vaccine in mice. *Research in Veterinary Science*. 2022. Vol. 142. P. 133–140.
7. Zhou Y., Hu X., Chen R., et al. Impact of maternal and pre-existing antibodies on immunogenicity of inactivated rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2022. Vol. 40. № 28. P. 3843–3850.
8. Berber E., Çanakoğlu N., Tonbak Ş., et al. Development of a protective inactivated vaccine against Crimean–Congo hemorrhagic fever infection. *Heliyon*. 2021. Vol. 7. № 10.
9. Chen H., Xie Z., Long R., et al. Immunological evaluation of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2021. Vol. 23. P. 108–118.
10. Ткаченко Е. А., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К. и др. Разработка экспериментально-промышленной технологии производства вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Ремедиум. 2015. Т. 6. С. 47–53.
11. Egorova M.S., Kurashova S.S., Dzagurova T.K., et al. Effect of Virus-Inactivating Agents on the Immunogenicity of Hantavirus Vaccines against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2020. Vol. 56. P. 940–947.
12. Lei S., Gao X., Sun Y., et al. Gas chromatography-mass spectrometry method for determination of β -propiolactone in human inactivated rabies vaccine and its hydrolysis analysis. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2018. Vol. 8. № 6. P. 373–377.
13. Ronchi G.F., Testa L., Iorio M., et al. Immunogenicity and safety studies of an inactivated vaccine against Rift Valley fever. *Acta Tropica*. 2022. Vol. 232. P. 106498.
14. Li A., Dai X., Chen L., et al. Immunogenicity and protective efficacy of an inactivated SFTS vaccine candidate in mice. *Biosafety and Health*. 2022. Vol. 4. № 1. P. 45–52.
15. Курашова С. С., Ишмухаметов А. А., Егорова М. С. и др. Сравнительная характеристика инактивирующих агентов для создания вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. №4. С. 26–29.
16. Uittenbogaard J.P., Zomer B., Hoogerhout P., et al. Reactions of β -propiolactone with nucleobase analogues, nucleosides, and peptides implications for the inactivation of viruses. *Journal of Biological Chemistry*. 2011. Vol. 286. № 42. P. 36198–36214.
17. Walker J.M., Raué H.P., Slifka M.K. Characterization of CD8+ T cell function and immunodominance generated with an H₂O₂-inactivated whole-virus vaccine. *Journal of virology*. 2012. Vol. 86. №24. P. 13735–13744.
18. Archana T., Poer DeRaad D., Slifka M., et al. Advanced oxidation technology for the development of a next-generation inactivated West Nile virus vaccine. *Vaccine*. 2019. Vol. 37. № 30. P. 4214–4221.
19. Abd-Elghaffar A.A., Ali A.E., Boseila A.A., et al. Inactivation of rabies virus by hydrogen peroxide. *Vaccine*. 2016. Vol. 34. № 6. P. 798–802.
20. Termini J. Hydro peroxide – induced DNA damage and mutations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000. Vol. 450. № 1–2. P. 107–124.
21. Perdiz D., Gróf P., Mezzina M., et al. Distribution and repair of bipyrimidine photoproducts in solar UV-irradiated mammalian cells possible role of dewar photoproducts in solar mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2000. Vol. 275. № 35. P. 26732–26742.
22. Tanaka T., Nogariya O., Shionoiri N., et al. Integrated molecular analysis of the inactivation of a non-enveloped virus, feline calicivirus, by UV-C radiation. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2018. Vol. 126. №1. P. 63–68.
23. Vaidya V., Dhare R., Agnihotri S., et al. Ultraviolet-C irradiation for inactivation of viruses in foetal bovine serum. *Vaccine*. 2018. Vol. 36. № 29. P. 4215–4221.
24. Campbell C. H. Immunogenicity of bluetongue virus inactivated by gamma irradiation. *Vaccine*. 1985. Vol. 3. № 5. P. 401–406.
25. Marennikova S. S., Macevič G. R. Experimental study of the role of inactivated vaccine in two-step vaccination against smallpox. *Bulletin of the World Health Organization*. 1975. Vol. 52. № 1. P. 51.
26. Elliott L.H., McCormick J.B., Johnson K.M. Inactivation of Lassa, Marburg, and Ebola viruses by gamma irradiation. *Journal of Clinical Microbiology*. 1982. Vol. 16. № 4. P. 704–708.
27. Furuya Y. Return of inactivated whole-virus vaccine for superior efficacy. *Immunology and cell biology*. 2012. Vol. 90. № 6. P. 571–578.
28. Дзагурова Т. К., Ткаченко Е. А., Ишмухаметов А. А. и др. Штамм вируса для изготовления вакцинных препаратов против геморрагической лихорадки с почечным синдромом (варианты), Патент МПК C12N7/00, № 2683508С1. Россия. 2019.
29. Егорова М. С., Курашова С. С., Ишмухаметов А. А. и др. Разработка метода количественного определения вирусной РНК для контроля специфической активности вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Вопросы вирусологии. 2021. Т. 66. № 1. С. 65–73.
30. Waterborg J.H. The Lowry method for protein quantitation. *The protein protocols handbook*. 2009. P. 7–10.

References

1. Kruger DH, Figueiredo LTM, Song JW, et al. Hantaviruses—globally emerging pathogens. *Journal of clinical virology*. 2015;64:128–136. doi: 0,1016/j.jcv.2014.08.033
2. Parvate A, Williams EP, Taylor MK, et al. Diverse Morphology and Structural Features of Old and New World Hantaviruses. *Viruses*. 2019;11(9):862. doi: 10,3390/v11090862
3. Modern technologies for the construction of vaccines for the prevention of hantavirus fever: Modern vaccines: development technologies and applications. Ed.: Tkachenko EA, Dzagurova TK, Tkachenko PE, Ishmukhametov AA. М.: Remedium Group LLC; 2017. P. 103–147 (In Russ.).
4. Jagannathan S, Gandhi PR, Vijayakumar R. Kinetics analysis of beta-propiolactone with tangential flow filtration (TFF). *Journal of Biological Sciences*. 2013;13(6):521–527. doi: 10,3923/jbs.2013.521.527
5. Sergeev VA, Nepoklonov EA, Aliper TI. Virusy i virusnye vakciny. М.: Biblionika, 2007. P. 524 (In Russ.).
6. Li N, Qiao QL, Guo HF, et al. Evaluation of immunogenicity and protective efficacy of a novel Senecavirus A strain-based inactivated vaccine in mice. *Research in Veterinary Science*. 2022;142:133–140. doi: 10,1016/j.rvsc.2021.12.010
7. Zhou Y, Hu X, Chen R, et al. Impact of maternal and pre-existing antibodies on immunogenicity of inactivated rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2022;40(28):3843–3850. doi: 10,1016/j.vaccine.2022.05.036
8. Berber E, Çanakoğlu N, Tonbak Ş, et al. Development of a protective inactivated vaccine against Crimean–Congo hemorrhagic fever infection. *Heliyon*. 2021;7(10). doi: 10,1016/j.heliyon.2021.e08161.
9. Chen H, Xie Z, Long R, et al. Immunological evaluation of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2021;23:P.108–118. doi: 10,1016/j.omtm.2021.08.005
10. Ткаченко ЕА, Ишмухаметов АА, Дзагурова ТК, et al. Razrabotka eksperimental'no-promyshlennoj tekhnologii proizvodstva vakciny dlya profilaktiki gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom. Remedium. Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tekhnike. 2015;6:47–53 (In Russ.).
11. Egorova MS, Kurashova SS, Dzagurova TK, et al. Effect of Virus-Inactivating Agents on the Immunogenicity of Hantavirus Vaccines against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2020;56: 940–7. doi: 10,1134/S0003683820090045
12. Lei S, Gao X, Sun Y, et al. Gas chromatography-mass spectrometry method for determination of β -propiolactone in human inactivated rabies vaccine and its hydrolysis analysis. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2018;8(6):373–7. doi: 10,1016/j.jpba.2018.06.003
13. Ronchi GF, Testa L, Iorio M, et al. Immunogenicity and safety studies of an inactivated vaccine against Rift Valley fever. *Acta Tropica*. 2022;232:106498. doi: 10,1016/j.actatropica.2022.106498
14. Li A, Dai X, Chen L, et al. Immunogenicity and protective efficacy of an inactivated SFTS vaccine candidate in mice. *Biosafety and Health*. 2022;4(1):45–52. doi: 10,1016/j.bsheat.2021.12.008
15. Kurashova SS, Ishmukhametov AA, Egorova MS, et al. Comparative Characteristics of Inactivation Agents for HFRS Vaccine Development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(4):26–9 (In Russ.). doi: 10,31631/2073-3046-2018-17-4-26-29
16. Uittenbogaard JP, Zomer B, Hoogerhout P, et al. Reactions of β -propiolactone with nucleobase analogues, nucleosides, and peptides implications for the inactivation of viruses. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(42):36198–36214. doi: 10,1074/jbc.M111.279232
17. Walker JM, Raué HP, Slifka MK. Characterization of CD8+ T cell function and immunodominance generated with an H₂O₂-inactivated whole-virus vaccine. *Journal of Virology*. 2012;86(24):13735–13744. doi: 10,1128/JVI.02178-12
18. Archana T, Poer DeRaad D, Slifka M, et al. Advanced oxidation technology for the development of a next-generation inactivated West Nile virus vaccine. *Vaccine*. 2019;37(30):4214–4221. doi: 10,1016/j.vaccine.2018.12.020
19. Abd-Elghaffar AA, Ali AE, Boseila AA, et al. Inactivation of rabies virus by hydrogen peroxide. *Vaccine*. 2016;34(6):798–802. doi: 10,1016/j.vaccine.2015.12.041
20. Termini J. Hydro peroxide - induced DNA damage and mutations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000;450(1–2):107–124. doi: 10,1016/S0027-5107(00)00019-1
21. Perdiz D, Gróf P, Mezzina M, et al. Distribution and repair of bipyrimidine photoproducts in solar UV-irradiated mammalian cells possible role of dewar photoproducts in solar mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(35):26732–26742. doi: 10,1074/jbc.M001450200
22. Tanaka T, Nogariya O, Shionoiri N, et al. Integrated molecular analysis of the inactivation of a non-enveloped virus, feline calicivirus, by UV-C radiation. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2018;126(1):63–8. doi: 10,1016/j.jbiosc.2018.01.018

23. Vaidya V, Dhare R, Agnihotri S, et al. Ultraviolet-C irradiation for inactivation of viruses in foetal bovine serum. *Vaccine*. 2018;36(29):4215–4221. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.008
24. Campbell C. H. Immunogenicity of bluetongue virus inactivated by gamma irradiation. *Vaccine*. 1985;3(5):401–6. doi: 10.1016/0264-410x(85)90131-8
25. Marennikova SS, Macevič GR. Experimental study of the role of inactivated vaccine in two-step vaccination against smallpox. *Bulletin of the World Health Organization*. 1975;52(1):51.
26. Elliott LH, McCormick JB, Johnson KM. Inactivation of Lassa, Marburg, and Ebola viruses by gamma irradiation. *Journal of Clinical Microbiology*. 1982;16(4):704–8. doi: 10.1128/jcm.16.4.704-708.1982
27. Furuya Y. Return of inactivated whole-virus vaccine for superior efficacy. *Immunology and cell biology*. 2012;90(6):571–8. doi: 10.1038/icb.2011.70
28. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, et al. Virus strain for producing vaccine drugs against hemorrhagic fever with renal syndrome (options). *Patent IPC C12N7/00, No. 2683508C1. Russia*. 2019 (In Russ.).
29. Egorova MS, Kurashova SS, Ishmukhametov AA, et al. Real-time PCR assay development for the control of vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *Voprosy Virusologii*. 2021;66(1):65–73 (In Russ.). doi: 10.36233/0507-4088-30
30. Waterborg JH. The Lowry method for protein quantitation. *The protein protocols handbook*. 2009;7–10. doi: 10.1385/0-89603-062-8:1

Об авторах

- **Светлана Сергеевна Курашова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79653093241, kurashova_ss@chumakovs.su. ORCID 0000-0001-9934-699X
- **Мария Сергеевна Егорова** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79773541619, masha_0787@mail.ru, ORCID 0000-0003-3642-6444
- **Мария Владимировна Баловнева** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79067535180, MashaSm@yandex.ru, ORCID 0000-0003-3642-6444
- **Анна Николаевна Ветрова** – лаборант-исследователь лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79152736028, ann.vetr.99@mail.ru, ORCID 0000-0003-1143-9732
- **Александра Сергеевна Балкина** – научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79296637029, ale-bal@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9704-7774
- **Ростислав Дмитриевич Теодорович** – научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +79621389452, rostislavteo@mail.ru, ORCID 0000-0003-2117-597X
- **Владимир Геннадьевич Петров** – к. х. н., доцент, химический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова.
- **Тамара Казбековна Дзагурова** – д. м. н., заведующая лабораторией геморрагических лихорадок ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7(495)531-01-70 (лаб. 37-20), dzaguron@gmail.com
- **Евгений Александрович Ткаченко** – д. м. н., руководитель научного направления ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7(985)784-30-51, evgeniytkach@mail.ru, ORCID 0000-0002-6829-1241

Поступила: 12.02.2024. Принята к печати: 06.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0,

About the Authors

- **Kurashova Svetlana Sergeevna** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79653093241, kurashova_ss@chumakovs.su. ORCID 0000-0001-9934-699X
- **Maria S. Egorova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79773541619, masha_0787@mail.ru. ORCID 0000-0003-3642-6444
- **Maria V. Balovneva** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79067535180, MashaSm@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3642-6444
- **Anna N. Vetrova** – research laboratory assistant of Hemorrhagic of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79152736028, ann.vetr.99@mail.ru, ORCID 0000-0003-1143-9732
- **Alexandra S. Balkina** – Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79296637029, ale-bal@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9704-7774
- **Rostislav D. Teodorovich** – Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +79621389452, rostislavteo@mail.ru, ORCID 0000-0003-2117-597X
- **Vladimir G. Petrov** – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University. +79163221713, vladimir.g.petrov@gmail.com, ORCID 0000-0001-6071-8127
- **Tamara K. Dzagurova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the laboratory of hemorrhagic fevers of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +7(495)531-01-70 (lab. 37-20), dzaguron@gmail.com. ORCID 0000-0002-6656-1682
- **Evgeniy A. Tkachenko** – Dr. Sci. (Med.), Scientific supervisor of M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute). +7(985)784-30-51, evgeniytkach@mail.ru, ORCID 0000-0002-6829-1241

Received: 12.02.2024. Accepted: 06.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0,

Направления совершенствования лабораторного компонента вторичной профилактики рака шейки матки

О. Б. Кулешова*¹, Э. А. Домонова¹, Г. Н. Минкина², Т. Н. Романюк¹,
А. Н. Герасимов¹, Е. М. Воронин¹, В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Повсеместная высокая распространенность рака шейки матки (РШМ) диктует необходимость поиска эффективных способов борьбы с заболеванием. В мировой практике ведущую роль во вторичной профилактике РШМ все чаще занимает ВПЧ-тест на основе ПЦР-РВ, замещая цитологическое исследование. В российской практике по-прежнему используется главным образом цитологическое исследование, что обусловлено в том числе и отсутствием сравнительной оценки диагностических характеристик цитологического исследования и ВПЧ-теста. **Цель.** Оценка диагностических характеристик лабораторных методов и ревалентности применения ВПЧ-теста с расширенным генотипированием при вторичной профилактике рака шейки матки. **Материалы и методы.** В исследовании использованы данные обследования (цитологическое (жидкостное), гистологическое исследования, ВПЧ-тестирование методом ПЦР-РВ) 653 женщин (М = 33,55 лет, Ме=32,0 лет, IQR: 26–38 лет), инфицированных ВПЧ 14 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) с отсутствием или наличием интраэпителиальной неоплазии шейки матки различной степени тяжести. Оценивались показатели сходимости результатов цитологического и гистологического исследований, расчета диагностической чувствительности при установлении плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени и выше (HSIL+), частоты встречаемости и роли ВПЧ 14 онкогенных типов в развитии патологии эпителия шейки матки, предсказательной ценности положительного результата (PPV) и диагностических характеристик ВПЧ-теста. **Результаты.** Сходимость результатов цитологического и гистологического исследований составляет 67,12%. Диагностическая чувствительность цитологического метода при установлении HSIL+ – 83,78%, любого результата отличного от нормы – 94,34%. Структура популяции онкогенных ВПЧ варьирует в зависимости от степени неоплазии с неизменным преобладанием ВПЧ 16 типа при всех состояниях эпителия шейки матки. При использовании ВПЧ-теста, определяющего не менее 12 типов вируса, диагностическая чувствительность лабораторного компонента вторичной профилактики увеличивается до 99,5%. HSIL чаще ассоциировано с вирусами филогенетической группы α9, чем α7 и α5/α6. Предсказательная ценность положительного результата HSIL+ уменьшается в зависимости от определяемого типа при ВПЧ-тестировании: 16>33>58>35>45>31>18>52>39>59>58>56>68>66. **Заключение.** Диагностическая чувствительность ВПЧ-теста превышает таковую при цитологическом исследовании, вследствие чего ВПЧ-тест является более эффективным инструментом для проведения вторичной профилактики РШМ. Внедрение ВПЧ-теста с расширенным генотипированием дает более полное представление о риске наличия HSIL+. Полученные данные будут являться основой для разработки направлений совершенствования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Ключевые слова: ВПЧ, цитология, гистология, ВПЧ-тест, скрининг, генотипирование, РШМ, дисплазия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кулешова О. Б., Домонова Э. А., Минкина Г. Н. и др. Направления совершенствования лабораторного компонента при вторичной профилактике рака шейки матки. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):44-54. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-44-54>

Directions for Improving the Laboratory Component in Secondary Prevention of Cervical Cancer

OB Kuleshova**¹, EA Domonova¹, GN Minkina², TN Romanuk¹, AN Gerasimov¹, EM Voronin¹, VG Akimkin¹

¹Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

* Для переписки: Кулешова Ольга Борисовна, научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-9646, kuleshova.o@cmd.su ©Кулешова О. Б. и др.

** For correspondence: Kuleshova Olga B., scientific researcher in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 974-9646, kuleshova.o@cmd.su. ©Kuleshova OB, et al.

Abstract

Relevance. Effective responses are required due to the high incidence of cervical cancer (Cc) throughout the World. RT-PCR-based HPV-testing is becoming more prominent in secondary prevention worldwide, replacing cytology. Russian practice still relies on cytology as the primary method mainly because there is a lack of comparative evaluation of the diagnostic characteristics of cytology and HPV-tests. **Aim.** Evaluation of diagnostic characteristics of laboratory methods and the relevance of extended HPV genotyping for secondary prevention of cervical cancer. **Materials & methods.** The study included data (liquid cytology, histology, HPV-test results) from a survey of 653 women (M = 33.55 years old, ME = 32.0 years old, IQR: 26-38 years old) infected with 14 HPV types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), with presence or absence of intraepithelial neoplasia of varying severity. The study analyzed the correlation of cervical cytology - histology, clinical sensitivity for high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL+), the incidence and the role of 14 oncogenic HPV types in the development of cervical intraepithelial pathology, positive predictive value (PPV) and the diagnostic accuracy of the HPV-test. **Results.** The agreement between cytology and histology is 67.20%. Clinical sensitivity of cytology is 83.78% for HSIL+ and 94.34% for any other than NILM result. The structure of the HPV population varies depending on the degree of neoplasia, with a constant predominance of HPV16. The clinical sensitivity of the laboratory component rises to 99.5% by conducting HPV-test for at least 12 types of virus. HSIL is more commonly associated with viruses of alpha-9 phylogenetic group, than with alpha-7 and alpha-5/6. The positive predictive value for HSIL+ is reduced depending on the HPV type: 16>33>58>35>45>31>18>52>39>59>58>56>68>66. **Conclusions.** Clinical sensitivity of the HPV-test exceeds that of cytology, so that secondary prevention of cervical cancer can be effectively achieved through HPV testing. The introduction of an extended genotyping provides more complete information about the risk of having HSIL+. The data obtained will form the basis for the development of directions for improving the epidemiological surveillance information subsystem of HPV-associated cervical diseases.

Keywords: HPV, cytology, histology, HPV-test, screening, genotyping, cervical cancer, HSIL

No conflict of interest to declare.

For citation: OB Kuleshova, EA Domonova, Minkina GN, et al. Directions for Improving the Laboratory Component in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):44-54 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-4-44-54>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является контролируемым заболеванием, тем не менее, он составляет проблему общественного здравоохранения, занимая 4-е место в мире по заболеваемости и смертности от онкологических болезней, по данным единой базы статистики рака GLOBOCAN (2022). В Российской Федерации, согласно данным Росстата за 2022 г., РШМ занимает 5-е место по заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин. Борьба с РШМ включает комплексный подход, учитывающий его этиологию и особенности распространения. Первичной профилактикой, направленной на предотвращение распространения вируса (этиологического агента РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний) является вакцинация населения против ВПЧ. Вторичная профилактика РШМ заключается в скрининге. Внедрение активной масштабной вторичной профилактики с использованием ВПЧ-теста с расширенным генотипированием является основой успешного планирования и применения вакцинопрофилактики.

В Российской Федерации первым звеном в лабораторной диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки является цитологическое исследование, результат которого влияет на тактику дальнейшего ведения пациентки. Гистологическое исследование проводится на третьем этапе диагностики, строго при наличии показаний к его проведению, и его результат становится решающим

при постановке диагноза [1]. Для цитологического исследования характерны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, обусловленные качеством взятия материала, используемыми инструментами, особенностями подготовки к исследованию, способом окрашивания препарата, опытом специалистов [2–4]. Для гистологического исследования в большей степени свойственны ложноотрицательные результаты, связанные с ограниченностью участка, предоставляемого для оценки [3]. Валидация цитологического исследования относительно гистологического является международной практикой и способствует оценке качества проводимых диагностических мероприятий и разработке корректирующих мер для достижения целевых параметров вторичной профилактики.

В мировой практике для совершенствования скрининга ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки применяется ВПЧ-тест на основе ПЦР-РВ. Эффективность этого метода определяется диагностической чувствительностью и специфичностью выявления плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL) [5]. На уровень диагностических характеристик влияют в том числе количество и состав определяемых методикой типов ВПЧ. Методики, валидированные и используемые в международной практике, направлены на определение 13–14 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) с частичным генотипированием 16 и 18 типов вируса. В российской практике отсутствуют

Original Articles

требования, а также недостаточно информации о валидации и диагностических характеристиках применяемых отечественных тестов и о ценности дифференциации отдельных типов ВПЧ.

Цель исследования – оценка диагностических характеристик лабораторных методов и ревалентности применения ВПЧ-теста с расширенным генотипированием при вторичной профилактике рака шейки матки.

Материалы и методы

Проведена оценка результатов обследования 653 женщин (M = 33,55 лет, Me = 32,0 лет, IQR: 26–38 лет), инфицированных ВПЧ четырнадцати (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) типов с интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести, а также с их отсутствием, обращавшихся во ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора с 2015 г. по 2023 г. Критериями включения в исследование служили: возраст 19–65 лет, согласие на проведение обследования, наличие данных ко-тестирования (цитологическое исследование и положительный ВПЧ-тест), гистологического исследования (по показаниям) не позднее 6 месяцев от момента ко-тестирования и отсутствие хирургического лечения в период между взятием материала. Критерием исключения служила беременность. Анализируемые данные включали результаты цитологического исследования, ВПЧ-теста и гистологического исследования. Всем участницам исследования (n = 653) было назначено цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование, проведенные в ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Кольпоскопически направленная биопсия и гистологическое исследование 219 женщинам (M = 36,57 лет, Me = 35,0 лет, IQR: 30–41 лет) по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (2020) [1] в ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. В исследовании использовалась база данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, свидетельство о государственной регистрации № 2022621655) [6].

Во время проведения осмотра врачом-гинекологом у всех участниц исследования взят соскоб со слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикс и эндоцервикс) с помощью щетки эндоцервикальной «Rovers Cervex-Brush Combi» («Rovers Medical Devices B.V.», Нидерланды) в виалу с транспортной средой для жидкостной цитологии «BDSurePath» («BD Diagnostics», США). Взятие, транспортировку, хранение и предварительную обработку биологического материала осуществляли согласно методическим рекомендациям ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора [7].

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

ПЦР проводилось с использованием набора реагентов: «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, РФ), позволяющим дифференцировать четырнадцать типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Экстракция ДНК из образцов эпителиальных клеток выполнена с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс® ДНК-сорб-Д» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, РФ). ПЦР и анализ результатов амплификации осуществляли на приборах с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени»: «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ), «Rotor-Gene Q» («Qiagen», Германия) в соответствии с инструкцией производителей. При анализе учтены только результаты, соответствующие критериям валидности по параметру качества взятия биологического материала в образце: >500 клеток – адекватный образец; <500 клеток – неадекватный.

Прицельная кольпоскопически направленная биопсия и петлевая электроэксцизия шейки матки с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного/операционного материала проводилась пациенткам с цитологическими заключениями: ASCUS, ASC-H, LSIL, при наличии данных по выявлению ВПЧ онкогенных типов и аномальной кольпоскопической картине, а также HSIL и РШМ при любом ВПЧ-статусе.

Для оценки сходимости цитологического и гистологического исследований учтены результаты обоих методов, полученные при обследовании 219 женщин. Результаты цитологического исследования классифицированы в соответствии с системой Bethesda (2014), гистологического – классификацией опухолей ВОЗ (2019).

Для оценки частоты встречаемости и роли четырнадцати типов ВПЧ в развитии патологии эпителия шейки матки анализировали данные ВПЧ-теста, разделенные на 3 группы в соответствии с заключениями: NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy – отсутствие интраэпителиальных поражений) (n = 217); LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) (n = 217); HSIL+ (high-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени, РШМ) (n = 185).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием электронной таблицы Microsoft Excel 2021 и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Использовались следующие параметры: среднее значение (M), медиана (Me), минимальное значение (min), максимальное значение (max), интерквартильный размах (IQR = Q3–Q1),

предсказательная ценность положительного результата (PPV), чувствительность (Sensitivity), специфичность (Specificity), а также следующие показатели: статистическая погрешность среднего (m), 95% доверительный интервал для среднего арифметического и частот (95% ДИ). Доверительный интервал для частот рассчитывали на основании биномиального распределения, для среднего – на основе распределения Стьюдента. Достоверность различия частот при попарном сравнении при помощи точного варианта теста « χ^2 » (в точном решении Фишера). Различия между группами считали статистически значимыми (статистически достоверными) при $p < 0,05$. Иерархическое ранжирование типов ВПЧ при HSIL+ сформировано путем последовательного выбора максимального PPV среди вновь рассчитанных при исключении случаев, содержащих типы, расположенных выше в иерархии. Кумулятивные чувствительность и специфичность при добавлении каждого последующего изучаемого типа в соответствии с иерархией PPV представлены в виде ROC кривой.

Результаты

1. Оценка сходимости результатов цитологического и гистологического исследований при диагностике интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени

У 219 из 653 женщин определены показания для патологоанатомического исследования микробиоптата шейки матки. У 147 из 219 женщин (67,12%, ДИ 95%: 60,65–73,0%) результаты оценки состояния эпителия шейки матки двумя методами – цитологическим и гистологическим – были конкордантны, у 72 из 219 женщин (32,88%, ДИ 95%: 27,0–39,35%) – дискордантны (табл. 1).

Наибольшее число несовпадений (26/72 – 36,11%, ДИ 95% [25,98–47,65%]) относилось к расхождению анализируемых результатов по HSIL, ASC-H/LSIL (цитологическое исследование/гистологическое исследование). 13/72 (18,06%; ДИ 95% [10,87–28,49%]) – LSIL/HSIL, 12/72 (16,67%; ДИ 95% [9,8–26,91%]) – NILM/HSIL, 6/72 (8,33%; ДИ 95% [3,87–17,01%]) – HSIL, ASC-H/NILM, 4/72 (5,56%; ДИ 95% [2,18–13,44%]) – ASCUS/HSIL и 1/72 (1,39%; ДИ 95% [0,25–7,46%]) – ASCUS/NILM.

Примечательно, что среди дискордантных результатов NILM/HSIL в 7 из 12 (58,33%; ДИ 95% [31,95–80,67%]) при цитологическом исследовании выявлено наличие реактивных изменений. При обнаружении карциномы отмечалось полное (100%) несовпадение цитологических и гистологических результатов исследований. В 8 случаях карцинома, диагностированная по данным цитологического исследования, при гистологическом исследовании верифицирована, как HSIL. В двух случаях выявленные по результатам цитологии LSIL и HSIL в гистологическом исследовании относили к карциноме. Всего на основании данных гистологического исследования верифицировано 183 случая HSIL и 2 случая РШМ. Диагностическая чувствительность цитологического исследования по выявлению HSIL+ составила 83,78%, если считать за истинно положительный результат любой результат, отличный от NILM, подтвержденный любым результатом гистологического исследования, отличным от NILM, то величина данного показателя составляет 94,34%. Диагностическая специфичность в рамках данного исследования не рассчитывалась ввиду отсутствия случаев истинно

Таблица 1. Распределение дискордантных результатов цитологического и гистологического исследований в порядке убывания частоты встречаемости
Table 1. Distribution of the discordant results of cytology and histology in descending order of their frequency

Вариант дискорданта, цитологическое исследование/гистологическое исследование Discordance type Cytology/Histology	Всего, абс. All	%	95% ДИ 95% CI	
			от from	до till
HSIL, ASC-H/LSIL	26	36,11	25,98	47,65
LSIL/HSIL	13	18,06	10,87	28,49
NILM/HSIL	12	16,67	9,8	26,91
РШМ/HSIL	8	11,11	5,74	20,42
HSIL, ASC-H/NILM	6	8,33	3,87	17,01
ASCUS/HSIL	4	5,56	2,18	13,44
ASCUS/NILM	1	1,39	0,25	7,46
LSIL/РШМ	1	1,39	0,25	7,46
HSIL/РШМ	1	1,39	0,25	7,46

Примечание: ASC-H – атипические клетки плоского эпителия, нельзя исключить тяжелое поражение, ASCUS – атипические клетки плоского эпителия неясного значения, РШМ – рак шейки матки.
 Note: ASC-H – atypical squamous cells can't not exclude HSIL, ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance, РШМ – cervical cancer.

негативных результатов, обусловленных этически нормами при проведении диагностических манипуляций.

Таким образом, для дальнейшего анализа отобраны результаты обследования 619 женщин, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ из четырнадцати изучаемых. У 217 из 619 женщин состояние эпителия шейки матки охарактеризовано при цитологическом исследовании как NILM ($M = 32,78$ лет, $Me = 31$ год, $IQR 25-37$ лет), у 217 из 619 – LSIL ($M = 31,54$ лет $Me = 29$ лет, $IQR 25-35$ лет) и у 185 из 619 женщин – HSIL+ (HSIL, PШМ) ($M = 36,49$ лет, $Me = 35$ лет, $IQR 30-41$ лет).

2. Частота выявления ВПЧ четырнадцати онкогенных типов у женщин при патологии эпителия шейки матки различной степени и ее отсутствии

Среди женщин с выявленным в цитологическом исследовании NILM наиболее часто обнаруживали 16 (12,90%, ДИ 95% [9,14–17,58%]), 31 (12,90%, ДИ 95% [9,14–17,58%]) и 51 (10,60%, ДИ 95% [7,22–14,95%]) типы ВПЧ; с LSIL – 16 (28,57%, ДИ 95% [23,09–24,59%]), 56 (16,59%, ДИ 95% [12,30–21,71%]) и 33 (12,44%, ДИ 95% [8,75–17,06%]) типы ВПЧ; с HSIL+ – 16 (63,24%, ДИ 95% [56,41–69,69%]), 33 (15,68%, ДИ 95% [11,22–21,13%]) и 31 (9,73%, ДИ 95% [6,30–14,30%]) типы ВПЧ. Частота встречаемости различных типов в зависимости от диагноза среди ВПЧ-инфицированных женщин представлена на рисунке 1.

3. Иерархическая значимость ВПЧ четырнадцати онкогенных типов при выявлении интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени и PШМ

Иерархическая организация типов ВПЧ, основанная на максимальном значении HSIL+

индивидуально для каждого типа ВПЧ и и вычисляемая последовательным исключением из анализа образцов, содержащих типы ВПЧ с большим PPV, представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, выявление ВПЧ 16 и 33 типов наиболее часто указывает на наличие неопластических изменений. Частота встречаемости этих типов также повышается с увеличением тяжести дисплазии и при HSIL+ достоверно отличается от частоты встречаемости при отсутствии патологии ($p < 0,001$) (рис. 2).

Выявление первых 6 типов иерархической лестницы (ВПЧ 16, 33, 58, 35, 45 и 31 типов) обеспечит чувствительность и специфичность диагностического инструмента, приближенные к значениям 93% и 95% соответственно. Дальнейшее расширение количества определяемых типов приведет к увеличению диагностической чувствительности выявления HSIL+ до 99% и некоторому снижению диагностической специфичности до 88%. Кумулятивные диагностические характеристики выявления HSIL+ представлены на рисунке 3.

Обсуждение

Точность диагностики интраэпителиальной неоплазии шейки матки во многом обусловлена конкордантностью результатов цитологического и гистологического исследований. Сходимость результатов цитологического и гистологического исследований при диагностике HSIL+ в настоящем изыскании составила 67,12%. В исследованиях, проведенных в России в 2017, 2020 и 2021 гг., доля совпадающих результатов цитологического и гистологического исследований по отношению к HSIL составляла 62,2% [9], 57,9% [10] и 46,74% [11] соответственно.

Рисунок 1. Частота встречаемости четырнадцати онкогенных типов среди ВПЧ-инфицированных женщин при патологии эпителия шейки матки различной степени и ее отсутствии

Figure 1. The incidence of fourteen oncogenic genotypes among HPV-infected women with different degree of cervical dysplasia and without it

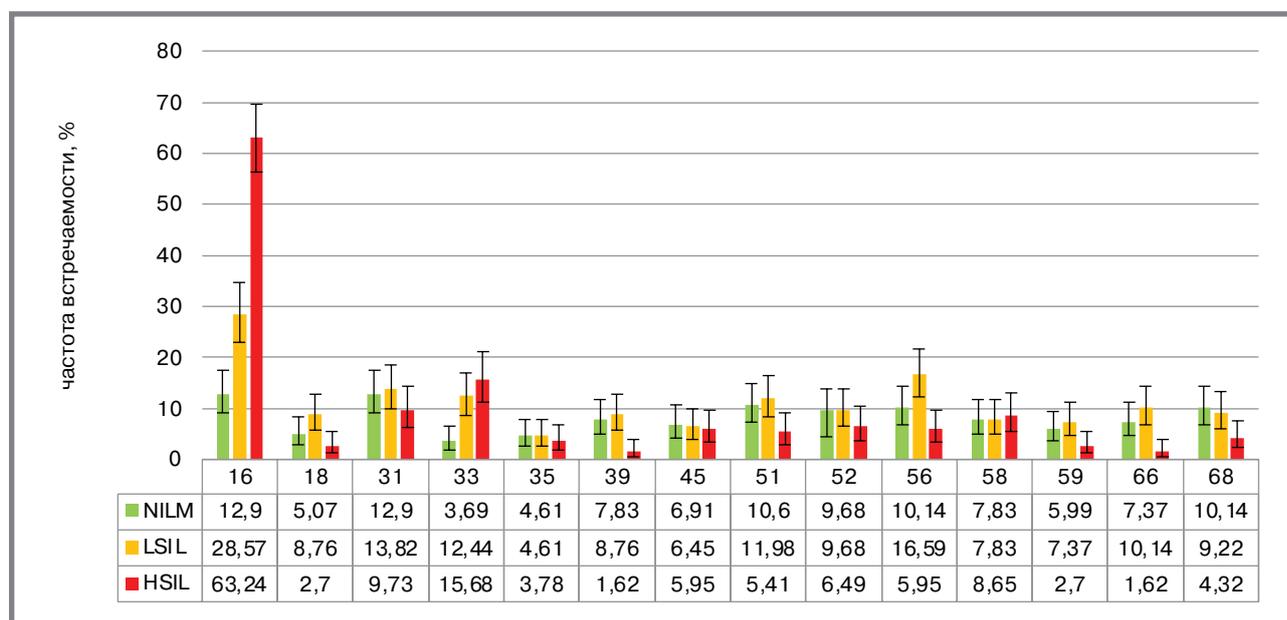


Таблица 2. Ранжирование типов ВПЧ в соответствии с PPV для выявления HSIL+
Table 2. Oncogenic HPV genotype-specific PPV and hierarchical ranking by PPV for HSIL+

Тип ВПЧ HPV type	Для индивидуальных типов For individual HPV type			Иерархическое ранжирование Hierarchical ranking				Кумулятивные характеристики Cumulative characteristics				
	PPV*, %	95% ДИ 95% CI		всего N at risk	HSIL	ВПЧ+ HPV+	PPV*, %	HSIL+	ВПЧ+ HPV+	чувствительность sensitivity	специфичность specificity**	PPV**, %
		от from	до till									
16	80,69	74,08	86,18	402	117	145	80,69	185	117	0,63	0,98	6,89
33	78,38	64,84	88,23	257	22	30	73,33	185	139	0,75	0,98	6,40
58	48,48	33,54	63,65	227	12	28	42,86	185	151	0,82	0,97	4,89
35	41,18	22,98	61,67	199	6	16	37,50	185	157	0,85	0,97	4,29
45	42,31	26,59	59,43	183	6	19	31,58	185	163	0,88	0,96	3,71
31	39,13	27,00	52,45	164	9	31	29,03	185	172	0,93	0,95	3,04
18	31,25	15,20	52,38	133	2	10	20,00	185	174	0,94	0,94	2,85
52	36,36	22,91	51,83	123	4	22	18,18	185	178	0,96	0,93	2,50
39	15,00	5,73	31,70	101	2	18	11,11	185	180	0,97	0,92	2,24
59	27,78	13,34	47,64	83	1	11	9,09	185	181	0,98	0,92	2,11
56	33,33	20,40	48,71	72	2	23	8,70	185	183	0,99	0,91	1,87
51	30,30	17,96	45,52	49	1	18	5,56	185	184	0,99	0,90	1,71
68	26,67	14,73	42,28	30	0	18	0,00	185	184	0,99	0,89	1,56
66	15,79	6,05	33,14	12	0	12	0,00	185	184	0,99	0,88	1,48

Примечание: *без учета распространенности 14 типов ВПЧ, ** – с учетом поправки на распространенность 14 типов ВПЧ, описанной ранее [8]
 Note: *without adjusting for the prevalence of 14 HPV genotypes, ** – after adjusting for the prevalence of 14 HPV genotypes, described previously [8]

Рисунок 2. Частота встречаемости 16 типа (А) и 33 типа (В) среди женщин, инфицированных ВПЧ, с различными состояниями эпителия шейки матки, и достоверность различий частот встречаемости между группами с различными диагнозами при попарном сравнении
Figure 2. The incidence of HPV 16 (A) and HPV 33 (B) among HPV-infected women with different cervical epithelium status, and difference in the incidence among groups with different diagnoses in pairwise comparisons

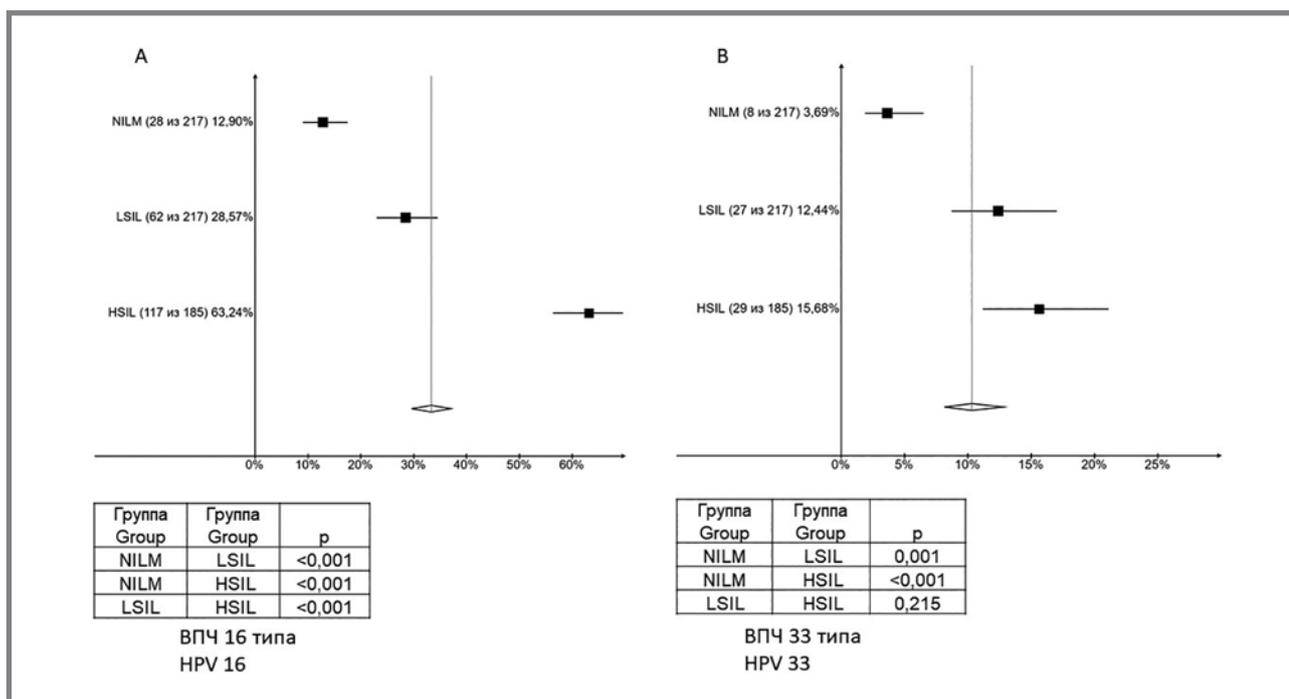
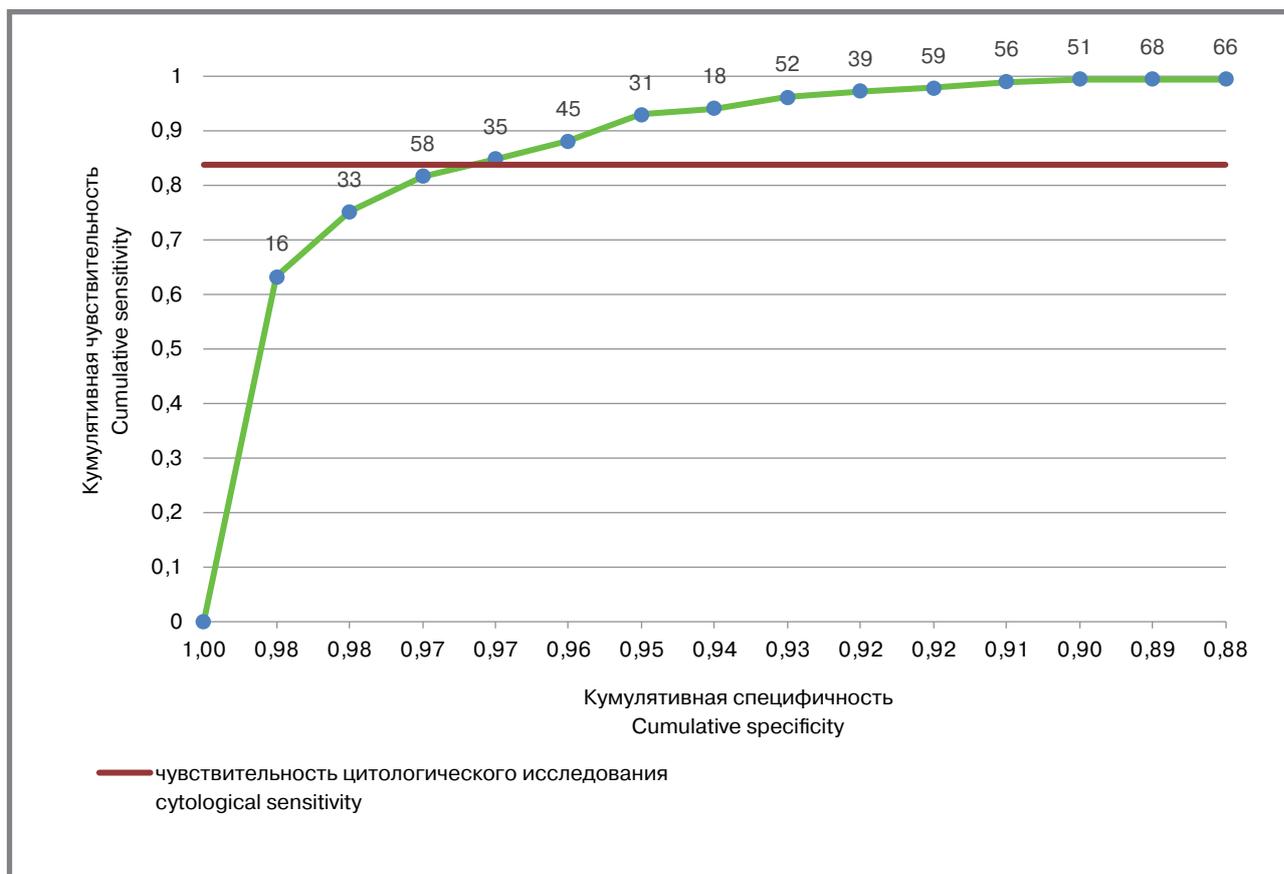


Рисунок 3. ROC-кривая кумулятивной диагностической чувствительности и кумулятивной диагностической специфичности ВПЧ-теста для выявления HSIL+

Figure 3. ROC curve of cumulative clinical sensitivity and specificity of HPV-test for HSIL+



Примечание: вычисления проведены при добавлении типов последовательно в соответствии с рассчитанной иерархией (точные значения указаны в таблице 2).

Note: calculated by adding genotypes sequentially according to the hierarchical ordering (exact values are in table 2).

В зарубежных источниках отмечают дискорданты порядка 11–27% [12,13]. Количество расхождений связывают, главным образом, с опытом и специализацией врачей-клинических цитологов, а также со способом взятия и окраски препаратов [9,10]. Одной из наиболее частых причин расхождений результатов является наличие воспаления на момент взятия материала для исследования, которое может маскировать дисплазию, обуславливая ложноотрицательные заключения или, наоборот, способствовать гипердиагностике [3,9]. В представленном исследовании 58% женщин с наличием признаков воспаления получили ложноотрицательное заключение цитологического исследования с последующей верификацией HSIL гистологическим исследованием, что суммарно составило 10% от всех дискордантных случаев. Общее количество ложноотрицательных результатов составило 41,7% (30/72) среди дискордантных случаев, полученных при использовании двух методов, и 13,7% (30/219) среди всех случаев, для которых известен результат обследования двумя методами.

Диагностическая чувствительность цитологического метода составила 83,78%. В связи с тем, что при любом положительном результате

цитологического исследования, отличным от нормы, проводится дальнейшее расширенное обследование, обоснован способ расчета данного показателя с учетом любого положительного результата цитологического исследования, отличного от NILM, совпадающего с положительным заключением гистологического исследования, отличного от NILM. При таком способе расчета диагностическая чувствительность цитологического метода составила 94,34%. В исследовании, проведенном А. Асатуровой с соавт. в России (2022), была получена диагностическая чувствительность цитологического метода, равная 87,6% [10]. Различия в значениях изучаемого показателя могут быть обусловлены использованием нами исключительно жидкостной методики для проведения исследования, в отличие от упомянутой работы, где применялся также и традиционный способ. По данным, консолидированным зарубежными исследователями, диагностическая чувствительность цитологического исследования варьирует от 52 до 94% [14]. Необходимо отметить, что полученные данные по диагностической чувствительности цитологического метода в нашем исследовании, а также в цитируемых работах отечественных авторов имеют

высокие значения, по сравнению со среднероссийскими и региональными, поскольку выполнены в специализированных учреждениях врачами-клиническими цитологами высшей квалификации. Однако даже при столь оптимистичных характеристиках, полученных в представленном исследовании, цитологический метод не позволяет выявить все случаи HSIL. Для повышения чувствительности активных мероприятий вторичной профилактики во многих странах мира с успехом применяют ВПЧ-тест на основе метода ПЦР-РВ [15].

Результативность вторичной профилактики РШМ зависит от значений диагностических характеристик используемых инструментов лабораторной диагностики (эффективности использования лабораторного компонента). В случае ВПЧ-теста они во многом определяются количеством и составом определяемых типов вируса (диагностических мишеней). В целом проведенное исследование показало, что иерархия ВПЧ онкогенных типов по значимости их для выявления HSIL+ согласуется с филогенетической классификацией: наблюдается снижение роли типов ВПЧ в соответствии с принадлежностью к филогенетическим ветвям: $\alpha 9$ (ВПЧ 16 – первая, ВПЧ 33 – вторая, ВПЧ 58 – третья, ВПЧ 35 – четвертая иерархические позиции) > $\alpha 7$ (ВПЧ 45 – пятая, ВПЧ 18 – седьмая, ВПЧ 39 – девятая, ВПЧ 59 – десятая иерархические позиции) > $\alpha 5/\alpha 6$ (ВПЧ 56 – одиннадцатая, ВПЧ 51 – двенадцатая иерархические позиции). Сходная тенденция была отмечена и в зарубежном исследовании, проведенном в 2019 г. [16]. Роль отдельных онкогенных типов в развитии HSIL+ необходимо прицельно изучать для определения тактики диагностики и профилактики инфицирования значимыми типами ВПЧ.

В связи с распространенным представлением о наибольшей ассоциации РШМ с ВПЧ 16 и 18 типов [17,18] существуют ПЦР-методики, основанные на выявлении только данных двух типов либо их отдельным определением среди других типов. На ведущей роли ВПЧ 16 и 18 типов в развитии РШМ основаны рекомендации Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) по ведению пациентов в случае аномальных результатов скрининга РШМ [19]. Однако для эффективного предотвращения развития РШМ необходимо выявлять заболевание на стадии предрака – HSIL [1]. Примечательно, что ранговое распределение типов в образцах предрака отличается от такового при карциноме [17,20–22]. В представленном исследовании ВПЧ 18 типа занимает лишь восьмое ранговое место по частоте выявления при HSIL+ среди женщин Московского региона и седьмое место в иерархии PPV для обнаружения HSIL+ (при исключении влияния типов, имеющих больший PPV). В зарубежных исследованиях также показано, что 18 тип вируса уступает другим онкогенным типам по частоте встречаемости при HSIL и имеет более низкий PPV

по сравнению с некоторыми другими типами ВПЧ [16,21]. Разрыв между ранговыми местами ВПЧ 18 типа при HSIL и РШМ может объясняться тем, что неоплазия, вызванная данным типом вируса, развивается преимущественно в цилиндрическом эпителии цервикального канала и не визуализируется при кольпоскопическом обследовании вплоть до этапа инвазивного рака, затрудняя своевременную диагностику и лечение. Таким образом, несмотря на установленное седьмое иерархическое место ВПЧ 18 типа по значению PPV для выявления HSIL+, его отдельное определение при проведении ВПЧ-тестирования представляется чрезвычайно важным в связи со вторым местом по значимости после ВПЧ 16 типа в развитии карциномы.

Обращает на себя внимание существенная доля случаев HSIL+, ассоциированных с ВПЧ 33 типа (16% (29/185) в общем и 12% (22/185) при исключении случаев сочетанной инфекции с ВПЧ 16 типа); достоверно более частая встречаемость ВПЧ 33 типа среди женщин с HSIL+, чем среди женщин с NILM, инфицированных ВПЧ ($p < 0,001$); второе место ВПЧ 33 типа в иерархии PPV для выявления HSIL+. По данным других исследований, проведенных на разных территориях России, отмечается также высокое распространение ВПЧ 33 типа при интраэпителиальной неоплазии шейки матки высокой степени [22–26]. В зарубежных исследованиях, аналогично, показана значимая роль ВПЧ 33 типа в развитии тяжелой дисплазии, в том числе второе или третье ранговое место по распространенности при HSIL, иерархическая PPV и относительный риск на уровне второго места после ВПЧ 16 типа [16,27–30].

Третье место в иерархии значимости для выявления HSIL занимает в представленном исследовании ВПЧ 58 типа, часто именуемый «азиатским». Его распространенность при HSIL определяется на уровне пятого рангового места. Относительно встречаемости ВПЧ 58 типа на разных территориях и его роли в развитии HSIL имеются несколько различающиеся данные. Так, в американском исследовании он занимает шестое место в иерархии PPV для выявления случаев HSIL [16], результаты мета-анализа (7094 случаев HSIL среди женщин из 38 стран) указывают на четвертое ранговое место по частоте встречаемости [17], в японском и итальянском исследованиях – третье место [29,31], в российском – четвертое [22,23,32]. Таким образом, по совокупности данных ВПЧ 58 типа является кандидатом на третье место по значимости для развития HSIL+ в России. Это обусловлено тем, что PPV является более значимой характеристикой, чем распространенность, поскольку отражает роль в развитии патологии редко встречающихся типов.

Из вышеизложенного следует, что при проведении скрининга в России необходимо определять наличие ВПЧ 16 и 33 типов ввиду их особенной значимости при HSIL+, а также ВПЧ 18 типа ввиду его распространенности в карциномах. Выявление

Original Articles

всего трех основных типов недостаточно (кумулятивная чувствительность – 77%). При выявлении 12–14 типов ВПЧ чувствительность диагностического инструмента составляет более 99% в то время, как чувствительность цитологического исследования – 83,78% (рис. 3). Однако при определении наличия ВПЧ широкого спектра без дифференциации типов оценить вероятность наличия HSIL+ в каждом конкретном случае и скорректировать тактику ведения пациента невозможно (PPV существенно варьирует для разных типов).

Для повышения PPV и диагностической специфичности ВПЧ-теста следует рассматривать дополнительные возможности ПЦР-исследования, такие как определение значимой концентрации вируса, что будет представлено в наших дальнейших работах.

Заключение

Согласно данным, полученным и представленным нами, сходимость результатов цитологического и гистологического исследований составляет 67,12%, наибольшая дискордантность касается HSIL, ASC-H/LSIL (цитологическое исследование/гистологическое исследование). Диагностическая чувствительность цитологического метода при определении HSIL+ составляет 83,78% и при выявлении любых результатов, отличных от нормы, достигает 94,34%. Увеличение диагностической чувствительности до 99,5% возможно за счет использования ВПЧ-теста, определяющего не менее 12 онкогенных типов вируса. Структура

популяции ВПЧ онкогенных типов варьирует в зависимости от степени неоплазии. Наиболее часто при всех состояниях эпителия шейки матки встречается ВПЧ 16 типа. Случаи HSIL+ чаще всего ассоциированы с ВПЧ 16 (63,24%, ДИ 95% [56,41–69,69%]), 33 (15,68%, ДИ 95% [11,22–21,13%]) и 31 (9,73%, ДИ 95% [6,30–14,30%]) типов, при общей тенденции снижения вклада ВПЧ онкогенных типов в соответствии с их принадлежностью к филогенетическим группам: $>\alpha 9 > \alpha 7 > \alpha 5 / \alpha 6$. Дифференциация отдельных типов ВПЧ дает представление о вероятности наличия HSIL+ в каждом конкретном случае инфицирования с наибольшей предсказательной ценностью (PPV) для ВПЧ 16 и 33 типов. Индивидуальная иерархическая PPV отдельных типов ВПЧ для HSIL+ убывает в следующем порядке: 16 > 33 > 58 > 35 > 45 > 31 > 18 > 52 > 39 > 59 > 58 > 56 > 68 > 66.

Таким образом, показано, что ВПЧ-тест является надежным инструментом для проведения вторичной профилактики РШМ. ВПЧ-тест с дифференциацией отдельных типов дает более полное представление о риске наличия HSIL+. Полученные в ходе применения ВПЧ-теста данные по распространенности, этиологической структуре, иерархической значимости ВПЧ онкогенных типов будут являться основой для разработки направлений совершенствования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Литература

1. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/597_1. Ссылка активна на 22.02.2024
2. Сушинская Т. В., Волченко Н. Н., Доброхотова Ю. Э. и др. Эффективность цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки в зависимости от способа взятия материала. Онкогинекология. 2017. №3, С. 51–59.
3. Tritz D.M., Weeks J.A., Spire S.E., et al. Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. *Am J Clin Pathol*. 1995. Vol.103, N5. P. 594–597.
4. Tzeng J.E., Chen J.T., Chang M.C., et al. Discordance between uterine cervical cytology and biopsy: results and etiologies of a one-year audit. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999. Vol.15, N1. P. 26–31.
5. Meijer C.J., Berkhof J., Castle P.E., et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009. Vol.124, N3. P. 516–520.
6. Домонова Э. А., Попова А. А., Кулешова О. Б. и др., Распространенность вируса папилломы человека различного канцероогенного риска среди населения Московского региона. Свидетельство о регистрации базы данных №2022621655. 07.07.2022.
7. Домонова Э. А., Творогова М. Г., Подколзин А. Т. и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: Методические рекомендации. Методические рекомендации / М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. – 112 с.
8. Кулешова О. Б., Домонова Э. А., Романюк Т. Н. и др. Практические аспекты реализации скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023; Т.22, №4 С.75–85.
9. Барнинова И.В., Кан С.О., Волощук И.Н., и др. (2020). Сопоставление результатов гистологического и цитологического исследования при патологии шейки матки. Взгляд патологоанатома. *Новости клинической цитологии России*. 2020. Т.24, №4. С. 26–30.
10. Asaturova A., Dobrovol'skaya D., Magnaeva A, et al. Cervical Cytology-Histology Correlation Based on the American Society of Cytopathology Guideline (2017) at the Russian National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol.12, N1. P. 210.
11. Амтеева Д. И., Асатурова А. В., Назарова Н. М. и др. (2021). Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование). *Гинекология*, Т.23, №1. С. 78–82.
12. Joste N. E., Crum C. P., Cibas E. S. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology: experience with 1,582 paired cases. *American journal of clinical pathology*. 1995. Vol. 103, N1. P. 32–34.
13. Gupta R., Hariprasad R., Dhanasekaran K., et al. Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology guidelines (2017) at a cancer research centre. *Cytopathology*. 2020. Vol.31, N1. P. 53–58.
14. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N., et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol.8, N8. P. CD008587.
15. Bruni L., Serrano B, Roura E, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2022. Vol.10, N8.P. e1115–e1127.
16. Adcock R., Cuzick J., Hunt W.C., et al. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019. Vol.28, N11. P. 1816–1824.
17. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010. Vol.11, N11. P. 1048–1056.
18. Combes J.D., Guan P., Franceschi S., et al. Judging the carcinogenicity of rare human papillomavirus types. *Int J Cancer*. 2015. Vol.136, N3. P. 740–742.
19. Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E., et al. 2019. ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [published correction appears in *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Vol.24, N4. P. 427] *J Low Genit Tract Dis*. 2020, Vol.24 N2. P. 102–131.
20. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008. Vol.26, Suppl. 10 P. K1–K16.

21. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *International journal of cancer*. 2012. Vol.131, N10. P. 2349–2359.
22. Мкртчян Л. С., Каприн А. Д., Иванов С. А. и др. Распространённость вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т.27, №3. С.55–64
23. Смолякова П. М., Матвеевич О. П., Гутковская Е. А. и др. Молекулярно-генетическая диагностика вирусов папилломы человека при дисплазиях и раке шейки матки. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010. (Приложение 1 (23)), С. 52–54.
24. Вязова А. А., Куведва Д. А., Трофимова О. Б. и др. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса статуса вирусной ДНК методом полимеразной реакции при поражении цервикального эпителия. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. Т.8, С. 24–26.
25. Бруснигина Н. Ф., Махова М. А., Черневская О. М. и др. Частота выявления вируса папилломы человека, ассоциированного с онкопатологией шейки матки, у женщин Нижнего Новгорода. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020. Т.3, №324. С. 44–47.
26. Долгушина В. Ф., Абрамовских О. С. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2011. №4. С.69–74.
27. Cuzick J, Ho L, Terry G, et al. Individual detection of 14 high risk human papilloma virus genotypes by the PapType test for the prediction of high grade cervical lesions *J Clin Virol*. 2014. Vol.60, N1. P. 44–49.
28. Franceschi S, Clifford G.M., et al. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst*. 2005. Vol.97, N12. P. 938–941.
29. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2015. Vol.20, N5. P. 974–981.
30. Tao X, Austin R.M., Yu T, et al. Risk stratification for cervical neoplasia using extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology: A large retrospective study from China. *Cancer Cytopathol*. 2022. Vol.130, N4. P. 248–258.
31. Martinelli M, Giubbi C., Saderi L, et al. Evaluation of Human Papilloma Virus (HPV) Genotyping and Viral Load Determination as Diagnostic Biomarkers of Cervical Cancer Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, N2. P. 1320.
32. Назарова Н. М., Бурменская О. В., Суламанидзе Л. А. и др. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2015. Т.12. С.89–96

References

1. Tservikalnaja intraepitelialnaja neoplazija, erozija i ektopion shejki matki. *Klinicheskie rekomendatsii*. Tservikalnaja intraepitelialnaja neoplazija, erozija i ektopion shejki matki. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1. Accessed: 22 February 2024. (In Russ.).
2. Sushinskaya TV, Volchenko NN, Dobrohotova EE, et al. Effectiveness of cytological diagnosis of cervical epithelial neoplasia and cervical cancer based on the tissue sampling method. *Onkogynecologija*. 2017; 3:51–59 (In Russ.).
3. Tritz DM, Weeks JA, Spires SE, et al. Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(5):594–597. doi:10.1093/ajcp/103.5.594
4. Tzeng JE, Chen JT, Chang MC, Ho WL. Discordance between uterine cervical cytology and biopsy: results and etiologies of a one-year audit. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999;15(1):26–31.
5. Meijer, Chris J L M et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *International journal of cancer*. 2009;124(3): 516–20. doi:10.1002/ijc.24010
6. Domonova E.A., Popova A.A., Kuleshova O.B., et al. Rasprostranennost virusa papillomi cheloveka razlichnogo kantserogenogo riska sredi naselenija Moskovskogo regiona. *Svidetelstvo o registratsii bazi danih №2022621655*. 07.07.2022. (In Russ.).
7. Domonova EA, Tvorogova MG, Podkolzin AT, et al. Vzatiye, transportirovka, hranenije klinicheskogo materiala dlja PCR-dagnostiki. *Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow: Tsentralnij nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii 2021. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2> Available at: https://interlabservice.ru/consulting/adv/files/transporting_store.pdf. Accessed: 22 February 2024. (In Russ.).
8. Kuleshova OB, Domonova EA, Romanuk TN, et al. Practical aspects of the implementation of screening for the detection of malignant neoplasms of the cervix during the medical examination of certain groups of the adult population *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):75–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-75-85>
9. Barinova IV, Khan SO, Voloschuk IN, et al. Sopostavlenije rezultatov gistologicheskogo b tsitologicheskogo issledovanij pri patologii shejki matki. *Vzgliad patologoanatoma*. *Russian News of Clinical Cytology*. 2020;24(4):26–30. (In Russ.). doi: 10.24412/1562-4943-2020-4-0005
10. Asaturova A, Dobrovoiskaya D, Magnaeva A, et al. Cervical Cytology-Histology Correlation Based on the American Society of Cytopathology Guideline (2017) at the Russian National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(1):210. doi:10.3390/diagnostics12010210
11. Attoeva DI, Asaturova AV, Nazarova NM, et al. Comparison of the results of clinical and morphological methods of research in HPV-associated diseases of the cervix (retrospective study). *Gynecology*. 2021;23(1):78–82. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200647
12. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(1):32–34. doi:10.1093/ajcp/103.1.32
13. Gupta R, Hariprasad R, Dhanasekaran K, et al. Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology guidelines (2017) at a cancer research centre. *Cytopathology*. 2020;31(1):53–58. doi:10.1111/cyt.12774
14. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD008587. doi:10.1002/14651858.CD008587.pub2
15. Bruni L, Serrano B, Roura E, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2023 Jul;11(7):e1011]. *Lancet Glob Health*. 2022;10(8):e1115–e1127. doi:10.1016/S2214-109X(22)00241-8
16. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, et al.; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee; Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(11):1816–1824. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0239
17. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–1056. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8
18. Combes JD, Guan P, Franceschi S, et al. Judging the carcinogenicity of rare human papillomavirus types. *Int J Cancer*. 2015;136(3):740–742. doi:10.1002/ijc.29019
19. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525
20. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K1-K16. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.064
21. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(10):2349–2359. doi:10.1002/ijc.27485
22. Мкртчян ЛС, Каприн АД, Иванов СА, et al. Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки. *Радиация и риск*. 2018; 27(3):55–64. (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-55-64
23. Smolyakova RM, Matvievich OP, Gutkovskaya EA, et al. Molecular-genetic diagnostics of human papillomavirus under dysplasia and cervical carcinoma. *Health and Ecology issues*. 2010. Suppl1(23):52–54. (In Russ.).
24. Viazovaia AA, Kuevda DA, Trofimova OB, et al. The identification of viruses of human papilloma of high carcinogenic risk and evaluation of physical status of viral DNA using technique of polymerase-chain reaction under affection of cervical epithelium. *Klin Lab Diagn*. 2013 Aug;(8):24–6. (In Russ.).
25. Brusnigina NF, Makhova MA, Cherevskaya OM, et al. Detection rates of human papillomavirus associated with cervical cancer in women of Nizhny Novgorod. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2020;3(324):44–47. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-324-3-44-47>.
26. Dolgushina VF, Abramovskikh OS. Rasprostranennost' razlichnikh genotipov virusa papilloma cheloveka pri patologii shejki matki. *Akusherstvo i ginekologija*. 2011;4:69–74. (In Russ.).
27. Cuzick J, Ho L, Terry G, et al. Individual detection of 14 high risk human papilloma virus genotypes by the PapType test for the prediction of high grade cervical lesions. *J Clin Virol*. 2014;60(1):44–49. doi:10.1016/j.jcv.2014.02.002
28. Franceschi S, Clifford GM. Re: A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):938–941. doi:10.1093/jnci/dji159
29. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(5):974–981. doi:10.1007/s10147-015-0789-4
30. Tao X, Austin RM, Yu T, et al. Risk stratification for cervical neoplasia using extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology: A large retrospective study from China. *Cancer Cytopathol*. 2022;130(4):248–258. doi:10.1002/cncy.22536

Original Articles

31. Martinelli M, Giubbi C, Saderi L, et al. Evaluation of Human Papilloma Virus (HPV) Genotyping and Viral Load Determination as Diagnostic Biomarkers of Cervical Cancer Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(2): 1320. <https://doi.org/10.3390/ijms24021320>
32. Nazarova NM, Burmenskaja OV, Sulamadze LA, et al. Rasprostranennost' tipov virusa papillomi cheloveka anogenital'noj oblasti u patsientok s VPCH-assotsirovannimi zabolevanijami shejki matki. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015;12: 89–96. (In Russ.).

Об авторах

- **Ольга Борисовна Кулешова** – научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-9646, kuleshova.o@cmd.su ORCID: 0000-0002-7338-9825
- **Эльвира Алексеевна Домонова** – к. б. н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-9646. elvira.domonova@pcr.ms ORCID: 0000-0001-8262-3938
- **Галина Николаевна Минкина** – д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины. ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д.4. +7 (495) 684 53 40. minkinagn@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7594-6277
- **Татьяна Николаевна Романюк** – биолог, ФБУН Центральный «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-9646, tatiana.romaniuk@pcr.ms. ORCID: 0009-0006-1952-907X
- **Андрей Николаевич Герасимов** – д.ф.-м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научной группы математического моделирования и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-9646, gerasimov.a@cmd.su ORCID:0000-0003-4549-7172
- **Евгений Михайлович Воронин** – к. м. н., руководитель научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 3а. +7 (915) 492-0184, emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. 111123, Москва, Новогиреевская ул., 3а. +7 (495) 672-1069, akimkin@pcr.ms. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Поступила: 04.03.2024. Принята к печати: 04.04.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga B. Kuleshova** – scientific researcher in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 974-9646, kuleshova.o@cmd.su, ORCID: 0000-0002-7338-9825
- **Elvira A. Domonova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the scientific group for the development of new methods for diagnosis of opportunistic and human papillomavirus infections in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 974-9646, elvira.domonova@pcr.ms. ORCID: 0000-0001-8262-3938
- **Galina N. Minkina** – Dr. Sci. (Med.), professor of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 4, Dolgorukovskaya street, Moscow, 127006 Russian Federation. +7 (495)684-5340. minkinagn@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7594-6277
- **Tatiana N. Romanuk** – Biologist in Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 974-9646 tatiana.romaniuk@pcr.ms. ORCID: 0009-0006-1952-907X
- **Andrey N. Gerasimov** – Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, leading scientific researcher of Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 974-9646, gerasimov.a@cmd.su. ORCID:0000-0003-4549-7172
- **Evgeny M. Voronin** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (915)492-0184, emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, Director Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. +7 (495) 672-1069. akimkin@pcr.ms. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Received: 04.03.2024. Accepted: 04.04.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-55-62>

Эпидемиологический мониторинг энтеровирусной (неполио) инфекции: обоснование мер его совершенствования

М. В. Новоселова*¹, Е. В. Албаут², Е. Б. Брусина¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово

² ГБУЗ «Киселевская детская больница», г. Киселевск

Резюме

Актуальность. Неполиомиелитные энтеровирусы (НПЭВ) широко распространены во всем мире, ежегодно регистрируются миллионы случаев, однако существуют ограниченные данные об истинном бремени энтеровирусных (неполио) инфекций (ЭВНИ), поскольку отсутствует стандартизированный эпиднадзор. В условиях отсутствия специфической профилактики ЭВНИ и сложности прогнозирования эпидемической ситуации из-за многообразия типов энтеровирусов очевидна необходимость обоснования и расширения существующих параметров эпидемиологического мониторинга, выявления дополнительных индикаторов риска заболеваемости в целях своевременной реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. **Цель.** Обоснование дополнительных параметров мониторинга ЭВНИ для раннего выявления активизации эпидемического процесса. **Материалы и методы.** Исследование проводилось в течение 2023 г. и включало три компонента: 1. Проспективное сплошное эпидемиологическое наблюдение за пациентами в возрасте от 0 до 18 лет, получавшими медицинскую помощь в амбулаторных условиях. По медицинским картам амбулаторного больного (ф. № 0/25у) изучены возможные симптомы ЭВНИ ($n = 1909$). 2. Исследование биологического материала от лиц с признаками вероятной ЭВНИ ($n = 307$) и условно здоровых ($n = 396$). 3. Изучение эпидемиологической связи между температурой точки росы и проявлениями эпидемического процесса ЭВНИ. **Результаты.** Вероятные клинические симптомы ЭВНИ выявлены у 511 наблюдаемых детей. Положительная корреляционная связь ЭВНИ отмечалась с экзантемами ($0,43, p < 0,001$) и острым назофарингитом ($0,13, p < 0,001$). Максимальный уровень заболеваемости ЭВНИ выявлен с 27-й по 36-ю неделю ($54,350/00$), который совпал с максимальной заболеваемостью острыми назофарингитами ($434,780/00$). Рост ЭВНИ, по сравнению с предыдущим периодом (1-26-я неделя) составил 4,45 раза ($p < 0,001$), а острыми назофарингитами – в 2,71 раза ($p < 0,0001$). При плановом мониторинге ЭВНИ у обследуемых пациентов с вероятными симптомами инфекции болезнь выявлена у 78 человек, заболеваемость составила $254,070/00$, что согласуется с результатами активного наблюдения за ЭВНИ по обращаемости в поликлинику ($267,680/00, p > 0,99$). Клинический диагноз ЭВНИ при обследовании в рамках планового мониторинга установлен у 51,28 % обследованных с положительным результатом исследования. В группе условно здоровых лиц ($n = 396$) НПЭВ выделены у 3,28 % детей. Активизация эпидемического процесса начиналась при температуре точки росы $4,85\text{ }^{\circ}\text{C}$ и продолжалась до $20,33\text{ }^{\circ}\text{C}$. **Заключение.** Для раннего выявления активизации эпидемического процесса ЭВНИ при достижении значения точки росы $4,850\text{ }^{\circ}\text{C}$ мониторинг необходимо дополнить обследованием пациентов на НПЭВ не только при подозрении на ЭВНИ, но и при любой экзантеме или назофарингите с лихорадкой. Одновременно целесообразно расширить группы обследования условно здоровых детей, посещающих детские образовательные организации.

Ключевых слов: энтеровирусная инфекция, острый назофарингит, экзантемы, индикаторы, точка росы, мониторинг, эпидемиологический надзор

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Новоселова М. В., Албаут Е. В., Брусина Е. Б. Эпидемиологический мониторинг энтеровирусной (неполио) инфекции: обоснование мер его совершенствования. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):55-62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-55-62>

Epidemiologic Monitoring of Enterovirus (Nepolio) Infection: Rationale for Improvement

MV Novoselova**¹, EV Albaut², EB Brusina¹

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

² Kiselevsk Children's Hospital, Kiselevsk, Russia

* Для переписки: Новоселова Маргарита Владимировна, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а). 8(3842)39-68-12, nov-rita@mail.ru. ©Новоселова М. В. и др.

** For correspondence: Novoselova Margarita V., postgraduate Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation). 8(3842)39-68-12, nov-rita@mail.ru. Novoselova MV, et al.

Abstract

Relevance. Non-polio enteroviruses are widespread worldwide, with millions of cases being reported each year, but limited data exist on the true burden of enterovirus (non-polio) infections (EVnl) worldwide due to a lack of standardized surveillance. Considering the absence of specific prevention of EVnl and the difficulty of predicting the epidemic situation due to the diversity of types of enteroviruses, there is an obvious need for substantiating and supplementing the existing parameters of epidemiological monitoring, identifying additional indicators of morbidity risk for the purpose of timely implementing preventive and anti-epidemic measures. **Aim.** Rationale of necessity of additional measures of the EVnl observation for early discovery of the activation of the epidemic process. **Materials and methods.** The research was held during the year 2023 and included the following three components: 1. The prospective continuous observation of the patients ranging from 0 to 18 years old who received medical help in ambulatory conditions. Possible symptoms of EVnl were studied using the ambulatory diseased person's medical cards (f. № 0/25y). 2. The research of biological material, which belonged to the healthy people and people with signs of probable EVnl. 3. The study of epidemiological connection of dew point temperature with the manifestations of the EVnl epidemic process.

Results. Probable clinical symptoms of EVnl are found among 511 observed children. Positive correlational connection with EVnl is visible among exanthems (0,43, $p < 0,001$) and acute nasopharyngitis (0,13, $p < 0,001$). The maximal incidence rate of EVnl is discovered in a period from 27th to 36th week (54,35 ‰), which coincides with maximal incidence rate of acute nasopharyngitis (434,78 ‰). The rise in incidence rate of EVnl in comparison to the last period is 4,45 times ($p < 0,001$), while in comparison to the rise in incidence rate of acute nasopharyngitis is 2,71 times ($p < 0,0001$). In planned observation of examined patients with probable symptoms, EVnl disease is found amongst 78 people, the incidence rate made 254,07 ‰ and that aligns with the results of active observation of health center appeals (267,68 ‰, $p > 0,99$). Clinical diagnosis of EVnl is made only in 51,28 ‰ of all cases. As a result of ill and healthy people's observation, their relation is found to be 6:1 respectively. The activation of the epidemic process started in concurrence with dew point temperature +4,85 °C and continued until the dew point temperature +20,33 °C.

Conclusion. The existing system of epidemiological supervision over EVnl has to be enhanced by adding the research on NPEV among the people who have acute nasopharyngitis during the stable rise in dew point temperature from +5,0 °C. Taking into account the rise in the incidence rate of EVnl, it is reasonable to expand the microbiological observation of biological material which belongs to the people who have exanthems, diarrheal syndrome and healthy people.

Keywords: enterovirus infection, acute nasopharyngitis, exanthems, indicators, dew point temperature, monitoring, epidemiological surveillance

No conflict of interest to declare.

For citation: Novoselova MV, Albaut EV, Brusina EB. Epidemiologic Monitoring of Enterovirus (Nepolio) Infection: Rationale for Improvement Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(4):55-62 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-4-55-62>

Введение

Энтеровирусы (ЭВ) представляют собой безоболочечные РНК-положительные вирусы, принадлежащие к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*. Энтеровирусы человека включают более 100 различных типов, разделенных на четыре вида (EV A–D) [1]. Типовым представителем рода является возбудитель полиомиелита – полиовирус (энтеровирус вида *Enterovirus C*). Все остальные энтеровирусы, инфицирующие человека, обозначают как неполиомиелитные энтеровирусы (НПЭВ) [2].

ЭВ широко распространены во всем мире, передача их реализуется с помощью фекально-орального и аэрозольного механизмов. Энтеровирусные (неполио) инфекции (ЭВНИ) выявляются круглый год, но наибольшее количество приходится на лето – осенний период. В Российской Федерации заболеваемость ЭВНИ в 2023 г. составила 12,56 на 100 тыс. населения, энтеровирусными менингитами – 1,9 и отличалась выраженной неравномерностью проявлений эпидемического процесса во времени и пространстве [3].

Повсеместное присутствие ЭВ и широкий спектр заболеваний обусловлены значительной геномной изменчивостью, так как ЭВ подвержены большому количеству мутаций и рекомбинаций.

Генетические преобразования могут приводить к изменениям патогенеза ЭВНИ, клинических проявлений и возникновению вспышечной заболеваемости [1]. Многообразие ЭВ предопределяет широкую вариабельность проявлений инфекционного процесса – от бессимптомных до выраженных клинических форм (от острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) до миокардитов и асептического менингита) [4–6]. НПЭВ, как правило, вызывают заболевания у детей раннего возраста, но могут поражать и взрослых [4].

Ежегодно регистрируются миллионы случаев заболеваний, однако существуют ограниченные данные об истинной распространенности ЭВНИ в мире и ущербе от них, поскольку отсутствует стандартизированный эпиднадзор [7].

Выявление закономерностей эпидемического процесса ЭВНИ и обоснование наиболее информативных параметров мониторинга являются важной задачей для повышения чувствительности системы эпидемиологического надзора, особенно в условиях отсутствия специфической профилактики ЭВНИ.

Ранее методами автокорреляционного анализа, анализа Фурье, нейросетевого моделирования нами были выявлены особенности проявлений эпидемического процесса ЭВНИ на территории

наблюдения, обоснованы подходы к прогнозированию заболеваемости [8]. При решении этих задач была выявлена необходимость поиска и обоснования дополнительных параметров эпидемиологического мониторинга ЭВНИ, позволяющих выявлять активизацию эпидемического процесса на ранних стадиях в целях своевременной реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Цель исследования – обоснование дополнительных параметров мониторинга ЭВНИ для раннего выявления активизации эпидемического процесса.

Материалы и методы

Исследование проводилось в течение всего 2023 г. и включало три компонента:

- 1) проспективное сплошное эпидемиологическое наблюдение за пациентами в возрасте от 0 до 18 лет, получавшими медицинскую помощь в амбулаторных условиях;
- 2) исследование биологического материала от лиц с признаками вероятной ЭВНИ и условно здоровых лиц;
- 3) изучение эпидемиологической связи между температурой точки росы и проявлениями эпидемического процесса.

Проспективное сплошное эпидемиологическое наблюдение за 1909 пациентами в возрасте от 0 до 18 лет проводилось в 2023 г. в городе К. в детской поликлинике, оказывающей амбулаторную помощь 18,29% детского населения города. Предварительно цели и задачи эпидемиологического наблюдения были обсуждены с участковыми педиатрами. По медицинским картам амбулаторного больного (ф. № 0/25у) выявлялись пациенты

с возможными симптомами ЭВНИ, которые впоследствии были обследованы на НПЭВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исходно в качестве индикаторов были выбраны наиболее частые симптомы ЭВНИ: экзантема, энантема, острый назофарингит, стоматит, конъюнктивит, диарея, которые были описаны врачами во время первичного осмотра детей на амбулаторном приеме.

Данные о заболеваемости ЭВНИ получены на основании регистрации и активного выявления.

Исследование биологического материала от лиц, имевших симптомы вероятной ЭВНИ и условно здоровых в рамках запланированного мониторинга проводилось на территории 24 муниципальных образований Кемеровской области – Кузбасса в течение 12-месячного периода (с января по декабрь 2023 г.). Количество обследованных с клиническими проявлениями ЭВНИ составило 307 человек в возрасте от 0 до 79 лет, условно здоровых – 396 в возрасте от 0 до 54 лет. Условно здоровыми считали лиц, которые не имеющих признаков инфекционного заболевания, проходящих диагностическое обследование на базе медицинских организаций. Клинический материал от условно здоровых получен из лабораторий медицинских организаций путем простой случайной выборки. Всего изучено 703 пробы (фекалии – 692, мазки из носоглотки – 7, ликвор – 4).

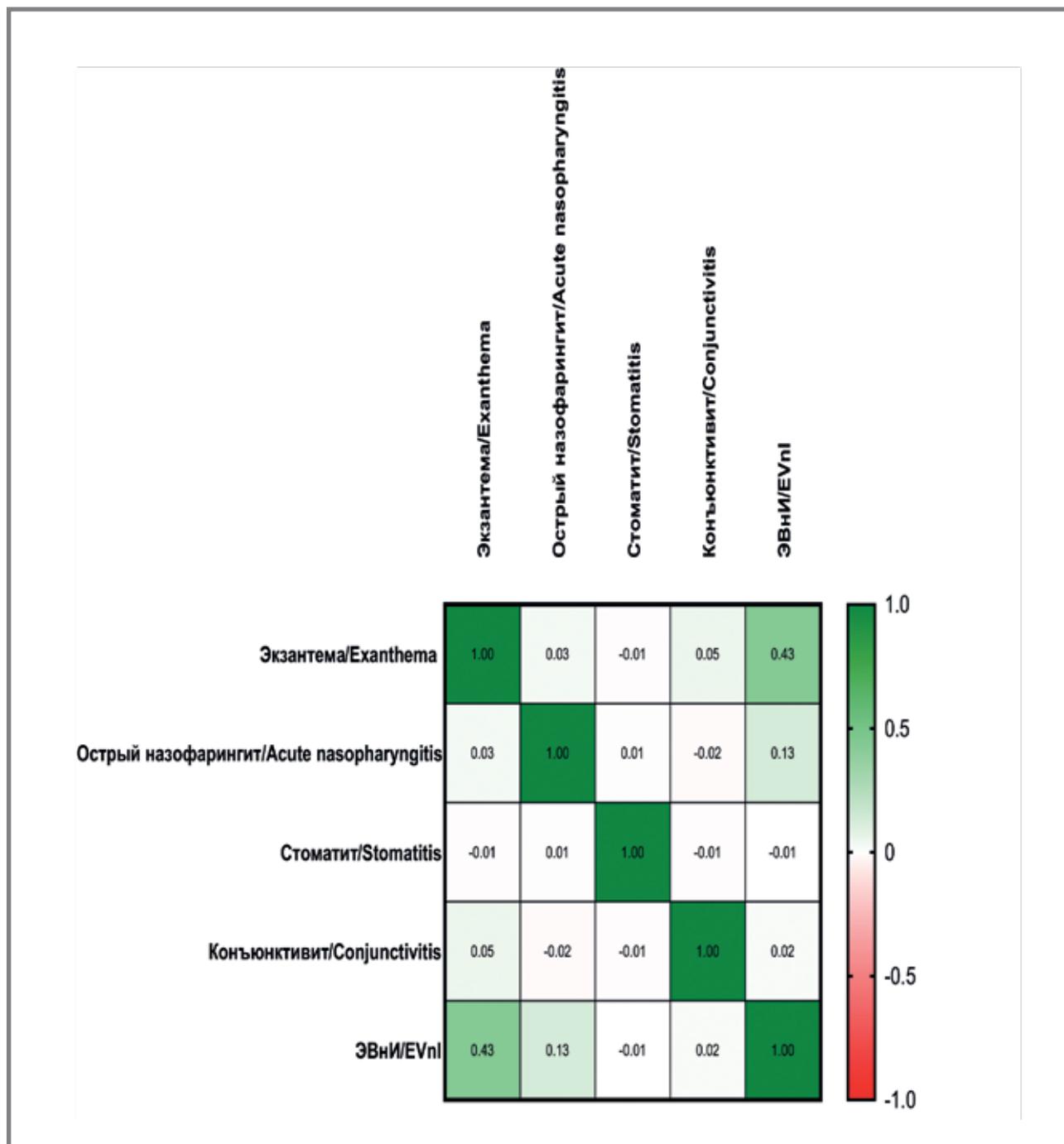
Исследование на обнаружение рибонуклеиновой кислоты (РНК) энтеровирусов осуществлялось на базе лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области – Кузбассе». Для диагностики ЭВНИ проводили экстракцию РНК комплектом реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,

Таблица 1. Выявленные симптомы ЭВНИ
Table 1. The identified symptoms of EVnI

Клинические симптомы Clinical symptoms	Случаи Cases	Доля, % Share, %	Обследовано Tested	Положительный результат Positive rate	Доля положительных проб, % Positive rate
Экзантема Exanthema	55	10,76	37	18*	48,64
Острый назофарингит Acute nasopharyngitis	389	76,13	80	9	11,25
Конъюнктивит Conjunctivitis	32	6,26	12	1*	8,13
Стоматит Stomatitis	8	1,57	8	0	0
Диарея Diarrhea	27	5,28	10	0	0
Итого Total	511	100	147	27*	18,37

*Примечание: Сочетанное проявление экзантемы и острый назофарингит имели 7 больных, экзантема и конъюнктивит – 1 больной.
*Note: 7 patients had a combined manifestation of exanthema and acute nasopharyngitis, 1 patient had exanthema and conjunctivitis.

Рисунок 1. Корреляционная связь между индикаторами и ЭВНИ
 Figure 1. Correlation matrix between indicators and EVnI



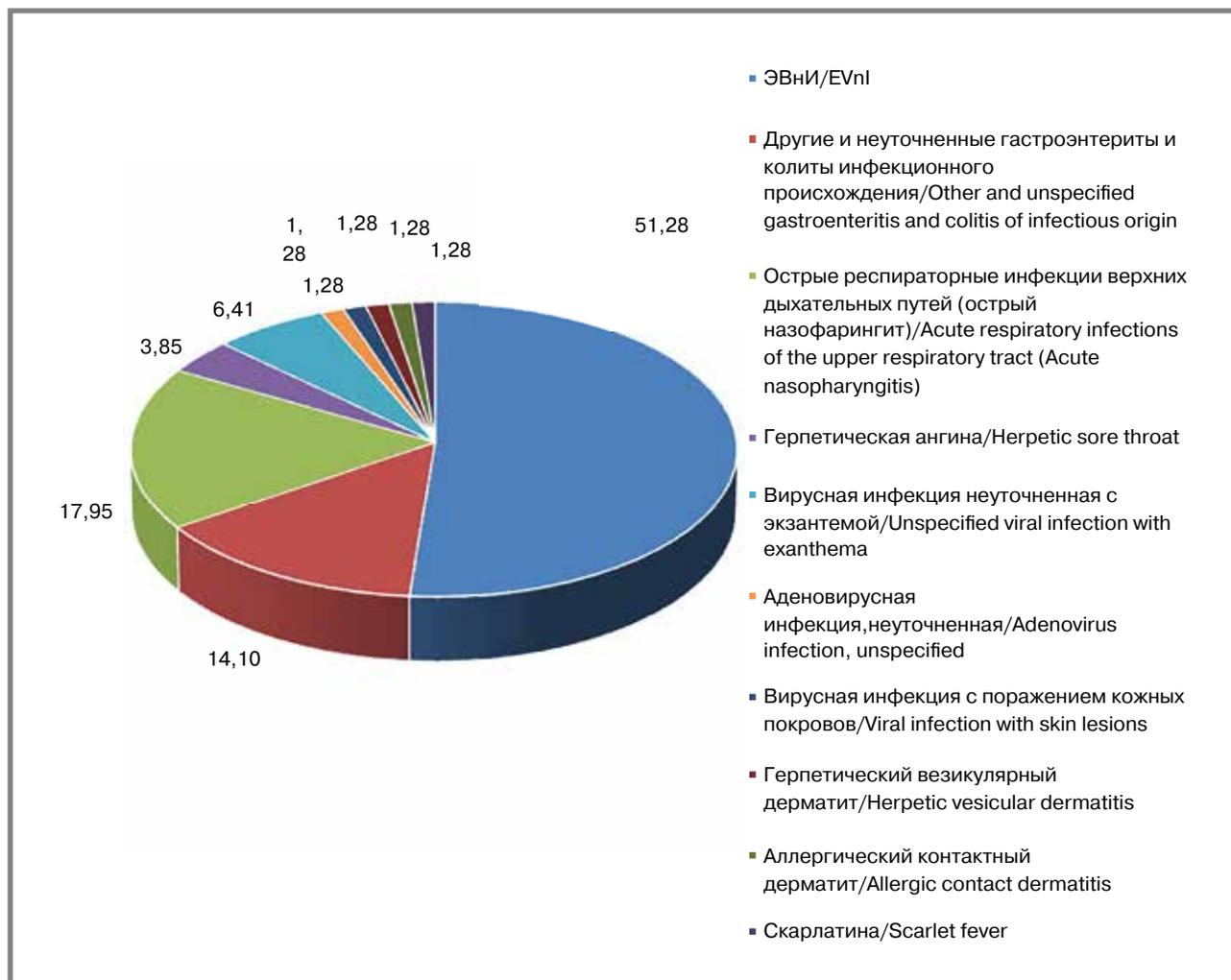
г. Москва. Идентификация энтеровирусов проводилась с использованием набора реагентов для выявления РНК энтеровирусов (Enterovirus) в клиническом материале методом ПЦР с гибридно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® Enterovirus-FL» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва.

Изучение эпидемиологической связи между температурой точки росы и интенсивностью проявлений эпидемического процесса выполнено в течение 2023 г. Точка росы вычислялась по формуле Магнуса [9] на основании ежедневных метеорологических данных, полученных в Кемеровском центре

по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды филиала ФГБУ «Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды». Взаимосвязь оценивалась с помощью непараметрической корреляция Спирмена, результат считался значимым при $p < 0,05$.

Обработка результатов выполнена в программе Microsoft Excel 2013 (корпорации Microsoft). Проводился расчет показателей заболеваемости и ее структуры. Для определения статистической взаимосвязи между индикаторами заболевания и ЭВНИ использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Интерпретация

Рисунок 2. Структура поставленных диагнозов у больных, обследованных на ЭВНИ (%)
Figure 2. The structure of diagnoses in patients tested for EVNI (%)



коэффициента ранговой корреляции проводилась по оценке тесноты связи между признаками, считая значения коэффициента меньше 0,3 признаком слабой тесноты связи; значения более 0,3, но менее 0,7 – признаком умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более – признаком высокой тесноты связи. Для представления результатов использовалась тепловая карта, выполненная в программе GraphPadPrism 8.0.2 для Windows (GraphPadSoftware, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Из 1909 детей, обратившихся за медицинской помощью в детскую поликлинику, вероятные клинические симптомы ЭВНИ выявлены у 511 человек (267,68 на 1000 пациентов, табл. 1).

Корреляционная связь между индикаторными симптомами и активно выявленной заболеваемостью ЭВНИ представлена на рисунке 1. Положительная корреляционная связь ЭВНИ отмечалась с экзантемами (0,43, $p < 0,001$) и острым назофарингитом (0,13, $p < 0,001$).

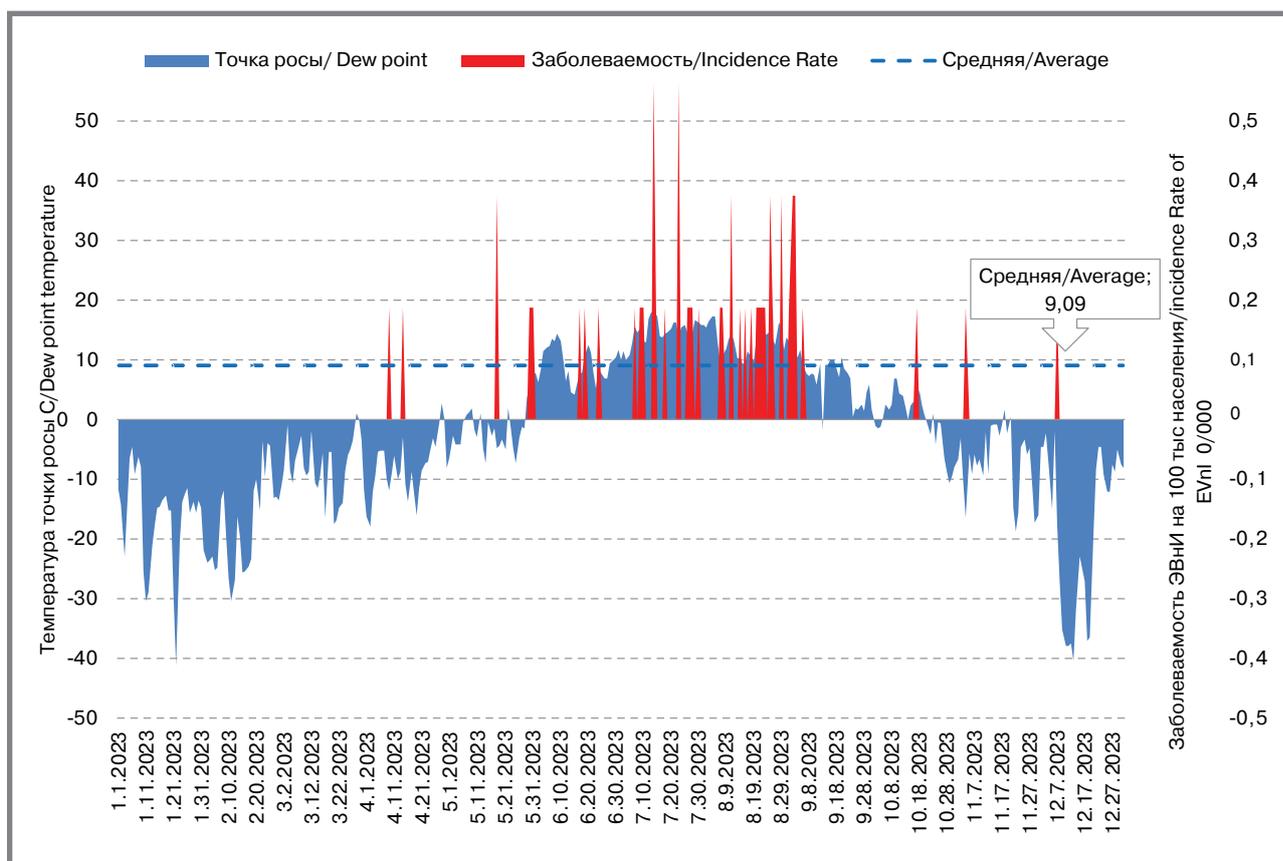
Заболеваемость ЭВНИ, по данным активного выявления, с 1-й по 26-ю неделю составляла 12,21 на 1000 обратившихся за медицинской помощью пациентов ($^{\circ}/_{00}$), острыми назофарингитами – 164,81 $^{\circ}/_{00}$. Максимальная заболеваемость ЭВНИ (54,35 $^{\circ}/_{00}$) выявлена с 27-й по 36-ю неделю, по сравнению с предыдущим периодом она выросла в 4,45 раза ($p < 0,001$), острыми назофарингитами (434,78 $^{\circ}/_{00}$) – в 2,71 раза ($p < 0,0001$). Далее (с 37 по 52 неделю) наблюдалось снижение как заболеваемости острым назофарингитом, так и ЭВНИ: 194,68 $^{\circ}/_{00}$ и 7,26 $^{\circ}/_{00}$ соответственно.

В плановом мониторинге обследуемых пациентов с вероятными симптомами ЭВНИ из 307 человек ЭВНИ выявлен у 78 человек, заболеваемость составила 254,07 $^{\circ}/_{00}$, что согласуется с результатами активного наблюдения по обращаемости в поликлинику (267,68 $^{\circ}/_{00}$, $p > 0,99$). При этом клинический диагноз ЭВНИ поставлен 40 пациентам (51,28%). Остальные пациенты имели другие диагнозы (рис. 2).

В группе условно здоровых лиц ($n = 396$) НПЭВ выделены у 3,28 $^{\circ}/_{00}$ обследованных, возраст которых составил 3 – 17 лет. Таким образом, в нашем

Рисунок 3. Температура точки росы и заболеваемость ЭВНИ

Figure 3. Dew point temperature and EVnI Incidence Rate



Примечание: средняя температура точки росы, при которой начинает регистрироваться заболеваемость.
 Note: The average dew point temperature at which the incidence begins to be recorded.

исследовании инфекционный процесс ЭВНИ проявлялся болезнью или носительством в соотношении 6:1.

Установлена корреляционная связь между интенсивностью проявлений эпидемического процесса ЭВНИ и значений температуры точки росы. Активизация эпидемического процесса началась при температуре точки росы 4,85 °С и продолжалась до 20,33 °С. С наступлением отрицательной температуры точки росы регистрировались единичные случаи (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время в Кемеровской области – Кузбассе регистрация ЭВНИ далека от истинной заболеваемости и представлена в основном генерализованными формами, вспышечной заболеваемостью, что существенно снижает эффективность и своевременность профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Система эпидемиологического надзора ЭВНИ является частью мероприятий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса в постсертификационный период. В рамках реализации плана ведется круглогодичный мониторинг сточных вод на энтеровирусные инфекции, исследование проб биологического материала от здоровых

детей, проживающих в домах ребенка. Кроме того, проводятся исследования материала от больных и контактных лиц при регистрации групповой заболеваемости. На наш взгляд, данная система не дает полную оценку эпидемиологических рисков ЭВНИ.

В данном исследовании мы поставили цель выявить параметры, которые могли бы повысить информативность системы эпидемиологического надзора ЭВНИ. Мы установили, что только в половине случаев у пациентов с вероятными признаками ЭВНИ был клинически заподозрен диагноз ЭВНИ. В остальных случаях имели место иные диагнозы, что согласуется и с другими исследованиями [10–13].

Одним из факторов, влияющих на интенсивность проявлений эпидемического процесса ЭВНИ, служат климатические условия, влияющие на циркуляцию определенных типов вирусов, их способность выживать в каплях аэрозоля, в воде, на объектах окружающей среды [14]. Точка росы является суммарным показателем комбинированного воздействия температуры окружающей среды и относительной влажности воздуха. Как и в исследовании M. Pons-Salon, et al. [15], мы выявили зависимость заболеваемости ЭВНИ от значений температуры точки росы и установили, что активизация эпидемического

процесса начиналась при температуре точки росы 4,85 °С и продолжалась до 20,33 °С. С наступлением отрицательной температуры точки росы регистрировались единичные случаи.

В качестве дополнительного параметра, влияющего на активизацию эпидемического процесса ЭВНИ, эпидемиологический мониторинг целесообразно дополнить значением точки росы.

При достижении значения точки росы 4,85 °С мониторинг ЭВНИ необходимо дополнить обследованием пациентов на НПЭВ не только при подозрении на ЭВНИ, но и при любой экзантеме или назофарингите с лихорадкой.

По нашим данным, у 3,28% условно здоровых людей определяются НПЭВ. При этом частота носительства на разных территориях существенно различается. В сезон активизации эпидемического

процесса ЭВНИ в мониторинг следует включить детей, посещающих образовательные организации. В сезон активизации эпидемического процесса ЭВНИ обследование группы условно здоровых людей следует расширить, не ограничивая их только домами ребенка.

Заключение

Для раннего выявления активизации эпидемического процесса ЭВНИ при достижении значения точки росы 4,85 °С мониторинг необходимо дополнить обследованием пациентов на НПЭВ не только при подозрении на ЭВНИ, но и при любой экзантеме или назофарингите с лихорадкой. Одновременно целесообразно включить в группы обследования условно здоровых детей, посещающих детские образовательные организации.

Литература

1. Moreni G, van Eijk H, Koen G, et al. Non-Polio Enterovirus C Replicate in Both Airway and Intestine Organotypic Cultures. *Viruses*. 2023. Vol. 15, N 9. P. 1823. doi: 10.3390/v15091823
2. Brouwer L, Moreni G, Wolthers K.C., et al. World-Wide Prevalence and Genotype Distribution of Enteroviruses. *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 3. P. 434. doi: 10.3390/v13030434
3. Голицына Л. Н., Кашникова А. Д., Полянина А. В., и др. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень Референс - центра по мониторингу за энтеровирусными инфекциями ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, май 2024 года, г. Нижний Новгород, 29 с.
4. Jouppila N.V.V., Lehtonen J., Seppälä E., et al. Assessment of the level of antibodies to enterovirus in early childhood using multiplex immunoassay // *Microbiol. Spectr.* 2023. Vol. 11, N 3. e0535222. doi: 10.1128/spectrum.05352-22
5. Baertl S, Pietsch C, Maier M, Hönemann M, Bergs S, Liebert UG. Enteroviruses in Respiratory Samples from Paediatric Patients of a Tertiary Care Hospital in Germany. *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 5. P. 882. doi: 10.3390/v13050882
6. Chuang YY, Huang YC. Enteroviral infection in neonates. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Vol. 52, N 6. P. 851–857. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.018
7. Harvala H, Benschop KSM, Berginc N, et al. On Behalf Of The Enpen Hospital-Based Surveillance Network. European Non-Polio Enterovirus Network: Introduction of Hospital-Based Surveillance Network to Understand the True Disease Burden of Non-Polio Enterovirus and Parechovirus Infections in Europe. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, N 9. P. 1827. doi: 10.3390/microorganisms9091827
8. Новоселова М. В., Поцелуев Н. Ю., Брусина Е. Б. Современные подходы к созданию прогностических моделей энтеровирусной (неполио) инфекции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1):43–53. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-43-53>
9. Bou-Fakhreddine B, Mougharbel I, Faye A., et al. Estimating daily evaporation from poorly-monitored lakes using limited meteorological data: A case study within Qaraoun dam – Lebanon. *J. Environ. Manage.* 2019. Vol. 241. P. 502–513. doi: 10.1016/j.jenvman.2018.07.032
10. Новиков Д. В., Мелентьев Д. А. Энтеровирусные (Picornaviridae: Enterovirus) (неполио) вакцины. *Вопросы вирусологии*. 2022. Т. 67, № 3. С. 185–192. doi: 10.36233/0507-4088-111
11. Курская О. Г., Сароян Т. А., Нохова А. Р. и др. Вклад энтеровирусов в этиологию острых респираторных вирусных инфекций у детей г. Новосибирска. Юг России: экология, развитие. 2023. Т. 18, № 4(69). С. 173–181. doi: 10.18470/1992-1098-2023-4-173-181
12. Nguyen-Tran H., Thompson S., Butler M., et al. Duration of RNA release of enterovirus D68 in the upper respiratory tract and transmission among household contacts, Colorado, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2023. Vol. 29, N 1. P. 2315–2324. doi: 10.3201/eid2911.230947
13. Солодовникова О. Н., Харитонова Л. А. Энтеровирусная инфекция у детей: современное состояние проблемы. *Практика педиатра*. 2020. № 4. С. 21–27.
14. Tochilovsky K., Vechorek M., Boykevich E., et al. Pediatric enterovirus infections of the central nervous system in Bialystok, Poland: epidemiology, types of viruses and seasonal fluctuations factors. *Viruses*. 2020. Vol. 12, N 8. P. 893. doi: 10.3390/v12080893
15. Pons-Salón M., Oberste M.S., Pallansch M.A., et al. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2018. Vol. 115, N 12. P. 3078–3083. doi: 10.1073/pnas.1721159115

References

1. Moreni G, van Eijk H, Koen G, et al. Non-Polio Enterovirus C Replicate in Both Airway and Intestine Organotypic Cultures. *Viruses*. 2023. Vol. 15, N 9. P. 1823. doi: 10.3390/v15091823
2. Brouwer L, Moreni G, Wolthers K.C., et al. World-Wide Prevalence and Genotype Distribution of Enteroviruses. *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 3. P. 434. doi: 10.3390/v13030434
3. Golitsyna L.N., Kashnikova A.D., Polyagina A.V., et al. Morbidity, etiological structure and issues of prevention of enterovirus (non-polio) infection. *Information bulletin of the Reference Center for Monitoring Enterovirus Infections of the Federal State Budgetary Institution NNIIEM. Academician I.N. Blokhina of Rosпотребнадзор, May 2024, Nizhny Novgorod, P. 29.*
4. Jouppila N.V.V., Lehtonen J., Seppälä E., et al. Assessment of the level of antibodies to enterovirus in early childhood using multiplex immunoassay // *Microbiol. Spectr.* 2023. Vol. 11, N 3. e0535222. doi: 10.1128/spectrum.05352-22
5. Baertl S, Pietsch C, Maier M, Hönemann M, Bergs S, Liebert UG. Enteroviruses in Respiratory Samples from Paediatric Patients of a Tertiary Care Hospital in Germany. *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 5. P. 882. doi: 10.3390/v13050882
6. Chuang YY, Huang YC. Enteroviral infection in neonates. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Vol. 52, N 6. P. 851–857. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.018
7. Harvala H, Benschop KSM, Berginc N, et al. On Behalf Of The Enpen Hospital-Based Surveillance Network. European Non-Polio Enterovirus Network: Introduction of Hospital-Based Surveillance Network to Understand the True Disease Burden of Non-Polio Enterovirus and Parechovirus Infections in Europe. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, N 9. P. 1827. doi: 10.3390/microorganisms9091827
8. Novoselova M.V., Potseluev N.Yu., Brusina E.B. Current approaches to modeling of epidemic process of non-polio Enterovirus infections. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8(1):43–53 (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-43-53>
9. Bou-Fakhreddine B, Mougharbel I, Faye A., et al. Estimating daily evaporation from poorly-monitored lakes using limited meteorological data: A case study within Qaraoun dam – Lebanon. *J. Environ. Manage.* 2019. Vol. 241. P. 502–513. doi: 10.1016/j.jenvman.2018.07.032
10. Novikov DV, Melentev DA. Enteroviral (Picornaviridae: Enterovirus) (nonpolio) vaccines. *Problems of virology*. 2022;67(3):185–192 (In Russ). doi: 10.36233/0507-4088-111
11. Kurskaya O.G., Saroyan T.A., Nokhova A.R., et al. Enteroviruses in the etiology of acute respiratory viral infections in children, Novosibirsk, Russia. *South of Russia: ecology, development*. 2023;18(4(69)):173–181 (In Russ). doi:10.18470/1992-1098-2023-4-173-181
12. Nguyen-Tran H., Thompson S., Butler M., et al. Duration of RNA release of enterovirus D68 in the upper respiratory tract and transmission among household contacts, Colorado, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2023. Vol. 29, N 1. P. 2315–2324. doi: 10.3201/eid2911.230947
13. Solodovnikova ON, Haritonova LA. Jenterovirusnaja infekcija u detej: sovremennoe sostojanie problem. *Praktika pediatra*. 2020;4:21–27 (In Russ).
14. Tochilovsky K., Vechorek M., Boykevich E., et al. Pediatric enterovirus infections of the central nervous system in Bialystok, Poland: epidemiology, types of viruses and seasonal fluctuations factors. *Viruses*. 2020. Vol. 12, N 8. P. 893. doi: 10.3390/v12080893
15. Pons-Salón M., Oberste M.S., Pallansch M.A., et al. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2018. Vol. 115, N 12. P. 3078–3083. doi: 10.1073/pnas.1721159115

Original Articles

Об авторах

- **Мargarita Владимировна Новоселова** – аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а). 8(3842)39-68-12, nov-rita@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1635-5458
- **Елена Викторовна Албаут** – заведующая поликлиникой № 4 ГБУЗ «Киселевская детская больница», 652700, Кемеровская область, Киселевский городской округ, г. Киселёвск, ул. Студенческая, д. 3; +7 (38464)7-46-05. ablaut.yelena08@mail.ru. ORCID:0009-0005-9937-8736
- **Елена Борисовна Брусина** – д. м. н., наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а). т. 8(3842)39-68-12. e-mail:brusina@mail.ru ORCID: 0000-0002-8616-3227

Поступила: 20.06.2024. Принята к печати: 08.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Margarita V. Novoselova**, postgraduate Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation). 8(3842)39-68-12, nov-rita@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1635-5458
- **Elena V. Albaut** – Head of Ambulance No. 4, Kiselevsk Children's Hospital, 3,Studentskaya str., Kiselevsk, Kemerovo region, 652700.+7 (38464)7-46-05, ablaut.yelena08@mail.ru.ORSID:0009-0005-9937-8736
- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of the Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation). t. 8(3842)39-68-12 , e-mail:brusina@mail.ru ORCID: 0000-0002-8616-3227

Received: 20.06.2024. Accepted: 08.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-63-70>

Анализ многолетней динамики заболеваемости и клинко-эпидемиологических особенностей лептоспироза в Гомельской области

О. Л. Тумаш*, Л. П. Мамчиц

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме

Актуальность. Территория Республики Беларусь по своим природно-климатическим и почвенно-географическим условиям благоприятна для существования как природных, так и антропогенных очагов лептоспироза. Треть случаев лептоспироза в Республике приходится на Гомельскую область. **Цель.** Изучить многолетнюю динамику и клинко-эпидемиологические особенности заболеваемости лептоспирозом населения Гомельской области. **Материалы и методы.** В работе были использованы данные государственной статистической отчетности «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях» за 2002–2022 гг. В данной работе применяли эпидемиологический аналитический и статистические методы исследования. Для описания клинических данных было проведено описательное ретроспективное сплошное исследование данных историй болезни пациентов с диагнозом «Лептоспироз» учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница». **Результаты.** В рассматриваемый период (с 2002 г. по 2022 г.) на территории Гомельской области был зарегистрирован 161 случай заболеваемости лептоспирозом, что составляет 30,8% от всех зарегистрированных случаев лептоспироза в Республике Беларусь. Многолетняя динамика заболеваемости лептоспирозом населения Гомельской области характеризовалась неравномерным распределением по годам и находилась в пределах 0,07–1,1 на 100 тыс. населения со среднегодовым темпом прироста 1,13%. К эпидемически неблагоприятным годам относились 2002–2006 гг., 2012–2014 гг. и 2022 г. В анализируемый период зарегистрировано 4 полных цикла продолжительностью 3–4 года, включающих периоды подъема и спада заболеваемости. Продолжительность периодов спада менее длительна (1–2 г.), подъема – более выражена (2–3 г.), период подъема в 2012–2016 гг. был более выражен по амплитуде и продолжительности. В 2022 г. был зарегистрирован резкий подъем заболеваемости лептоспирозом – в 15,8 раза, по сравнению с 2021 г., показатель заболеваемости составил 1,11 на 100 тыс. населения и превысил среднереспубликанский в 4,6 раза. В 93,3% случаев лептоспироз регистрировался у взрослого населения, при этом 73,0% заболевших были городскими жителями. Источником инфекции в 81,2% случаев явились грызуны, в 7,52% случаев – домашние животные и в 7,52% случаев заболевание связано с профессиональной деятельностью, только в 3,76% случаев заболевание возникло после купания в открытом водоеме. Таким образом, основной путь передачи лептоспироза в настоящее время – контактный (88,72%), меньшее значение имеют алиментарный и клинко-эпидемиологические особенности лептоспироза. При серологическом обследовании грызунов на лептоспироз методом РМА было выявлено, что среди них циркулируют 5 серогрупп лептоспир. В 36,4% образцов выявлялись одновременно несколько серогрупп лептоспир. При обследовании сельскохозяйственных животных в 60,6% исследованных сывороток имели место положительные результаты в РМА с лептоспирами нескольких серогрупп. Также были выделены *L. Sejroe* – в 12,3% образцов, *L. Hebdomadis* – в 1,3% образцов, *L. Icterohaemorrhagiae* – в 1,2%, *L. Pomona* – в 0,3%, другие – 24,2%. С 2002 г. по 2021 г. у пациентов с лептоспирозом выделялись 7 серогрупп лептоспир. В 2022 г. отмечено изменение серогруппового пейзажа лептоспир: с 2005 г. по 2022 г. на лечении в Гомельской областной инфекционной больнице по поводу лептоспироза находилось 49 человек с различными клиническими проявлениями болезни. Длительность нахождения в стационаре составила в среднем 15 дней. За весь период наблюдения был зафиксирован только 1 летальный исход. **Заключение.** Заболеваемость лептоспирозом в Гомельской области носит волнообразный характер и характеризуется сменой периодов подъема заболеваемости длительностью до 3 лет с периодами низкой заболеваемости длительностью до 2 лет. Анализируя имеющиеся данные, можно предположить, что новый подъем заболеваемости связан с появлением и распространением на территории нового серотипа лептоспиры. Таким образом, необходим постоянный качественный мониторинг серотипов лептоспир среди популяции источников инфекции.

Ключевые слова: лептоспироз, эпидемиология лептоспироза, динамика заболеваемости лептоспирозом, клинические особенности лептоспироза

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Тумаш О. Л., Мамчиц Л. П. Анализ многолетней динамики заболеваемости и клинко-эпидемиологических особенностей лептоспироза в Гомельской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):63-70. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-63-70>

* Для переписки: Тумаш Оксана Леонидовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, 5. +375 29 738 53 05. tumash_ox@mail.ru. ©Тумаш О. Л. и др.

Clinical and Epidemiological Characteristics of Leptospirosis in the Gomel Region

OL Tumash*, LP Mamchits

Gomel State medical University, Gomel, Republic of Belarus

Abstract

Relevance. Leptospirosis is a zoonotic ubiquitous natural focal infectious disease that has an adverse effect on human and pet health. The territory of the Republic of Belarus in terms of its natural-climatic and soil-geographical conditions is favorable for the existence of both natural and anthropogenic foci of leptospirosis. The purpose of the work is to study the long-term dynamics of the incidence of leptospirosis in the population of the Gomel region and the clinical and epidemiological features of leptospirosis. **Materials and methods.** The material for the study was the data of the state statistical reporting «Report on individual infectious, parasitic diseases and their carriers» for the period from 2002 to 2022. In this work, epidemiological diagnostic methods and statistical research methods were used. Descriptive retrospective continuous study of these case histories of patients diagnosed with Leptospirosis of the Gomel Regional Infectious Diseases Clinical Hospital institution was conducted to describe clinical data. **Results.** In the period from 2002 to 2022, 161 cases of leptospirosis were registered in the Gomel region with an average incidence rate of 0.52 per 100 thousand population. Over this period of time, the incidence of leptospirosis was characterized by an uneven distribution and was undulating. Periods with a low incidence of 0.14–0.42 cases per 100 thousand population lasting 5-6 years alternated with periods of rising incidence to 0.99 cases per 100 thousand population lasting 3 years. In 2022, a sharp rise in the incidence of leptospirosis in the Gomel region was registered, and therefore 15.8 times higher than the incidence in 2021, the incidence rate was 1.11 per 100 thousand of the population and exceeded the national average by 4.6 times. Adults predominated among the sick (93.3%). At the same time, 73.0% of the patients were urban residents. The source of infection in 81.2% of cases were rodents, in 7.52% of cases domestic animals. In 7.52% of cases, the disease appeared as a result of professional activity, only in 3.76% of cases the disease occurred after swimming in open water. Thus, the main route of transmission of leptospirosis at present is contact (88.72%), alimentary and water are less important, respectively 7.52% and 3.76%. Results of serological examination for leptospirosis by RMA showed that 5 serogroups of leptospir circulate among rodents: *L. Pomona* and *L. Canicola*, *L. Grippotyphosa*, *L. Icterohaemorrhagiae*, *L. A. Ustralis*. 36.4% of the samples showed a positive result at the same time to several serogroups. *L. Grippotyphosa*, *L. Icterohaemorrhagiae* and *L. Pomona* were detected more often, in total, these pathogens accounted for 46.5% of positive samples. The results of the survey of farm animals showed that 60.6% of the sera studied had positive results of RMA with leptospir of several serogroups. *L. Sejroe* was also isolated – in 12.3% of samples, *L. Hebdomad* – in 1.3% of samples, *L. Icterohaemorrhagiae* – in 1.2%, *L. Pomona* – in 0.3%, others – 24.2%. In the period from 2002 to 2021, the following serogroups were isolated in patients with leptospirosis: *L. Grippotyphosa* – 36%, *L. Pomona* and *L. Canicola* – 16%, *L. Australis* – 13%, *L. Wolffi* – 9%, *L. Icterohaemorrhagiae* – 7% and *L. Tarassovi* – 3%. In 2022, there is a change in the polytype of leptospir: *L. Icterohaemorrhagiae* (6.7%), *L. Tarassovi* (6.7%), *L. Wolffi* (6.7%), *L. Pomona* (13.3), *L. Australis* (13.3), *L. Canicola* (6.7%), 6.7% – *L. Sejroe*, *L. Grippotyphosa Moskva* – 40%. For the period from 2005 to 2022, 49 people diagnosed with leptospirosis were treated at the Gomel Regional Infectious Diseases Hospital, of which men accounted for 69%, the average age of patients was 34.5 ± 3.8 years. Most patients are hospitalized on day 6 [4 – 8] of illness. All patients complained of fever, 86% of patients had muscle pain, headaches were recorded in 56.0%, yellowing of the skin and sclera – 34.0%, abdominal pain – 38%, 25% of patients reported nausea, vomiting, diarrhea syndrome. 28.6% of patients had an icteric form of leptospirosis, Weil's syndrome was diagnosed in 9.3% of patients, hemorrhagic syndrome was observed in 18.7% of patients. All patients had laboratory confirmation of the diagnosis. The duration of hospitalization was 15 [9 – 23] days. 1 case of the disease ended with a detailed outcome for the entire observation period. **Conclusion.** The incidence of leptospirosis in the Gomel region is undulating and is characterized by a change in periods of rising incidence lasting up to 3 years with periods of low incidence lasting up to 5 years. The results of the study suggest that the emergence and spread of the leptospira serotype in the territory led to a new increase in the incidence. Thus, continuous qualitative monitoring of leptospira serotypes among the population of sources of infection should be carried out.

Keywords: leptospirosis, epidemiology of leptospirosis, dynamics of leptospirosis morbidity, clinical features of leptospirosis

No conflict of interest to declare.

For citation: Tumash OL, Mamchits LP. Clinical and Epidemiological Characteristics of Leptospirosis in the Gomel Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):63-70 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-4-63-70>

Введение

Лептоспироз – зоонозное повсеместно распространенное природно-очаговое инфекционное заболевание, оказывающее неблагоприятное влияние на здоровье человека и домашних животных. По данным Центра по контролю заболеваний США (CDC), ежегодно лептоспирозом во всем мире заболевают

более 1 млн человек, примерно для 60 000 болезнь заканчивается смертельным исходом (годовой уровень смертности от лептоспироза составляет 0,84 на 100 тыс. человек) [1– 4].

Исходя из данных ВОЗ, заболеваемость лептоспирозом носит спорадический характер и определяется числом случаев на 100 тыс. населения

* Oksana L. Tumash, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the department of Infection diseases, Gomel State medical University, Republic of Belarus. 5, Lanqe st, Gomel, 246050, Belarus. +375 29 738 53 05. tumash_ox@mail.ru.

[5]. Последняя вспышка лептоспироза была зарегистрирована в Республике Танзания в 2022 г. с коэффициентом летальности 6,7% [6].

Эпидемиология современного лептоспироза меняется под влиянием глобализации, изменений в сельском хозяйстве и климате. В литературе описаны случаи лептоспироза у людей при занятиях водными видами спорта и плаванием. Значительно возрос риск заражения лептоспирозом людей в связи с популярностью отдыха в странах тропического и субтропического поясов, имеющих активные природные очаги инфекции [7]. Кроме того, значимым фактором риска для человека является профессиональный род занятий – прямой контакт с инфицированными лептоспирами животными (фермеры, ветеринары, рабочие скотобойни, специалисты по борьбе с грызунами и др.). Сохраняет свою актуальность и непрямой контакт, который играет важную роль в заражении для сантехников, шахтеров, очистителей септических резервуаров, рыболовов, егерей, военнослужащих и др. [4].

В настоящее время выявлено более 200 патогенных сероваров лептоспир, которые разделены на основании серологического родства на 26 серогрупп.

Основным источником лептоспироза являются мышевидные грызуны (полевка-экономка, полевка рыжая, полевка водяная, полевка восточная, мышь полевая, мышь лесная, крыса серая, мышь домовая, хомяк обыкновенный, песчанка большая и др.), представители семейства землеройковых, кротовых, ежовых (землеройка обыкновенная, землеройка водяная, еж, крот и др.) и сельскохозяйственные животные (крупный рогатый скот, свиньи, лошади).

Территория Республики Беларусь по своим природно-климатическим и почвенно-географическим условиям благоприятна для существования как природных, так и антропогенных очагов лептоспироза. Заболеваемость лептоспирозом в Республике Беларусь характеризуется неравномерным распределением. Согласно официальным статистическим данным, в Республике Беларусь случаи лептоспироза у людей регистрируются начиная с 1944 г., когда были зарегистрированы 2 крупные вспышки протяженностью 8–12 лет [8]. Наиболее часто случаи заболевания лептоспирозом наблюдались в летние месяцы на территориях тех районов, где много мелких водоемов с низкими затопляемыми берегами, высокой численностью мышевидных грызунов и сельскохозяйственных животных [9,10].

В 1970–1985 гг. по всей территории Беларуси регистрировалось резкое снижение заболеваемости лептоспирозом (до 13 случаев в год), а с середины девяностых годов до 2001 г. вновь отмечался подъем заболеваемости со среднегодовым темпом прироста 13,6% и темпом роста заболеваемости – 113,6% [10].

Среднепогодный уровень заболеваемости по Республике Беларусь за 2002–2022 гг. составил

0,24 на 100 тыс. населения, в Гомельской области – 0,53 на 100 тыс. населения, что в 2,2 раза превышает среднереспубликанский уровень [11].

Цель – изучить многолетнюю динамику и клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости лептоспирозом населения Гомельской области.

Материалы и методы

В работе были использованы данные государственной статистической отчетности «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях» (форма 6 – инфекции, Министерство здравоохранения Республики Беларусь) за длительный период (с января 2002 г. по декабрь 2022 г.). В работе применялись эпидемиологический аналитический и статистический методы исследования. В ходе ретроспективного эпидемиологического анализа определялась тенденция многолетней динамики заболеваемости методом наименьших квадратов по параболе первого порядка, для выявления цикличности проводили аппроксимацию показателей и нормированных показателей заболеваемости методом наименьших квадратов по параболе шестого порядка.

Для описания клинических данных было проведено описательное ретроспективное сплошное исследование данных историй болезни пациентов с диагнозом «Лептоспироз», госпитализированных в Гомельскую областную инфекционную клиническую больницу. Исследование сывороток крови пациентов проводилось в реакции макроагглютинации (РМА) с использованием питательной среды согласно инструкции производителя (производство Индия, регистрационное удостоверение №ИМ-7.106403/1906). Исследование органов грызунов (легкое, печень) проводилось методом ПЦР с помощью тест-системы «ЛПС» (производитель АмплиСенс, Российская Федерация).

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft®, США), IBM SPSS Statistics 13,0 (StatSoft®, США), WinPEpi 2016.

Результаты

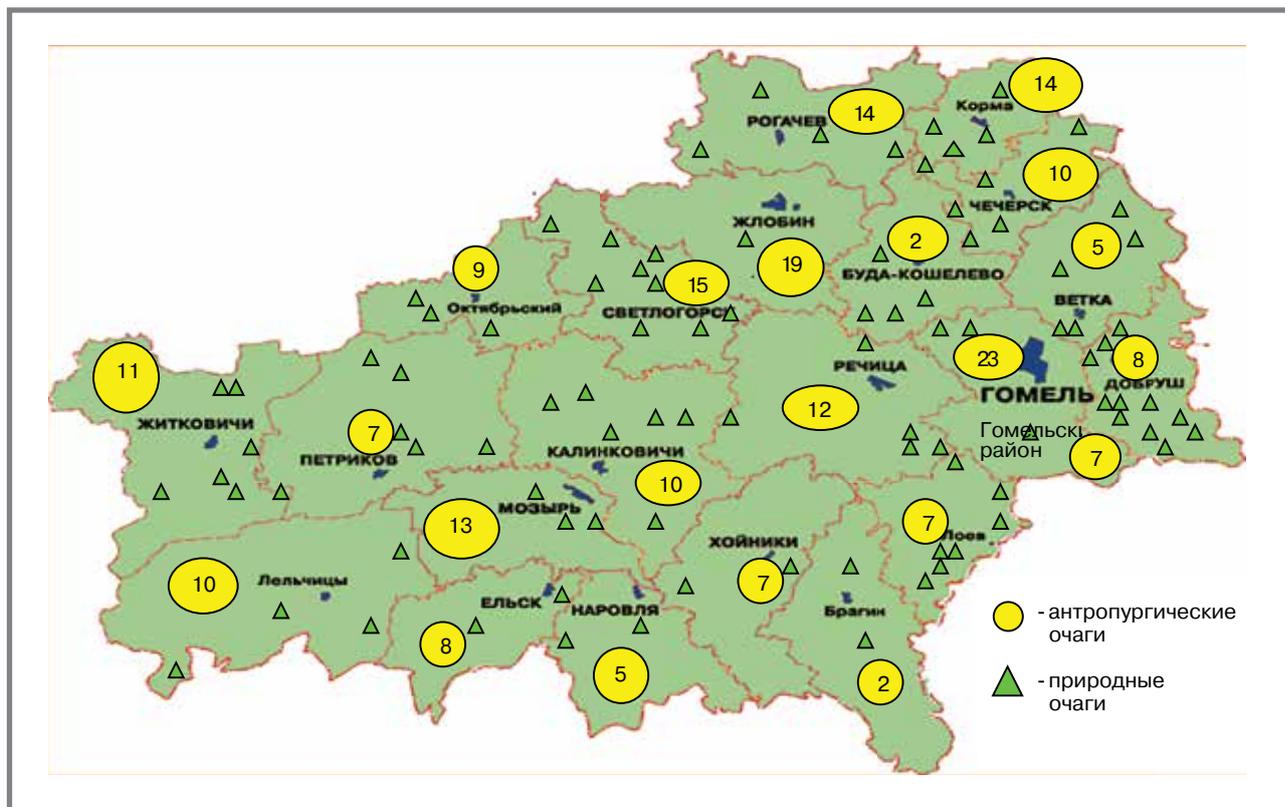
Эпидемиологические особенности заболеваемости лептоспирозом

В настоящее время в эпизоотический процесс лептоспироза вовлечены все административные территории Гомельской области (рис. 1). При этом эпидемическая ситуация по лептоспирозу в области в целом за исследуемый промежуток времени относительно стабильная.

С 2002 г. по 2022 г. на территории Гомельской области был зарегистрирован 161 случай лептоспироза у людей, что составляет 30,8% от всех зарегистрированных случаев лептоспироза в Республике Беларусь.

Заболеваемость лептоспирозом населения Гомельской области за исследуемый период

Рисунок 1. Распределение антропоургических и природных очагов на территории Гомельской области на 01.01.2023 г. (цифрами в центре круга указано количество очагов инфекции в конкретном районе)
Figure 1. Distribution of anthropurgic and natural foci on the territory of the Gomel region on 01.01.2023
(The numbers in the center of the circle indicate the number of outbreaks of infection in a particular area)



характеризовалась неравномерным распределением и находилась в пределах 0,07–1,1 на 100 тыс. населения. В пределах указанного диапазона изменения годовых показателей заболеваемости носили относительно прямолинейную зависимость со среднегодовым темпом прироста 1,13%. При сравнении уровней заболеваемости лептоспирозом в каждый анализируемый год выделены эпидемически благополучные и эпидемически неблагополучные годы. К эпидемически неблагополучным годам относились 2002–2006 гг., 2012–2014 гг. и 2022 г. В 2022 г. регистрировался максимальный уровень заболеваемости лептоспирозом (1,1 на 100 тыс. населения).

Заболеваемость лептоспирозом носила волнообразный характер с четко выраженной цикличностью. За анализируемый период было зарегистрировано 4 полных цикла продолжительностью 3–4 года, включающих периоды подъема и спада заболеваемости. Периоды подъема и спада заболеваемости были практически одинаково выражены по амплитуде. Продолжительность периодов спада заболеваемости была менее длительной и составляла 1–2 г., а подъемов – более выраженной – 2–3 г. Период подъема заболеваемости в 2012–2016 гг. был самым выраженным по амплитуде и продолжительности за двадцатилетний период наблюдений. Начиная с 2022 г. заболеваемость лептоспирозом на территории

Гомельской области находится в фазе подъема (рис. 2).

Среди основных причин, определяющих цикличность заболеваемости, можно отметить как влияние биологических факторов (наличие и активность природных очагов лептоспироза, циркуляция возбудителя среди грызунов, периодичность размножения и, как следствие этого, увеличение популяции мышевидных грызунов каждые 3–4 года), так и влияние профилактических мероприятий (объем всех видов дератизационных мероприятий и активность профилактических мер в антропоургических очагах и др.).

Спорадические случаи заболевания лептоспирозом на территории Гомельской области регистрируются круглый год, в основном при профессиональных заражениях, и связаны с одиночными заболеваниями работников животноводческих ферм, боен и мясокомбинатов.

Кроме того, для лептоспироза характерен подъем заболеваемости в летний период – с июня по август (на данный период приходится 51,56% случаев) и осенний – с октября по ноябрь (24,84% случаев). Подъем заболеваемости в летние месяцы связан с массовым купанием населения в открытых водоемах, так называемые «купальные» вспышки, и проживанием в летний период на дачах и в сельской местности, осенний – с миграцией грызунов к жилищу людей (рис. 3).

Рисунок 2. Многолетняя динамика и эпидемическая тенденция заболеваемости лептоспирозом в Гомельской области и Республике Беларусь

Figure 2. Long-term dynamics and epidemic trend of leptospirosis in the Gomel region and the Republic of Belarus

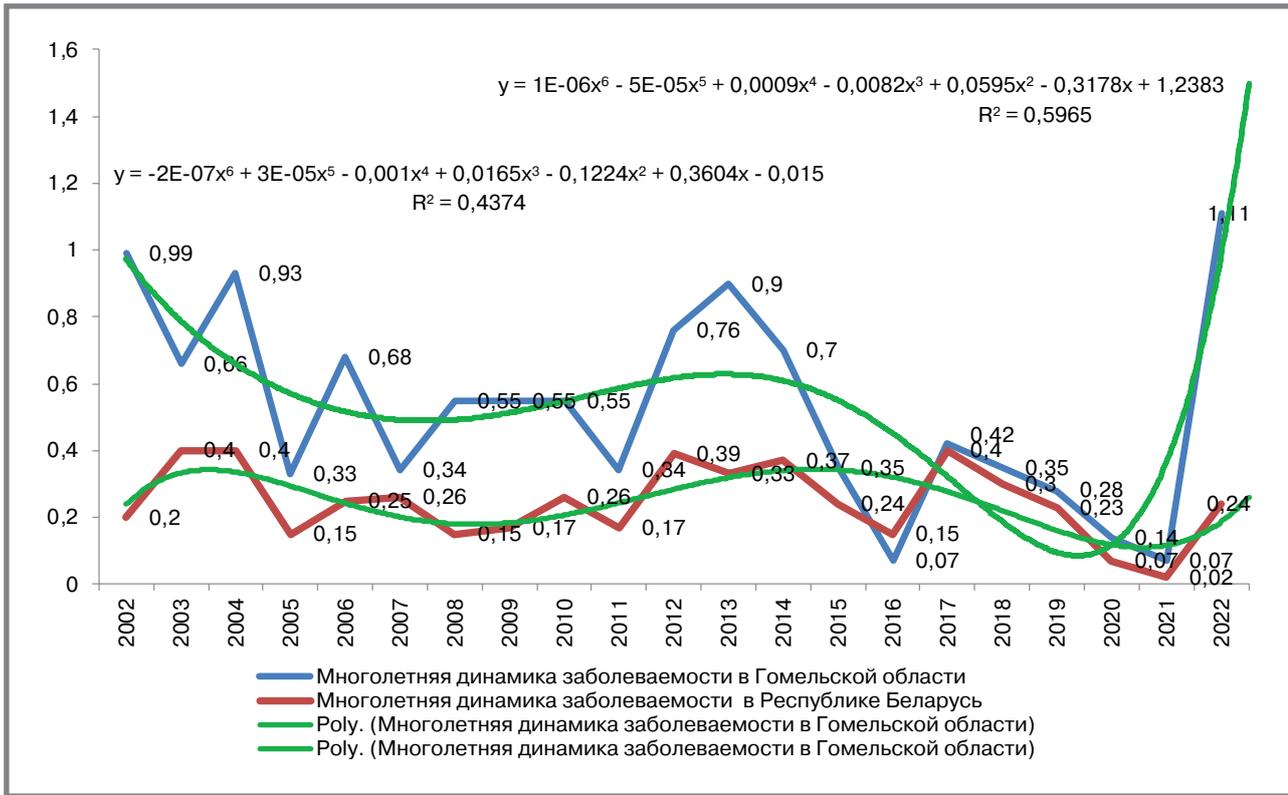
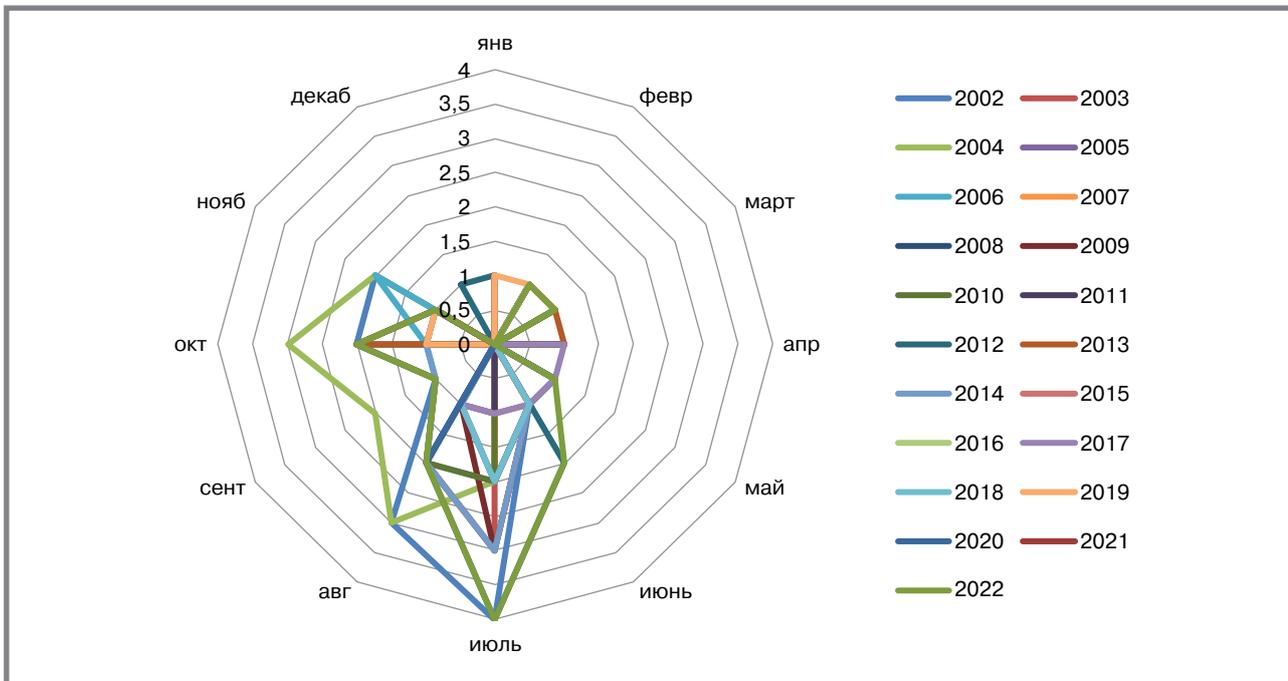


Рисунок 3. Годовая динамика заболеваемости лептоспирозом в Гомельской области

Figure 3. Annual dynamics of leptospirosis in the Gomel region



Наиболее часто случаи лептоспироза регистрировались у взрослого населения (93,32%), при этом чаще среди городских жителей (73,0%). Источником инфекции в 81,24% случаев явились грызуны, в 7,52% – домашние животные, в 7,52% случаев заболевание связано с профессиональной деятельностью,

только в 3,76% случаев инфицирование происходило в результате купания в открытом водоеме. Таким образом, основной путь передачи лептоспироза в настоящее время – контактный (88,72% случаев), меньшее значение имеют алиментарный и водный (соответственно 7,52 % и 3,76 % случаев).

Original Articles

Учитывая, что наиболее часто источником инфекции являются грызуны и сельскохозяйственные животные, на территории области было проведено исследование 238 антропургических и 94 природных очагов лептоспироза лесного, луго-полевого и пойменно-болотного типа.

При серологическом обследовании на лептоспироз методом РМА грызунов был выявлен высокий уровень инфицированности. Установлено, что среди грызунов циркулирует 6 серогрупп лептоспир: *L. Pomona* (15,6%), *L. Canicola* (4,8%), *L. Grippotyphosa* (18,4%), *L. Icterohaemorrhagiae* (12,5%), *L. Australis* (9,3%), *L. Tarassovi* (3,0%). В 36,4% образцов выявлялся положительный результат одновременно к нескольким серогруппам. Наиболее часто обнаруживались *L. Grippotyphosa*, *L. Icterohaemorrhagiae* и *L. Pomona*, суммарно на долю этих возбудителей пришлось 46,5% положительных образцов.

При обследовании сельскохозяйственных животных в 60,6% исследованных сывороток имели место положительные результаты в РМА с лептоспирами нескольких серогрупп с одинаковыми титрами из-за наличия перекрестных реакций, поэтому однозначно определить серогрупповую принадлежность возбудителей не представлялось возможным. Также были выделены *L. Sejro* (12,3%), *L. Hebdomadis* (1,3%), *L. Icterohaemorrhagiae* (1,2%), *L. Pomona* (0,3%), другие (24,2%). Следует указать, что на территории области в рассматриваемый промежуток времени не было зарегистрировано неблагополучных по лептоспирозу хозяйств.

С 2002 г. по 2021 г. у пациентов с лептоспирозом выделялись следующие серогруппы: *L. Grippotyphosa* (36,0%), *L. Pomona* (16,0%), *L. Canicola* (16,0%), *L. Australis* (13,0%), *L. Wolffi* (9,0%), *L. Icterohaemorrhagiae* (7,0%) и *L. Tarassovi* (3,0%). В 2022 г. отмечалось изменение серогрупп лептоспир, выделенных у пациентов: *L. Grippotyphosa* Москва (40,0%), *L. Icterohaemorrhagiae* (6,7%), *L. Tarassovi* (6,7%), *L. Wolffi* (6,7%), *L. Pomona* (13,3%), *L. Australis* (13,3%), *L. Canicola* (6,7%), *L. Sejro* (6,7%), что сказывалось и на изменении клинической картины заболевания (преобладание желтушных форм, отсутствие легких и субклинических форм лептоспироза).

Клинические особенности лептоспироза

С 2005 г. по 2022 г. на лечении в Гомельской областной инфекционной больнице по поводу лептоспироза находилось 49 человек, из них 69,0% мужчин, средний возраст $34,5 \pm 3,8$ лет. Пациенты при поступлении имели первоначальный диагноз «Лептоспироз» в 32,6% случаев, «Гепатит» – 22,4%, «Острая респираторная вирусная инфекция» – 28,6%, «Гипертермия неуточненная» – 12,2%, «Острый гастроэнтерит» – 4,1%. Пациенты были госпитализированы в среднем на 6-й день [от 4 до 8 дней] болезни. При поступлении все пациенты предъявляли жалобы на лихорадку,

85,71% больных – на боли в мышцах (пациентами описывались в виде «ломоты в теле», скованности в движении, судорог в икроножных мышцах), 55,10% – на головные боли, которые носили диффузный характер, усиливались при повышении температуры тела и в вечернее время, у 34,69% больных отмечалось пожелтение кожных покровов и склер, у 38,77% присутствовали боли в животе (постоянные тянущие не интенсивные боли в правом подреберье и эпигастрии), у 24,49% – тошнота, рвота, диарейный синдром. Как правило, для лептоспироза характерен умеренно выраженный интоксикационный синдром, лихорадка умеренная, только при тяжелых формах может достигать $40,0$ °С. У 12,24% пациентов регистрировался выраженный интоксикационный синдром с температурой тела выше $39,5$ °С. Желтушная форма лептоспироза была установлена у 28,57% пациентов, синдром Вейля – у 8,16% пациентов. Синдром Вейля является тяжелой формой лептоспироза, проявляющейся желтухой, азотемией, анемией, нарушением сознания, длительной лихорадкой и иногда геморрагическими проявлениями. Одним из значимых симптомов лептоспироза является геморрагический синдром, который имел место у 18,37% пациентов.

У всех пациентов диагноз имел лабораторное подтверждение, при этом лабораторно диагноз был подтвержден на 3 сутки от момента госпитализации у 12,24%, в течение недели – у 50,0%, в течение 2 недель – у 32,60%, и у 5,16% пациентов диагноз был установлен на 20-е, 23-е и 28-е сутки.

Длительность госпитализации составила в среднем 15 дней (от 9 до 23 дней). За весь период наблюдения был зафиксирован только 1 летальный исход.

В настоящий момент в Республике Беларусь специфическая профилактика лептоспироза не проводится. Обследование на лептоспироз осуществляют только по клиническим показаниям, причиной обследования являются: «лихорадка неуточненного генеза», «гепатит неуточненный».

В 2021 г. с дифференциально-диагностической целью по клиническим показаниям лабораторно было обследовано на лептоспироз 358 человек, из них положительный результат был у 43 человек (12,01%). Однако только у одного пациента был выявлен титр антител выше диагностического.

Обсуждения

Начиная с середины восьмидесятых годов прошлого столетия наметилась тенденция к расширению имеющихся природных очагов лептоспироза и возникновению новых антропургических очагов. По данным Цвирко Л. С. (2010), в конце прошлого столетия на территории Гомельской области очаги инфекции регистрировались в 16 районах из 21 [10]. В данный момент в эпидемический процесс вовлечены все районы области, при этом количество природных очагов остается

постоянным – 94 очага, но ежегодно возрастает количество антропоургических, на конец 2022 г. зарегистрировано 238 очагов. Существенную роль в поддержании на территории области очагов лептоспироза играют грызуны и, в меньшей мере, сельскохозяйственные животные и собаки.

В настоящее время происходит смена пути передачи инфекции, так, в период первого подъема заболеваемости лептоспирозом в середине прошлого века основное значение имел водный путь передачи инфекции [9,10]. В период второго подъема заболеваемости, охватившего конец девяностых и начало двухтысячных годов, основным путем передачи являлся контактный путь, при этом 39,1% случаев было связано с профессиональной деятельностью. В настоящее время сохраняется превалирование контактного пути передачи инфекции (88,72%), с профессиональной деятельностью связано только 7,52% случаев. Наиболее часто в настоящее время в эпидемический процесс вовлекаются городские жители, по роду своей деятельности не входящие в группы риска по заболеванию лептоспирозом.

Остается актуальной проблема серодиагностики лептоспироза и серотипирования возбудителя. Более чем в половине исследованных в РМА сывороток обнаруживаются лептоспиры нескольких серогрупп, что связано с наличием перекрестных реакций, поэтому однозначно определить серогрупповую принадлежность возбудителей не представляется возможным, что не позволяет отследить ареал распространения серогрупп лептоспир, их вариабельность и динамику изменения [11–13].

Каждые 10–12 лет на территории Гомельской области отмечается смена серогруппового пейзажа лептоспир. Начиная с 2022 г. происходит очередное постепенное изменение состава серогрупп лептоспир. По данным А. П. Красильникова (1956), основными распространенными серотипами лептоспир были: *L. grippityphosa* и *L. pomona* (typi II), значительно реже регистрировались *L. bataviae*, *L. hebdomadis*, *L. tarassovi*. [14]. С 1991 по 2008 гг. основными серогруппами лептоспир являлись: *L. Icterohaemorrhagiae* (29,2%), *L. Hebdomadis* (12,4%), *L. Tarassovi* (1,9%), *L. Pomona* (1,9), *L. Australis* (13,0%), *L. Canicola* (8,1%), *L. Grippityphosa* (7,4%), смешанная инфекция регистрировалась в 26,1% [10]. В 2022 г. среди серогрупп, выделенных у человека, появились лептоспиры серогруппы *Sejroe*, что в настоящее время является мировой тенденцией [9,15]. Большинство авторов связывают это в основном со следующими факторами: рост численности и изменение

ареалов распространения грызунов, связанные с интенсивной хозяйственной деятельностью людей и изменением климатических условий, прежде всего, повышением среднегодовой температуры приземного слоя атмосферы [16,17]; глобализацией экономики, наличием быстрых средств транспортировки сельскохозяйственных животных, продуктов питания и кормов, что приводит к ликвидации существовавших географических барьеров и дает возможность для переноса возбудителей инфекционных болезней за пределы эндемичных территорий в страны, где они либо отсутствуют, либо имеют ограниченное распространение [18–20]. Лептоспиры относятся к возбудителям группы высокого риска в отношении вероятности трансграничного перемещения, так как представители более чем 130 родов животных могут служить их потенциальными носителями [18,20].

В 2022 г. регистрировалось снижение выявления серогруппы *Canicolacanicola*, основным резервуаром которой являются бродячие собаки, что можно объяснить уменьшением их количества в городах.

В настоящее время сохраняется проблема своевременного установления диагноза «Лептоспироз». Поздняя постановка диагноза указывает на недостаточную настороженность врачей лечебной сети и недостаточный контроль со стороны ЦГЭ за очагами инфекции.

Заключение

Заболеваемость лептоспирозом в Гомельской области носит волнообразный характер и характеризуется сменой периодов подъема заболеваемости длительностью до 3 лет с периодами низкой заболеваемости длительностью до 2 лет.

Анализируя имеющиеся данные, можно предположить, что новый подъем заболеваемости лептоспирозом связан с появлением и распространением на территории области нового серотипа лептоспиры и увеличением активности факторов, приводящих к формированию новых очагов инфекции. Наличие постоянно действующих природных очагов лептоспироза и появление новых антропоургических очагов создает постоянную угрозу заражения людей. Таким образом, для предотвращения заражения населения лептоспирозом необходимы: постоянный качественный мониторинг очагов инфекции с определением серотипов лептоспир среди популяции источников инфекции, проведение адекватных профилактических мероприятий с учетом территориальных особенностей распространения инфекции.

Литература

1. Levett P. N. *Leptospirosis*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001. Vol. 14, N 2. P. 296–326.
2. Costa F., Hagan J. E., Calcagno J., et al. *Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015. Vol. 9, N 9. P. E0003898.
3. Khan S. J., Khattak M. B., Khan A. *Leptospirosis: A disease with global prevalence*. *Journal of Microbiology and Experimentation*. 2018. Vol. 6, N 5. P. 219–221.
4. *Centers for Disease Control and Prevention. Hurricanes, Floods and Leptospirosis*. Доступна на: <https://www.cdc.gov/leptospirosis/exposure/hurricanes-leptospirosis.html>. Ссылка активна: 27 July 2023.

Original Articles

- Goeijenbier M, Wagenaar J, Goris M, et al. Rodent-borne hemorrhagic fevers: under-recognized, widely spread and preventable—epidemiology, diagnostics and treatment. *Critical Reviews in Microbiology*. 2012. Vol. 39, N 1. P. 26–42.
- World Health Organization. Disease Outbreak News; Leptospirosis in the United Republic of Tanzania. Доступна на: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON403>. Ссылка активна: 27 July 2023.
- Горodin В. Н., Мойсова Д. Л., Бахтина В. А. и др. Тренды современного лептоспироза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018. Т. 23, № 2. С. 93–100.
- Космачевский В. В., Мазиц Т. Х., Маттисон Н. М. К вопросу о водной лихорадке. Сборник трудов института теоретической и клинической медицины АН БССР. Минск; 1947. С. 110–116.
- Капитулец С. П., Якуба А. И., Капитулец Н. Н. и др. Эпидемиолого-эпизоотологическая характеристика лептоспирозной инфекции в Беларуси. Роль антропогенных и природных патогенов в формировании инфекционных и неинфекционных болезней человека. Медико-экологические аспекты: материалы междунар. конф. Минск, 8–9 октября 2002 г.; Минск: ИНПРЕДО; 2002. С. 109–119.
- Цвирко Л. С., Гордеюк Т. И. Лептоспироз в районах Припятского Полесья и сопредельных к нему территориях. Эпидемиологические особенности. Вестник Полесского государственного университета. Серия природоведческих наук. 2010. № 1. С. 36–40.
- Молочкова Я. В., Бусел С. А., Федорович Е. В. и др. Лептоспироз: заболеваемость и распространение среди населения Республики Беларусь за период с 1990 по 2019 годы. Медицинский журнал. 2021. № 4. С. 80–84.
- Самсонова А. П., Петров Е. М., Савельева О. В. и др. Анализ документированных результатов исследования сывороток крови больных, подозрительных на заболевание лептоспирозом, в реакции микроагглютинации. Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 5. С. 875–890.
- Бренева Н. В., Киселева Е. Ю., Мусатов Ю. С. и др. Проблемы лабораторной диагностики лептоспирозов [тезис]. Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 3. С. 12.
- Красильников А. П. Источники лептоспирозов в Белоруссии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 1956.
- Самсонова А. П., Петров Е. М., Савельева О. В. и др. Роль лабораторных методов в эпидемиологических исследованиях и диагностике лептоспирозов. Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66, № 4. С. 61.
- Дайтер А. Б. Природно-очаговые инфекции в урбанизированных ландшафтах. Паразитология. 1985. Т. 19, № 3. С. 169–175.
- Захаров И. А. Экологическая генетика и современные проблемы биосферы. Успехи современной биологии. 2020. Т. 140, № 2. С. 107–115.
- Ананьина Ю. В. Лептоспирозы людей и животных: тенденции распространения и проблемы профилактики. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010. Т. 51, № 2. С. 13–16.
- Соболева Г. Л., Ананьина Ю. В., Непоклонова И. В. Актуальные вопросы лептоспироза людей и животных. Российский ветеринарный журнал. 2017. № 8. С. 14–18.
- Pavlin B. I., Scholorgel L. V., Daszak P. Risk of importing zoonotic diseases through wildlife trade. *Emerg. Infect. Dis.* 2009, Vol. 15, N 11. P. 1721–1726.

References

- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(2):296–326. doi: 10.1128/CMR.14.2.296-326.2001
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2015;9(9):E0003898. doi: 10.1371/journal.pntd.0003898
- Khattak MB, Khan SJ, Khan A. Leptospirosis: A disease with global prevalence. *J Microbiol Exp.* 2018;6(5):219–221. doi: 10.15406/jmen.2018.06.00218
- Centers for Disease Control and Prevention. Hurricanes, Floods and Leptospirosis. Available at: <https://www.cdc.gov/leptospirosis/exposure/hurricanes-leptospirosis.html>. Accessed: 21 July 2023.
- Goeijenbier M, Wagenaar J, Goris M, et al. Rodent-borne hemorrhagic fevers: under-recognized, widely spread and preventable epidemiology, diagnostics and treatment. *Critical Reviews in Microbiology*, 2012;39(1):26–42. doi: 10.3109/1040841X.2012.686481
- World Health Organization (12 August 2022). Disease Outbreak News; Leptospirosis in the United Republic of Tanzania. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON403> Accessed: 21 July 2023.
- Gorodin VN, Moysova DL, Bakhtina VA, et al. Trends of contemporary leptospirosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2018;23(2):93–100 (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-2-93-100
- Kosmachevskiy VV, Magid TKh., Mattison NM. K voprosu o vodnoy likhoradke. V: *Sbornik trudov instituta teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny AN BSSR.* Минск; 1947. P. 110–116 (In Russ.).
- Kapitulec SP, Jakuba AI, Kapitulc NN, et al. Epidemiologiya-epizootologicheskaya harakteristika leptospiroznoj infekcii v Belarusi [Abstract]. Rol' antropogennyh i prirodnyh patogenov v formirovaniy infekcionnyh i neinfekcionnyh boleznej cheloveka. Mediko-ekologicheskie aspekty problemy: materialy mezhdunar. Konf; 8-9 Oct 2002. Minsk; INPREDO; 2002. P. 109–119 (In Russ.).
- Tsvirko LS, Gordeyuk TI. Leptospirosis in the region of the pripyat polders and adjacent areas. *Epidemiologic features.* Vestnik Polesskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya prirodovedcheskikh nauk. 2010;(1):36–40 (In Russ.).
- Molochkova YV, Fedorovich EV, Busel SA, et al. Leptospirosis: incidence and distribution among the population of the republic of Belarus for the period from 1990 to 2019. *Meditsinskii zhurnal.* 2021;(4):80–84 (In Russ.). doi: 10.51922/1818-426X.2021.4.80
- Samsonova AP, Petrov EM, Savelyeva OV, et al. Analyzing the documented results by using microscopic agglutination test to examine sera from patients suspected of leptospirosis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(5):875–890 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-ATD-1758
- Breneva NV, Kiseleva EYu, Musatov YuS, et al. Problemy laboratornoi diagnostiki leptospirozov [abstract]. *Russian Journal of Infection and Immunity (Infektsiya i immunitet).* 2016;6(3):12 (In Russ.).
- Krasil'nikov AP. Istochniki leptospirozov v Belorussii / A. P. Krasil'nikov: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Minsk; 1956. 11 p. (In Russ.).
- Samsonova AP, Petrov EM, Savelyeva OV, et al. Role of laboratory methods in epidemiological researches and leptospirosis diagnostics. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2021;66(4):61. (In Russ.).
- Daiter AB. Natural focal infections in urbanized landscapes. *Parazitologiya.* 1985;19(3):169–175 (In Russ.).
- Zakharov IA. Ecological genetics and modern problems of biosphere. *Uspekhi sovremennoi biologii. Advances in Current Biology.* 2020;140(2):107–115. (In Russ.). doi: 10.31857/S0042132420020118
- Ananyina YuV. Human and animal leptospiroses: prevalence trends and preventive measures. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2010;51(2):13–16 (In Russ.).
- Soboleva GL, Ananyina YuV, Nepoklonova IV. Topical issues of leptospirosis in humans and animals. *Russian veterinary journal.* 2017;(8):14–18 (In Russ.).
- Pavlin BI, Scholorgel LM, Daszak P. Risk of importing zoonotic diseases through wildlife trade, United States. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(11):1721–6. doi: 10.3201/eid1511.090419

Об авторах

- Оксана Леонидовна Тумаш** – к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, 5. +375 29 738 53 05. tumash_ox@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1020-3704>
- Людмила Павловна Мамчиц** – к.м.н., доцент, доцент кафедры экологической и профилактической медицины УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, +375 44 728 914 9, luda-gomel77@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3660-030X>

Поступила: 14.05.2024. Принята к печати: 02.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Oksana L. Tumash** – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the department of Infection diseases, Gomel State medical University, Republic of Belarus, 5, Lanqe st, Gomel, 246050, Belarus. +375 29 738 53 05. tumash_ox@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1020-3704>
- Liudmila P. Mamchits** – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Environmental and Preventive Medicine, Gomel State medical University, Republic of Belarus. +375 44 728 91 49, luda-gomel77@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3660-030X>

Received: 14.05.2024. Accepted: 02.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-71-86>

Эпидемиологические особенности ожирения и сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации

Ю. С. Сытая*, А. Я. Миндлина

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

Резюме

Актуальность. Ожирение связано с риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа). За последние 40 лет ни в одной стране мира не наблюдалось снижения заболеваемости ни ожирением, ни диабетом. Эпидемиологические темпы роста СД 2 типа в мире, в том числе в РФ, подчеркивают тесную взаимосвязь этих эндокринопатий и определяют ожирение в качестве одной из детерминант развития диабета. **Цель.** Изучить интенсивность, динамику и особенности формирования первичной заболеваемости ожирением и СД 2 типа среди различных групп населения, а также выявить корреляционные взаимосвязи между изучаемыми параметрами в группах. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ первичной заболеваемости ожирением и СД 2 типа в РФ в 2010–2021 гг. Источником анализируемой информации являлись статистические сборники Минздрава РФ «Заболеваемость населения». Для выявления взаимосвязи между изучаемыми параметрами проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента Пирсона (r). Интерпретация тесноты корреляционной связи произведена по шкале Чеддока. **Результаты.** В 2010–2021 гг. в России число случаев ожирения достигло 4 428 975, СД 2 типа – 3 839 772. Заболеваемость ожирением среди всего населения составила 253,61 на 100 тыс., СД 2 типа – 220,47 на 100 тыс. населения. В качестве эпидемиологически значимого округа по ожирению следует выделить СФО (377,29 на 100 тыс.), по СД 2 типа – ЮФО (249,34 на 100 тыс.). Заболеваемость СД 2 типа среди взрослых составила 274,22 на 100 тыс., при этом лидирующие позиции заняли УФО (313,56 на 100 тыс.) и ЮФО (308,94 на 100 тыс.). По ожирению среди взрослых следует отметить СФО – 359,21 на 100 тыс. (превышение уровня заболеваемости по РФ – в 1,68 раза). Среди пожилых заболеваемость ожирением в РФ была выше в 1,15 раза, по сравнению со взрослыми (247,15 на 100 тыс.), при этом в СФО – в 1,23 раза (440,9 на 100 тыс.). В группе пожилого населения максимальная заболеваемость СД 2 типа отмечена в УФО – 591,11 на 100 тыс. Заболеваемость ожирением среди детей 0–14 лет составила 370,99 на 100 тыс., при этом наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация отмечена в СЗФО (476,86 на 100 тыс. – превышение уровня по РФ в 1,29 раза). Среди детей 15–17 лет заболеваемость ожирением составила 697,67 на 100 тыс., максимальный уровень – в СЗФО (869,1 на 100 тыс.) и ЮФО (866,43 на 100 тыс.). Параллельно СЗФО лидирует и по уровню СД 2 типа (3,16 на 100 тыс.) среди подростков в возрасте 15–17 лет. Установлены положительные корреляционные ассоциации между ожирением и СД 2 типа среди всего населения РФ в 2020 г. ($r = 0,364$ – слабый уровень взаимосвязи) и в 2021 г. ($r = 0,260$ – очень слабый уровень взаимосвязи). **Заключение.** Подтверждена тесная связь ожирения с развитием СД 2 типа. В РФ, параллельно с ростом ожирения, наблюдается рост СД 2 типа. Особое внимание следует уделить детскому населению, поскольку отмечен выраженный тренд к увеличению заболеваемости ожирением как среди детей в возрасте 0–14 лет, так и 15–17 лет. Среди подростков также возрастает уровень СД 2 типа. Получена статистически значимая корреляция между ожирением и СД 2 типа среди всего населения.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2 типа, первичная заболеваемость, многолетняя динамика, корреляционная взаимосвязь, коэффициент корреляции

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сытая Ю.С., Миндлина А.Я. Эпидемиологические особенности ожирения и сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):71-86. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-71-86>

Epidemiological Features of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation

YuS Sytaya**, AYa Mindlina

Sechenov University, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Obesity is associated with the risk of developing insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (type 2 DM). Over the past 40 years, no country in the world has seen a decrease in the incidence of either obesity or diabetes. The epidemic growth

* Для переписки: Сытая Юлия Сергеевна, ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д.2, стр.2. +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. ©Сытая Ю. С. и др.

** For correspondence: Sytaya Yulia S., resident at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov University, 2/2, B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia. +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. ©Sytaya YuS, et al.

rates of type 2 DM in the world, including in the Russian Federation, emphasize the close relationship of these endocrinopathies and identify obesity as one of the determinants of diabetes development. **Aim.** To study the intensity, dynamics and features of the formation of primary morbidity of obesity and type 2 DM among various population groups, as well as to identify correlations between the studied parameters in the groups. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the primary incidence of obesity and type 2 DM in Russia in 2010–2021 was carried out. The source of the analyzed information was the statistical collections of the Ministry of Health of the Russian Federation «Morbidity of the population». To identify the relationship between the studied parameters, a correlation analysis was performed with the calculation of the Pearson coefficient (r). The interpretation of the closeness of the correlation was performed on the Chaddock scale. **Results.** The number of cases of obesity amounted to 4 428 975, type 2 DM – 3 839 772 in Russia in 2010–2021. The incidence of obesity among the entire population was 253,61 per 100 ths, type 2 DM – 220,47 per 100 ths population. The Siberian FD (377,29 per 100 ths) should be singled out as an epidemiologically significant obesity district, and for type 2 DM – the Southern FD (249,34 per 100 ths). The incidence of type 2 DM among adults was 274,22 per 100 ths, while the leading positions were taken by the Ural FD (313,56 per 100 ths) and the Southern FD (308,94 per 100 ths). In terms of obesity among adults, it should be noted that the Siberian FD is 359,21 per 100 ths (the excess of the incidence rate in Russia is 1,68 times). Among the elderly, the incidence of obesity in Russia was 1,15 times higher than in adults (247,15 per 100 ths), while in the Siberian FD the incidence was 1,23 times higher than in adults (440,9 per 100 ths). In the elderly population group, the maximum incidence of type 2 DM was noted in the Ural FD – 591,11 per 100 ths. The incidence of obesity among the children from 0 to 14 years was 370,99 per 100 ths, while the most unfavorable epidemic situation was noted in the North-Western FD (476,86 per 100 ths – exceeding the level in Russia by 1,29 times). Among the children from 15 to 17, the incidence of obesity was 697,67 per 100 ths, the maximum level was in the North-Western FD (869,1 per 100 ths) and the Southern FD (866,43 per 100 ths). In parallel, the North-Western FD is also leading in terms of type 2 DM (3,16 per 100 ths) among the teenagers 15–17 years old. Positive correlations between obesity and type 2 DM were established among the entire population of Russia in 2020 ($r = 0,364$ – weak level) and in 2021 ($r = 0,260$ – very weak level). **Conclusion.** A close association of obesity with the development of type 2 DM has been confirmed. In Russia, in parallel with the growth of obesity, there is an increase in type 2 DM. Special attention should be paid to the child population, since there is a pronounced trend towards an increase in the incidence of obesity among the children 0–14 years old and 15–17 years old. The level of type 2 DM is also increasing among the teenagers. A statistically significant correlation was obtained between obesity and type 2 DM among the entire population.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, primary morbidity, long-term dynamics, correlation relationship, correlation coefficient
No conflict of interest to declare.

For citation: Sytaya YuS, Mindlina AY. Epidemiological features of obesity and type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):71-86 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-4-71-86>

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа, на долю которого в мире приходится свыше 90% всех случаев диабета, тесно взаимосвязан с ожирением. При этом ожирение – мощный ускоритель развития диабета, но не решающий фактор. Оно выступает в качестве одной из детерминант, ответственной за почти эквивалентный рост диабета [1,2]. Превалирующим звеном взаимосвязи между ожирением и СД 2 типа, согласно данным Стафеева Ю.С. с соавт. (2023), является воспалительный процесс [3]. Избыток и дисфункция жировой ткани повышают риск развития СД 2 типа, при этом риск диабета возрастает по мере увеличения массы жировой ткани. Развитие вторичной инсулинорезистентности, обусловленной гипертрофией и дисфункцией жировых клеток, является основой патогенеза формирования СД 2 типа. При ожирении происходит увеличение размеров и гиперплазия адипоцитов, что приводит к дисбалансу секреции адипокинов, увеличению высвобождения провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот, активных форм кислорода и ряда других метаболитов. Возникает хроническое (субклиническое) воспаление, окислительный стресс, дисфункция эндотелия и другие патологические

процессы, повышающие риск СД 2 типа [4]. По данным Климонтова В. В. с соавт. (2016), гиперпродукция провоспалительных цитокинов и инфильтрация макрофагами жировой ткани препятствует передаче сигнала инсулина в периферических тканях и индуцирует дисфункцию β -клеток [5]. Галстян Г.Р. с соавт. (2017) особо подчеркивают, что наличие обеих эндокринопатий затрудняет нормализацию углеводного обмена и достижение нормальной массы тела [6]. Pavliidou E, et al. (2023) используют термин «diabesity», чтобы показать связь этих эндокринопатий [7].

O'Hearn M, et al. (2023) сообщают, что ни в одной стране мира за последние 40 лет не наблюдалось снижения заболеваемости ни ожирением, ни диабетом [8]. Всемирная федерация ожирения подчеркивает, что ожирением страдают почти 2,8 млрд человек во всем мире [9]. Согласно данным Атласа Всемирной федерации ожирения (2022), к 2030 г. более 1 млрд (14% мужчин и 20% женщин) будет страдать ожирением, из них 18% взрослого населения будут иметь ИМТ ≥ 30 , 6% – ИМТ ≥ 35 и 2% – ИМТ ≥ 40 . Численность населения с детским ожирением удвоится, причем преимущественно за счет детей старшей возрастной группы и подростков (10–19 лет) [10]. Алферова В.И.

и Мустафина С.В. (2022) сообщают, что в мире треть случаев ожирения приходится на США, Китай, Бразилию, Индию и Россию [11]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ; 2013 г.), 29,7% населения РФ страдают ожирением [4].

По темпам прироста распространенности не отстает и СД 2 типа. Basiri R, et al. (2023) сообщают, что каждый третий взрослый страдает предиабетом [12]. Согласно публикациям ряда зарубежных исследователей, к 2045 г. число случаев СД возрастает с 536,6 млн (2021 г.) до 783,2 млн, достигнув среди пожилых 276,2 млн [13,14]. Дедов И.И. с соавт. (2016) в 2013–2015 гг. провели всероссийское исследование NATION по выявлению распространенности СД 2 типа с участием 63 регионов ($n = 26\ 620$; возраст 20–79). В результате СД 2 типа выявлен у 5,4% (1 449 человек; 95% ДИ [5,1–5,7]), предиабет – у 19,3% (5 128 человек; 95% ДИ [18,8–19,7]) [15]. Стремительный рост распространенности ожирения во всех возрастных группах является одной из основных причин экспоненциального роста СД 2 типа в популяции [2].

Таким образом, тесная взаимосвязь между ожирением и СД 2 типа подтверждается общностью механизмов, лежащих в основе формирования обоих мультифакторных заболеваний, а также практически параллельным повсеместным ростом во всем мире, в том числе и на территории РФ.

Цель исследования – проанализировать интенсивность, динамику и особенности формирования первичной заболеваемости ожирением и СД 2 типа среди различных групп населения, а также выявить корреляционные взаимосвязи между изучаемыми параметрами в группах.

Материалы и методы

Проведено описательное ретроспективное сплошное эпидемиологическое исследование с 2010 по 2021 гг. Использовались данные статистических сборников Минздрава РФ «Заболеваемость населения». Сведения о численности населения получены с Росстата (ЕМИСС). В ходе исследования были проанализированы данные по всему совокупному населению РФ, взрослым (18 лет и старше), детям от 0 до 14 лет, и с 2011 по 2021 гг. – по подростковому населению от 15 до 17 лет и пожилым.

Для проведения анализа использованы методы дескриптивной статистики с расчетом относительных величин (первичная заболеваемость, на 100 тыс.). В результате исследования определена многолетняя динамика развития процесса формирования заболеваемости ожирением и СД 2 типа, при этом для количественной оценки тенденции вычисляли среднегодовой темп прироста/снижения ($T_{пр.}/T_{сн.}$). При сравнении относительных показателей использованы 95% ДИ. К приведенным в исследовании среднемноголетним уровням заболеваемости ожирением и СД 2 типа указана

стандартная ошибка средней величины (в виде показателя $\pm m$). Для выявления взаимосвязи между ожирением и СД 2 типа в исследуемой популяции проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) в 2020 и 2021 гг. Определение тесноты выявленных ассоциаций проводили по шкале Чеддока: значения коэффициента корреляции от 0 до 0,3 – очень слабая взаимосвязь; от 0,3 до 0,5 – слабая; от 0,5 до 0,7 – средняя; от 0,7 до 0,9 – сильная; от 0,9 до 1,0 – очень сильная. В случае получения отрицательного коэффициента Пирсона (отрицательная зависимость), его числовую величину интерпретировали, как и для положительной ассоциации. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистические расчеты с графическим отображением данных по заболеваемости проводили с применением пакета Microsoft Office Excel 2016. Корреляционный анализ осуществляли при помощи R(RStudio) v.2024.04.0+735 с использованием библиотек `corrplot`, `ggplot2`.

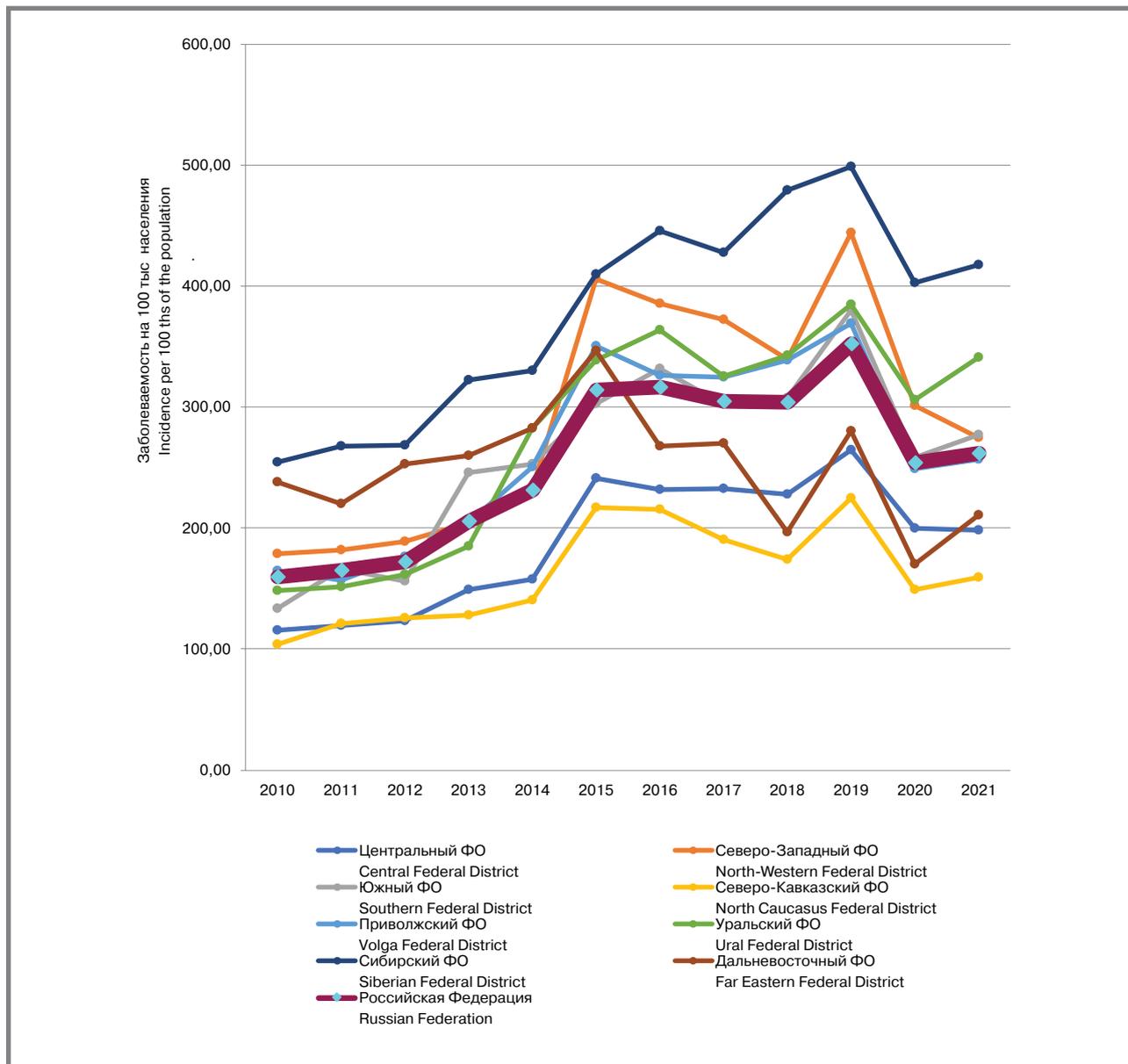
Результаты

Заболеваемость является одним из ключевых показателей, определяющих эпидемическую ситуацию в отношении диабета. Проведенное ретроспективное исследование показывает, что в последнее десятилетие в России наблюдается рост заболеваемости как СД 2 типа, так и ожирением. В 2010–2021 гг. среди всего совокупного населения Российской Федерации суммарно зарегистрировано 4 428 975 случаев ожирения и 3 839 772 случая СД 2 типа. Среди всего населения РФ наибольший вклад в структуру заболевших СД 2 типа внес Центральный ФО (26%), ожирением – Приволжский ФО (21%).

Необходимо отметить, что в 2020 г. практически во всех федеральных округах наблюдался резкий спад заболеваемости ожирением и СД 2 типа, что было обусловлено снижением оказания плановой медицинской помощи, а также снижением диагностики практически всех ведущих нозологических форм соматической патологии в связи с пандемией COVID-19. В 2021 г. не во всех округах заболеваемость СД 2 типа достигала допандемического уровня. Тем не менее, в изучаемый период (2010–2021 гг.) среди совокупного населения многолетняя динамика заболеваемости ожирением и СД 2 типа имела тенденцию к росту: среднегодовой Т_{пр.} для ожирения составил 5,38%, СД 2 типа – 0,62%. В России среди всего населения среднемноголетняя заболеваемость ожирением составила $253,61 \pm 0,42$ на 100 тыс., СД 2 типа – $220,47 \pm 0,39$ на 100 тыс. населения. В 2010–2021 гг. заболеваемость ожирением во всех ФО характеризовалась подъемами и спадами, при этом в большинстве округов наблюдалась выраженная тенденция к увеличению (рис. 1). При этом среднегодовой Т_{пр.} в ЦФО составил 5,99%, в СЗФО – 5,95%, в ЮФО – 6,00%, в СКФО – 4,16%, ПФО – 5,37%,

Рисунок 1. Заболеваемость ожирением среди совокупного населения по федеральным округам в РФ в 2010–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 1. The incidence of obesity among the entire population of the Federal District in the Russian Federation in 2010–2021 (per 100 ths of the population)



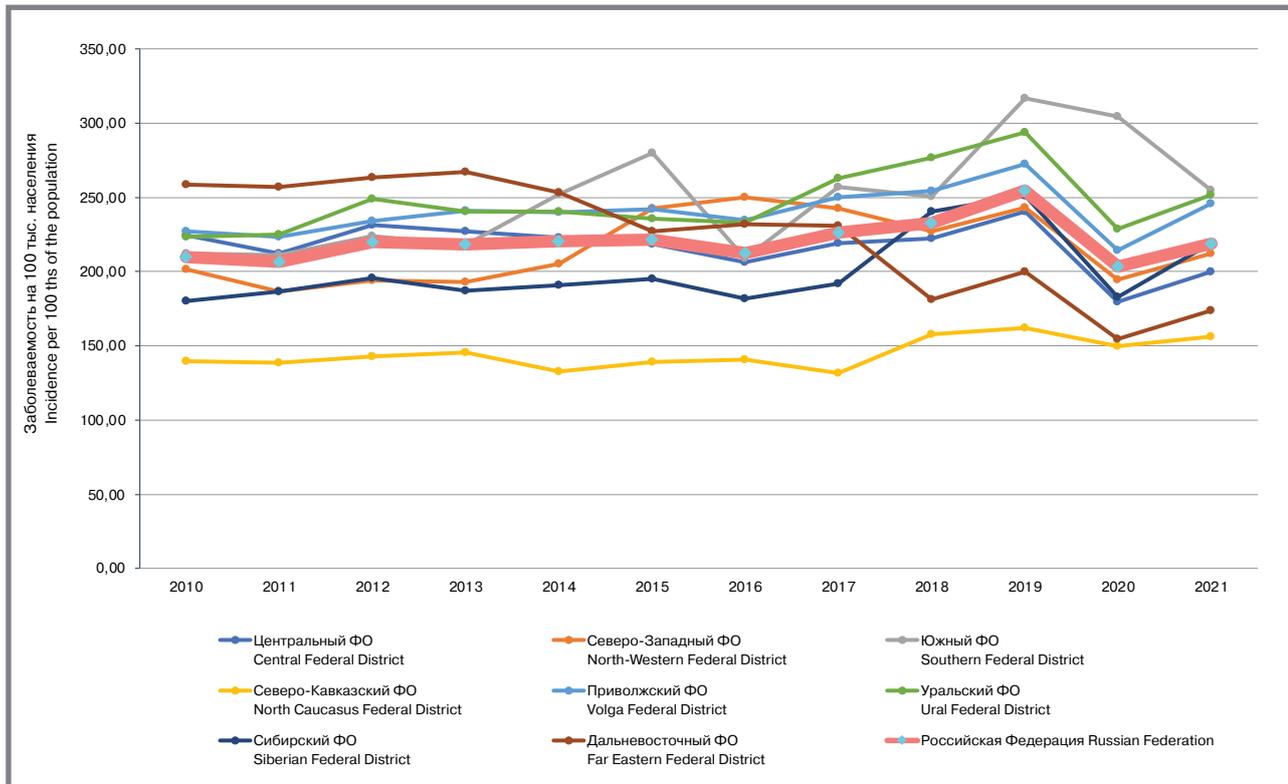
УФО – 7,58 %, СФО – 5,31%. Наиболее высокая заболеваемость ожирением среди всего населения зарегистрирована в Сибирском ФО, где отмечен максимальный среднееголетний уровень ($377,29 \pm 1,42$ на 100 тыс.), превышающий среднероссийский показатель в 1,49 раза. С 2015 г. в СФО наблюдается резкий подъем заболеваемости ожирением ($409,97$ на 100 тыс.). Максимальный уровень был достигнут в 2019 г. ($498,6$ на 100 тыс.), что обусловлено высоким уровнем выявляемости в доковидный период. Однако в 2021 г. заболеваемость ожирением в СФО сохранялась на уровне $417,8$ на 100 тыс., превышая показатель по РФ в этом же году в 1,59 раза. На территории СФО, в качестве наиболее эпидемически неблагоприятного субъекта по ожирению, следует выделить Алтайский край, в котором среднееголетний уровень

составил $841,62 \pm 5,99$ на 100 тыс., превысив показатель по СФО в 2,23 раза, по РФ – в 3,32 раза. В Алтайском крае максимальный уровень заболеваемости отмечен в 2016 г. ($1136,8$ на 100 тыс.). С 2017 г. в данном субъекте отмечены периодические подъемы и спады заболеваемости, при этом в 2021 г. уровень заболеваемости стал минимальным за изучаемый период ($602,00$ на 100 тыс.).

В отношении СД 2 типа среди всего населения наибольшую обеспокоенность вызывает Южный ФО, в котором наблюдается выраженная тенденция к увеличению заболеваемости ($T_{np} = 2,90\%$) (рис. 2). Положительный среднегодовой T_{np} также отмечен в СЗФО – 1,33%, в СКФО – 1,15%, в УФО – 1,29% и в СФО – 1,82%. В ЮФО заболеваемость СД 2 типа среди всего населения характеризовалась резкими подъемами в 2015 г. ($280,19$ на

Рисунок 2. Заболеваемость СД 2 типа среди совокупного населения по федеральным округам в РФ в 2010–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 2. The incidence of type 2 DM among the entire population of the Federal District in the Russian Federation in 2010–2021 (per 100 ths of the population)



100 тыс.) и в 2019 г. (317,00 на 100 тыс.). В 2021 г. на территории ЮФО наблюдалось снижение заболеваемости диабетом (254,8 на 100 тыс.), однако данный показатель по России был в 1,16 раз ниже (218,9 на 100 тыс.). Среднеголетняя заболеваемость в ЮФО была максимальной по сравнению с другими округами, составив $249,34 \pm 1,28$ на 100 тыс. (превышение среднероссийского уровня – в 1,13 раза). На территории ЮФО максимальная заболеваемость СД 2 типа отмечена в Ростовской области: среднеголетний уровень составил $301,79 \pm 2,66$ на 100 тыс., превысив таковой по ЮФО – в 1,21 раза и по России – в 1,37 раза. Стоит отметить, что неблагоприятная эпидемическая ситуация по СД 2 типа среди всего населения наблюдалась также в Уральском ФО ($246,81 \pm 1,42$ на 100 тыс. – в 1,12 раза выше, чем по РФ). При этом в УФО с 2017 по 2019 гг. отмечен рост заболеваемости с 263,1 до 293,9 на 100 тыс. В Курганской области (УФО) среднеголетний уровень заболеваемости составил $316,89 \pm 6,09$ на 100 тыс., превысив таковой по округу в 1,28 раз и по РФ – в 1,44 раза. В 2014–2016 гг. в этом субъекте отмечен невыраженный подъем заболеваемости с 325,2 до 387,1 на 100 тыс. населения и в 2017–2021 гг. спад – с 342,00 до 249,2 на 100 тыс. населения.

За период наблюдения (2010–2021 гг.) среди взрослого населения суммарно зарегистрировано 3 004 353 случая ожирения. Наибольший

вклад в заболеваемость ожирением (21%) внесли Приволжский (625 669) и Сибирский (623 897) округа. Среднеголетний T_{np} заболеваемости ожирением в ЦФО составил 9,14%, в СЗФО – 6,82%, в ЮФО – 6,65%, в СКФО – 5,09%, в ПФО – 6,46%, в УФО – 9,18% и СФО – 5,56%. В РФ среднеголетняя заболеваемость ожирением среди взрослых составила $214,39 \pm 0,43$ на 100 тыс. При этом максимальная заболеваемость ожирением была отмечена в СФО, где среднеголетний уровень составил $359,21 \pm 1,57$ на 100 тыс., превысив среднеголетние показатели по РФ в 1,68 раза. С 2015 г. в СФО наблюдается подъем заболеваемости с максимальным уровнем в 2018 г. (467,00 на 100 тыс.), при этом в 2021 г. заболеваемость снизилась до 373,6 на 100 тыс. контингента. В Алтайском крае среднеголетняя заболеваемость ожирением составила $908,94 \pm 6,97$ на 100 тыс., превысив уровень по СФО в 2,53 раза, при этом в 2016 г. отмечен максимальный уровень заболеваемости среди взрослых – 1282,2 на 100 тыс. контингента. По данным исследований, темпы роста распространенности ожирения среди взрослого населения возрастают во всех субъектах РФ. Распространенность ожирения в России продолжает увеличиваться, при этом среди мужчин в 2017 г. она достигла 27,9%, среди женщин – 31,8% [11].

Среди пожилого населения в 2011–2021 гг. выявлено 972 405 случаев ожирения, из них

Original Articles

208 800 случаев (22%) – в Приволжском ФО. В группе пожилых среднемноголетняя заболеваемость ожирением по РФ была выше в 1,15 раза по сравнению со взрослыми, составив $247,15 \pm 0,84$ на 100 тыс. В Сибирском ФО отмечен максимальный среднемноголетний уровень заболеваемости – $440,90 \pm 3,24$ на 100 тыс., превысивший в 1,23 раза заболеваемость взрослого населения. Лидирующую позицию в округе занял Алтайский край, в котором среднемноголетний показатель заболеваемости ожирением составил $980,11 \pm 12,83$ на 100 тыс. контингента. При этом в 2021 г. заболеваемость ожирением в Алтайском крае находилась на минимальном уровне за анализируемый период, составив 687,1 на 100 тыс. контингента. Среди взрослых на территории Алтайского края в 2021 г. наблюдалась аналогичная ситуация (598,00 на 100 тыс. контингента).

Итого суммарно в 2010–2021 гг. среди взрослых выявлено 3 837 845 случаев СД 2 типа. В группе пожилых за анализируемый период (2011–2021 гг.) получены данные о 2 008 534 случаях СД 2 типа. В структуре заболевших СД 2 типа среди взрослого населения превалировал ЦФО – 1 012 256 человек (26%). Аналогичная ситуация наблюдалась в ЦФО и среди пожилых – 533 023 заболевших (27%).

В России динамика заболеваемости СД 2 типа среди взрослых характеризовалась тенденцией к росту (среднегодовой T_{np} 0,95%), однако он не был выраженным. Среди пожилых среднегодовой $T_{сн}$ заболеваемости СД 2 составил 0,06% (рис. 3). Среднемноголетняя заболеваемость СД 2 типа в РФ среди взрослых составила $274,22 \pm 0,48$ на 100 тыс. контингента. Наибольший ее уровень был достигнут в УФО ($313,56 \pm 1,80$ на 100 тыс.) и ЮФО ($308,94 \pm 1,57$ на 100 тыс.). В Курганской области (УФО) среднемноголетний уровень заболеваемости СД 2 типа составил $398,15 \pm 7,63$ на 100 тыс., при этом ежегодно заболеваемость была выше, чем по округу. В Ростовской области (ЮФО) (среднемноголетняя заболеваемость – $369,48 \pm 3,25$ на 100 тыс.) с 2015 г. наблюдался рост заболеваемости СД 2 типа, при этом в 2020 г. инцидентность достигла максимума – 727,30 на 100 тыс. контингента.

Среди пожилого населения РФ заболеваемость СД 2 типа составила $517,56 \pm 1,21$ на 100 тыс. контингента, превысив в 1,89 раза аналогичный показатель среди взрослых. В группе пожилых максимальная среднемноголетняя заболеваемость отмечена в Уральском ФО – $591,11 \pm 4,62$ на 100 тыс. контингента (превышение среднемноголетнего уровня среди взрослых по УФО – в 1,89 раза). В качестве субъектов УФО с эпидемическим потенциалом следует выделить Ханты-Мансийский АО – Югра, в котором заболеваемость в 2011–2021 гг. составила $930,08 \pm 20,17$ на 100 тыс. контингента, при этом рост был отмечен в 2012 г. ($1462,30$ на 100 тыс.) и в 2019 г. ($1030,5$ на 100 тыс.). В 2021 г. в Ханты-Мансийском

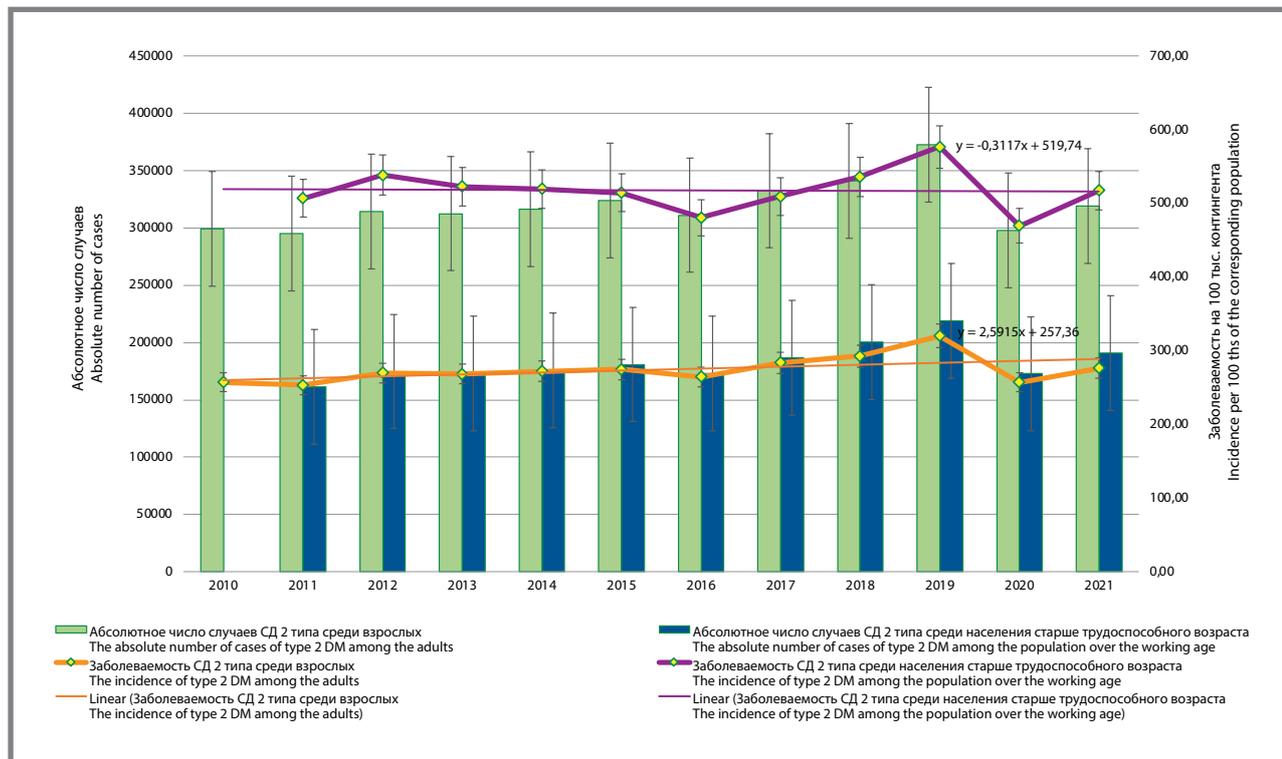
АО – Югре наблюдалось снижение заболеваемости до 879,9 на 100 тыс. контингента.

Таким образом, выявлена вариабельность заболеваемости ожирением и СД 2 типа по ФО и их субъектам среди взрослых и пожилых, что может быть следствием влияния различных факторов риска, активного выявления эндокринопатий в группах риска, а также может отражать качество ведения регистра СД 2 типа, географические и этнические особенности регионов, социально-экономические показатели отдельных субъектов РФ.

В рамках исследования также рассмотрена заболеваемость ожирением и СД 2 типа в детских возрастных группах в динамике. По данным Чубарова Т.В. с соавт. (2021), в России заболеваемость детским ожирением неуклонно возрастает [16]. В результате анализа среди детского населения в возрасте 0–14 лет за период изучения (2010–2021 гг.) было выявлено 1 079 945 случаев ожирения и 1 033 случая СД 2 типа. При этом среди подростков 15–17 лет зарегистрировано 323 269 случаев ожирения и 829 случаев СД 2 типа (данные за 2011–2021 гг.). Особое внимание при анализе детской заболеваемости следует уделить именно ожирению, поскольку в анализируемый период в РФ отмечен тренд к росту заболеваемости (рис.4) как среди детей от 0 до 14 лет ($T_{np} = 1,25\%$), так и от 15 до 17 лет ($T_{np} = 4,57\%$).

В группе детей 0–14 лет в большинстве округов была выявлена выраженная тенденция к увеличению заболеваемости ожирением, среднемноголетний T_{np} в СЗФО составил 2,23%, в ЮФО – 3,30%, в СКФО – 2,26%, в ПФО – 1,83%, в УФО – 2,75%, в СФО – 3,60%. В ЦФО и ДФО среднемноголетний $T_{сн}$ составил 1,82% и 4,99% соответственно. В РФ в 2010–2021 гг. средний уровень заболеваемости ожирением среди детей 0–14 лет достигал $370,99 \pm 1,24$ на 100 тыс. контингента. На рисунке 5 показано, что наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация в отношении ожирения среди детей 0–14 лет отмечена в Северо-Западном ФО, где среднемноголетний уровень заболеваемости доходил до $476,86 \pm 4,84$ на 100 тыс., что в 1,29 раз выше, чем по РФ. В СЗФО заболеваемость ожирением у детей 0–14 лет характеризовалась периодами спада и подъема, достигнув максимума в изучаемый период в 2021 г. ($578,3$ на 100 тыс. – в 1,42 раза выше, чем по РФ). На территории СЗФО в группе детей 0–14 лет лидирующие позиции по заболеваемости занял Ненецкий АО (среднемноголетний уровень заболеваемости – $780,97 \pm 91,85$ на 100 тыс.). С 2012 г. в этом субъекте РФ отмечен рост заболеваемости ожирением детей в возрасте 0–14 лет, данные по заболеваемости в 2016–2017 гг. отсутствовали. С 2018 г. в Ненецком АО регистрируется новый подъем заболеваемости и максимальный уровень отмечен в 2021 г. – $1192,3$ на 100 тыс., что свидетельствует о высоком эпидемическом потенциале в отношении ожирения в этом субъекте РФ.

Рисунок 3. Число случаев и заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (на 100 тыс. контингента) среди взрослого населения (2010–2021 гг.) и пожилого населения (2011–2021 гг.) в РФ
Figure 3. The number of cases and incidence of type 2 DM (per 100 ths of the corresponding population) among the adult population (2010–2021) and the elderly population (2011–2021) in the Russian Federation



На территории РФ в 2011–2021 гг. в возрастной группе от 15 до 17 лет среднемноголетняя заболеваемость ожирением составила $697,67 \pm 4,06$ на 100 тыс. контингента. Важно отметить, что во всех ФО наблюдалась ярко выраженная тенденция к росту ожирения: среднегодовой T_{np} в ЦФО составил 2,34%, в СЗФО – 6,02%, в ЮФО – 6,25%, в СКФО – 1,35%, в ПФО – 4,60%, в УФО – 4,46%, в СФО – 6,60%, в ДФО – 0,81%. За период наблюдения наиболее высокая инцидентность подростковым ожирением отмечена на территориях Северо-Западного ФО ($869,1 \pm 15,17$ на 100 тыс.) и Южного ФО ($866,43 \pm 13,78$ на 100 тыс.) (рис. 6). С 2014 г. в СЗФО регистрировался рост заболеваемости ожирением среди подростков с периодическими незначительными периодами спада. Однако с 2019 г. в СЗФО заболеваемость ожирением оставалась на стабильно высоком уровне, составив в 2021 г. 1091,5 на 100 тыс. (превышение аналогичного показателя по РФ в 2021 г. – в 1,32 раза). В СЗФО в качестве наиболее эпидемически значимого субъекта округа по ожирению подростков следует выделить Ненецкий АО (среднемноголетний уровень – $1240,79 \pm 278,63$ на 100 тыс.) и Санкт-Петербург (среднемноголетний уровень – $1233,21 \pm 30,12$ на 100 тыс.). В Ненецком АО с 2013 г. по 2015 г. отмечен подъем заболеваемости: с 1820,5 до 1982,7 на 100 тыс. контингента. В 2016–2017 гг. данные о заболеваемости отсутствовали. Затем после некоторого спада уровня заболеваемости в 2018 г.

(1137,00 на 100 тыс.), в 2019 г. вновь наблюдался двукратный рост ожирения (максимальный уровень за период наблюдения – 2368,9 на 100 тыс.). В 2020 г. (1803,3 на 100 тыс.) и 2021 г. (1181,8 на 100 тыс.) заболеваемость подростковым ожирением в Ненецком АО по-прежнему сохраняла эпидемический потенциал. В Санкт-Петербурге с 2014 г. (1058,9 на 100 тыс.) отмечен резкий рост заболеваемости подростковым ожирением с периодическими незначительными спадами. В 2021 г. заболеваемость в городе достигала максимума – 1760,5 на 100 тыс. (превышение уровня СЗФО – в 1,6 раз).

Среди субъектов Южного ФО особую обеспокоенность в отношении подросткового ожирения вызывают Ростовская (1041,39 на 100 тыс.) и Волгоградская (973,55 на 100 тыс.) области. В Ростовской области подъем заболеваемости наблюдается с 2014 г. (988,1 на 100 тыс.) с сохранением уровня свыше 1000 на 100 тыс. (в 2019 г. – 1497,1). В 2021 г. заболеваемость в Ростовской области составила 1226,3 на 100 тыс., что свидетельствует о сохранении эпидемического роста инцидентности ожирением в возрастной группе 15–17 лет. В Волгоградской области с 2016 г. (872,2 на 100 тыс.) отмечен рост подросткового ожирения, с незначительным снижением в 2018 г. (867,6 на 100 тыс.) и максимальным подъемом в 2021 г. (1644,00 на 100 тыс. – превышение уровня по ЮФО в 2021 г. – в 1,5 раза).

Рисунок 4. Число случаев и заболеваемость ожирением (на 100 тыс. контингента) в Российской Федерации среди детей от 0 до 14 лет в 2010–2021 гг. и среди детей от 15 до 17 лет в 2011–2021 гг.
Figure 4. The number of cases and incidence of obesity (per 100 ths of the corresponding population) in Russia Federation among the children from 0 to 14 years old in 2010–2021 and the children from 15 to 17 years old in 2011–2021

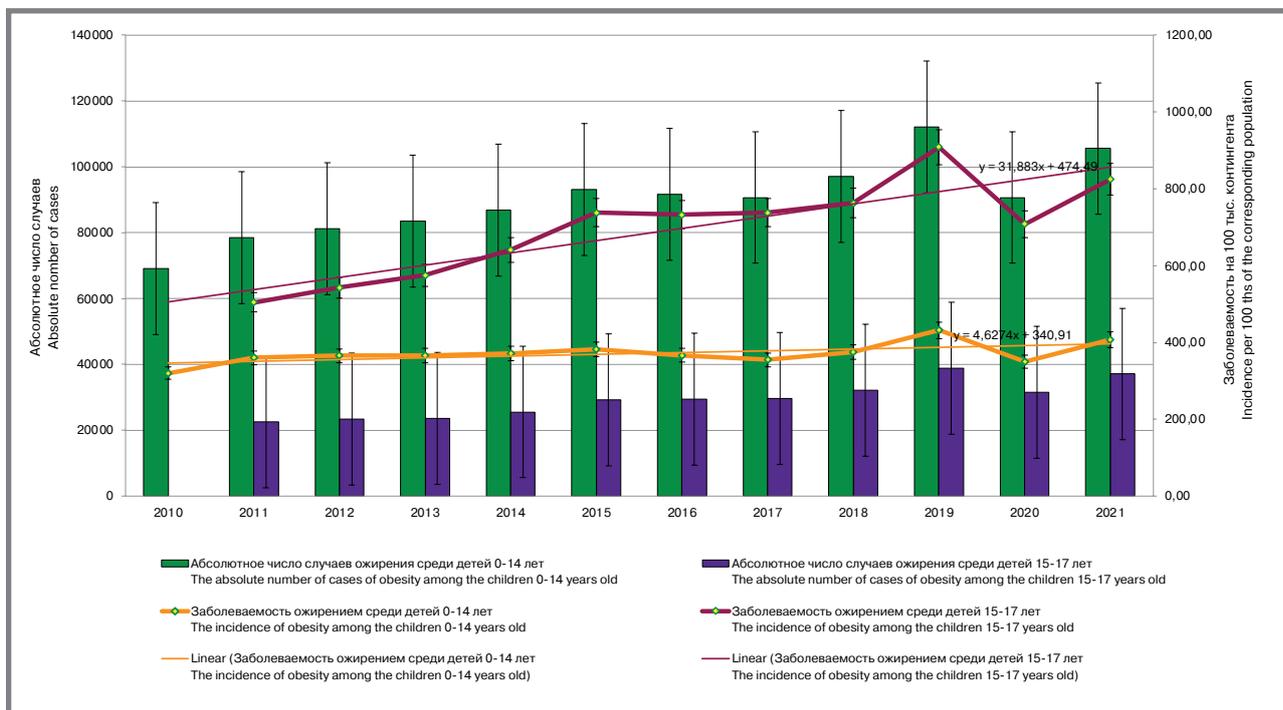
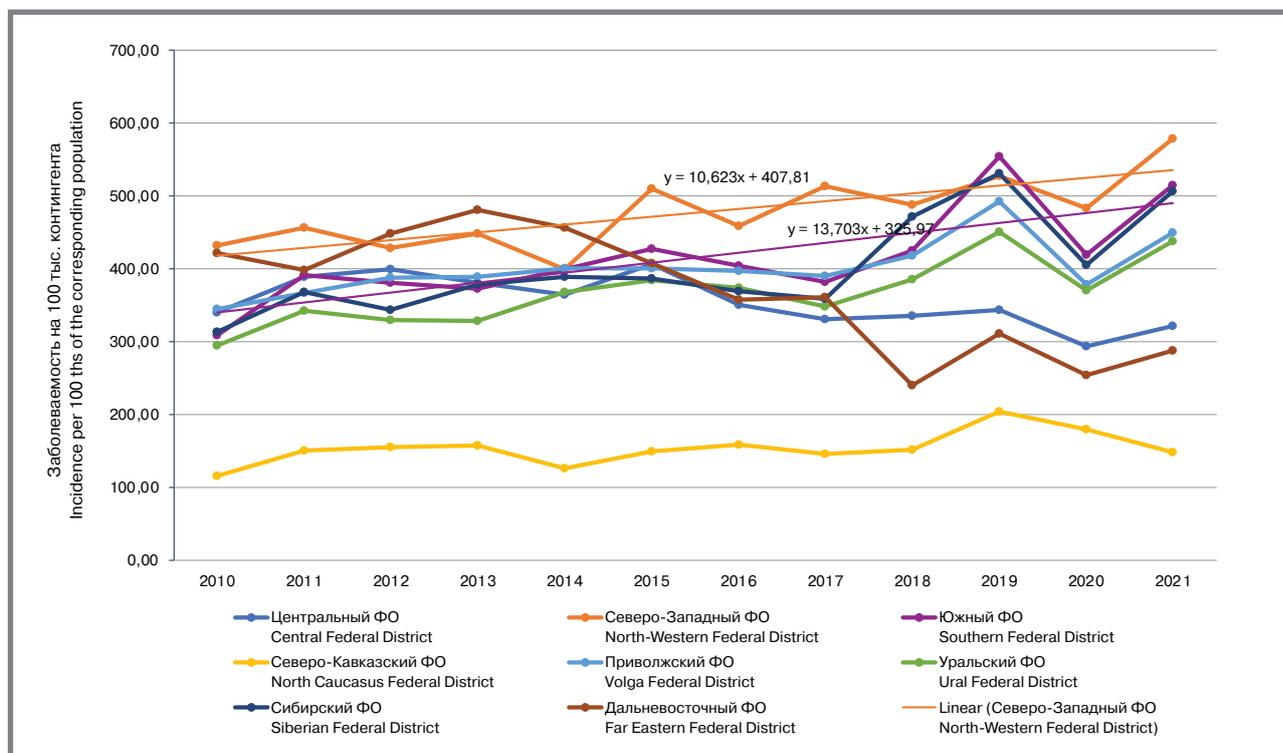


Рисунок 5. Заболеваемость ожирением среди детей от 0 до 14 лет в федеральных округах РФ в 2010–2021 гг. (на 100 тыс. контингента)
Figure 5. The incidence of obesity among the children from 0 to 14 years old of the Federal District in the Russian Federation in 2010–2021 (per 100 ths of the corresponding population)



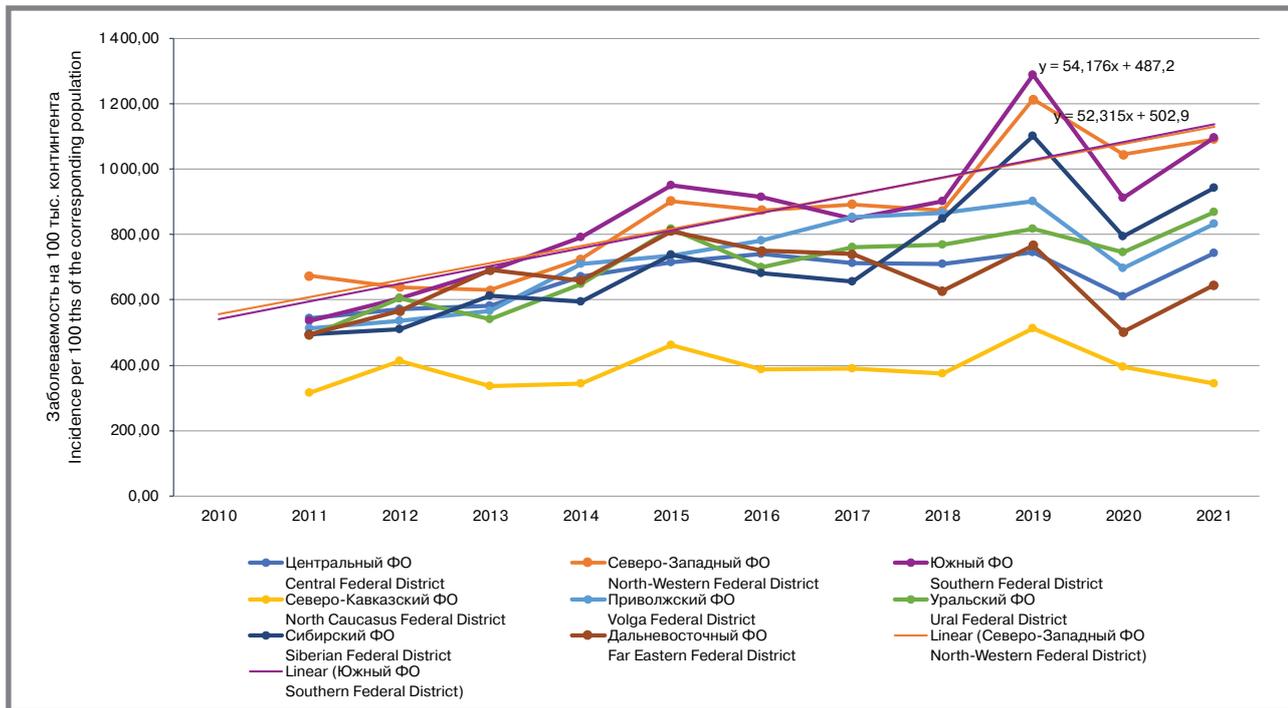
Обсуждение

Ожирение с различными метаболическими и нейрогуморальными расстройствами зачастую начинает

проявляться в детском возрасте или в пренатальный период под воздействием различных предикторов, таких как наследственность, социально-экономические

Рисунок 6. Заболеваемость ожирением среди детей от 15 до 17 лет в федеральных округах РФ в 2011–2021 гг. (на 100 тыс. контингента)

Figure 6. The incidence of obesity among the children from 15 to 17 years old of the Federal District in the Russian Federation in 2011–2021 (per 100 ths of the corresponding population)



и семейные факторы (социальные детерминанты общественного здоровья). Крайне актуальны факторы риска, реализующиеся во время беременности (патологическая прибавка массы тела у беременной, прием антибиотиков, гипергликемия и гестационный СД), искусственное вскармливание или грудное молоко менее 6 мес., позднее введение прикорма (≥ 7 мес.), избыточная калорийность рациона, нарушение режима дня и недостаток сна, гиподинамия и ряд других предикторов у детей, безусловно, оказывают влияние на раннее возникновение ожирения. Имеются данные о роли нутритивного статуса родителей: ожирение у одного из родителей в 2–3 раза повышает риск ожирения у детей, при наличии ожирения у обоих родителей – до 15 раз. Детское ожирение приводит к развитию опорно-двигательных нарушений, депрессии, ночного апноэ, а также нарушению полового созревания и репродуктивной функции [16]. Рост ожирения как в возрастной группе 0–14 лет, так и среди подростков может быть следствием высокой частоты кесарева сечения (20–25%). Украинцев С.Е. с соавт. (2020) сообщают, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, возрастает риск формирования ожирения, СД 1 типа и др. патологий [17].

По мнению Церцвадзе Л.К. с соавт. (2020), ожирение среди детей и подростков – «исток» развития большинства эндокринных и сердечно-сосудистых патологий в зрелом возрасте. Активное выявление факторов риска среди детей, с учетом их возраста, позволяет осуществлять своевременную профилактику ожирения и его последствий [18].

В отношении СД 2 типа среди подростков в 2011–2021 гг. на территории РФ отмечена неблагоприятная

эпидемическая ситуация. По результатам нашего анализа наблюдается тренд к росту заболеваемости, со среднегодовым $T_{пр.}$ 6,27%. Среднемноголетний уровень заболеваемости СД 2 типа среди подростков составил $1,78 \pm 0,21$ на 100 тыс. контингента, при этом в большинстве ФО отмечена положительная тенденция. Среднемноголетний $T_{пр.}$ в СЗФО составил 15,58%, в СКФО – 14,26%, в ПФО – 9,83%, в СФО – 6,26%, в УФО – 2,32%, в ЮФО – 0,97% и ЦФО – 0,06%. В Северо-Западном ФО наблюдался максимальный среднемноголетний уровень заболеваемости СД 2 типа среди подростков ($3,16 \pm 0,92$ на 100 тыс.): ежегодно отмечены периодические подъемы и спады заболеваемости. Однако в 2021 г. произошел трехкратный рост заболеваемости СД 2 типа в этом округе (12,08 на 100 тыс.), по сравнению с 2020 г. (3,36 на 100 тыс.). В качестве эпидемически значимого субъекта СЗФО, необходимо выделить Ленинградскую область: среднемноголетняя заболеваемость составила $9,17 \pm 4,34$ на 100 тыс., что превышает уровень по округу – в 2,9 раз и по России – в 5,2 раза. В 2021 г. на территории Ленинградской области заболеваемость СД 2 типа среди подростков достигла максимума за анализируемый период, составив 79,06 на 100 тыс. (выше, чем по округу в 6,55 раза и по России – в 27,36 раз). Поступает все больше данных о взаимосвязи вируса SARS-CoV-2 и впервые возникшим диабетом среди детского населения. В систематическом обзоре, проведенном D.Souza D, et al. (2023), сообщалось об увеличении числа случаев СД 2 типа в течение первых 12 месяцев после начала пандемии

Original Articles

COVID-19. Рецептор вируса SARS-CoV-2 АПФ2 экспрессируется на β -клетках, нарушая регуляцию метаболизма глюкозы. Вирусное повреждение β -клеток ослабляет их компенсаторные механизмы, приводя к их истощению и формированию инсулинорезистентности [19]. Напомним, что СЗФО также лидировал по заболеваемости ожирением в возрастной группе 15–17 лет (среднепогодный уровень – 869,1 \pm 15,17 на 100 тыс. контингента). К региону с эпидемическим потенциалом в отношении роста СД 2 типа среди подростков следует отнести также Оренбургскую область (ПФО), в которой среднепогодный уровень составил 10,91 \pm 4,24 на 100 тыс. контингента. В 2018 г. в этом субъекте отмечен резкий подъем уровня заболеваемости (100,5 на 100 тыс. – превышение уровня ПФО в 10,8 раз). При этом в 2019 г. в Оренбургской области было отмечено

тридцатикратное снижение заболеваемости СД 2 типа до 3,3 на 100 тыс., в 2020–2021 гг. – до 1,59 на 100 тыс. контингента. По заболеваемости ожирением Оренбургская область в ПФО была абсолютным лидером (среднепогодный уровень – 1070,51 \pm 41,76 на 100 тыс.), при этом в 2018 г., параллельно с ростом СД 2 типа, наблюдался также рост заболеваемости ожирением (1561,9 на 100 тыс. – превышение уровня ПФО в 1,81 раза). Таким образом, в группе подростков был выявлен параллельный рост заболеваемости СД 2 типа и ожирением.

В РФ среднепогодный уровень заболеваемости СД 2 типа среди детей 0–14 лет составил 0,36 \pm 0,04 на 100 тыс., при оценке многолетней динамики, тенденции к росту или снижению не наблюдалось ($T_{\text{сн}} = -1,34\%$). Однако стоит отметить, что среди всех округов, в Сибирском ФО среднегодовой

Таблица 1.1. Среднепогодный показатель заболеваемости и коэффициенты корреляции между ожирением и СД 2 типа среди совокупного населения и взрослого населения (2020–2021 гг.)

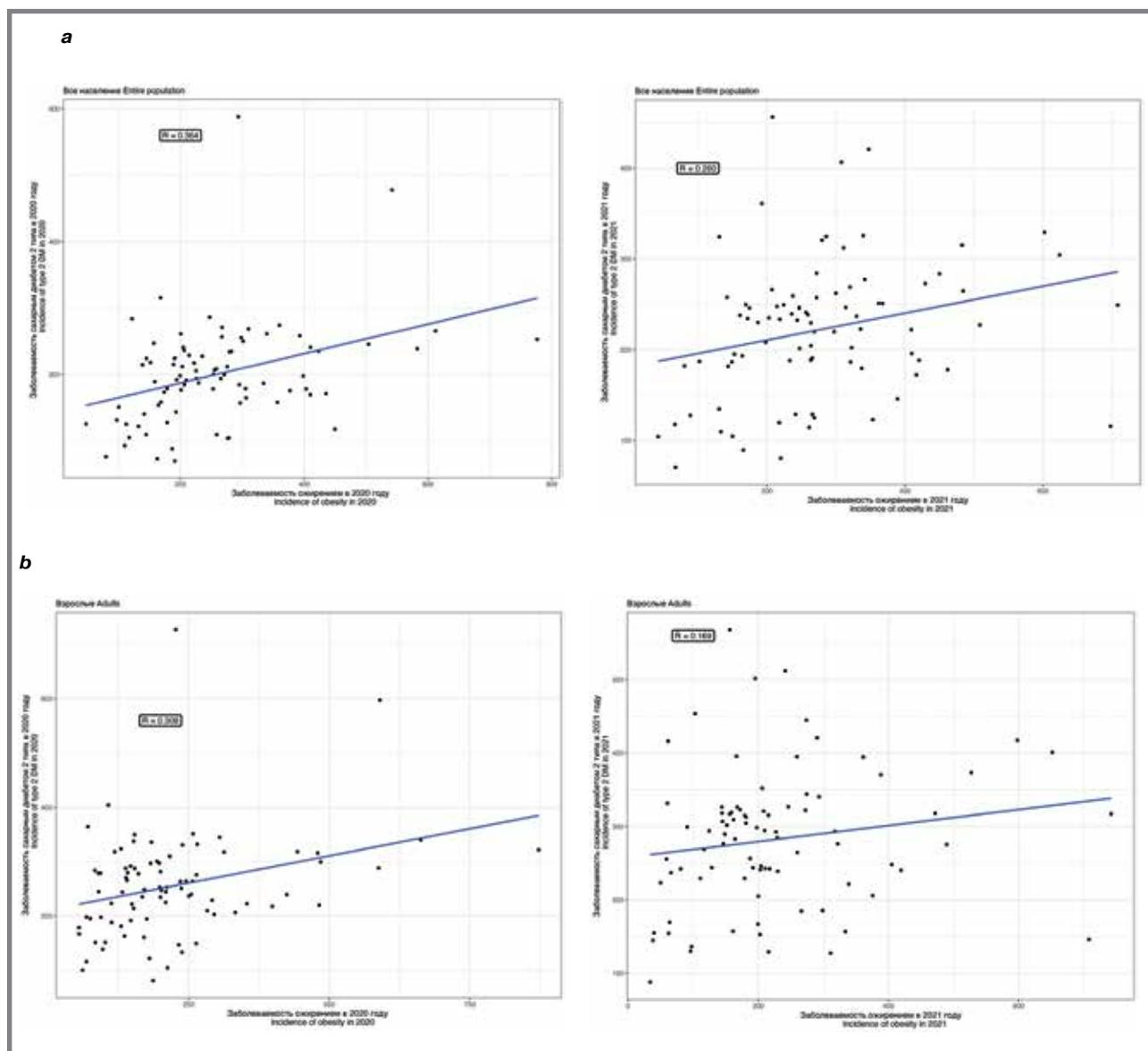
Table 1.1. The average long-term morbidity rate and correlation coefficients between obesity and type 2 DM among the total population and adult population (2020–2021)

Федеральные округа Federal districts	Совокупное население Total population			Взрослое население Adult population		
	Заболеваемость на 100 тыс. контингента Incidence per 100 thousand of the corresponding population		Коэф. корреляции (r) в 2020 и 2021 гг. Correlation coefficient (r) in 2020 and 2021	Заболеваемость на 100 тыс. контингента Incidence per 100 thousand of the corresponding population	Коэф. корреляции (r) в 2020 и 2021 гг. Correlation coefficient (r) in 2020 and 2021	ДИ 95%; p CI 95%; p-value
	Ожирение Obesity	СД 2 типа Type 2 DM				
ЦФО Central Federal District	188,58	217,13	0,3643 (2020) 0,2602 (2021)	146,23	261,67	95% ДИ 0,16–0,54; p=0,0006 (2020) 95% ДИ 0,05–0,45; p=0,016 (2021)
СЗФО North-Western Federal District	292,73	216,10		241,82	262,71	
ЮФО Southern Federal District	259,64	249,34		207,81	308,94	
СКФО North Caucasus Federal District	162,43	144,75		153,07	197,45	
ПФО Volga Federal District	264,09	240,01		219,94	298,67	
УФО Ural Federal District	277,63	246,81		242,18	313,56	
СФО Siberian Federal District	377,29	200,32		359,21	254,86	
ДФО Far Eastern Federal District	249,75	224,93		207,67	284,84	
РФ Russian Federation	253,61	220,47		214,40	274,22	

Таблица 1.2. Среднепопуляционный показатель заболеваемости и коэффициенты корреляции между ожирением и СД 2 типа среди пожилых, детей от 0 до 14 лет и подростков (2020–2021 гг.)
Table 1.2. The average long-term morbidity rate and correlation coefficients between obesity and type 2 DM among the elderly, children from 0 to 14 years old and teenagers from 15 to 17 years old (2020–2021)

Федеральные округа Federal districts	Пожилые The elderly			Дети от 0 до 14 лет Children from 0 to 14 years old			Подростки от 15 до 17 лет Teenagers from 15 to 17 years old		
	Заболеваемость на 100 тыс. контингента Incidence per 100 thousand of the corresponding population	Кэф. корреляции (r) в 2020 и 2021 гг. Correlation coefficient (r) in 2020 and 2021	ДИ 95%; p CI 95%; p-value	Заболеваемость на 100 тыс. контингента Incidence per 100 thousand of the corresponding population	Кэф. корреляции (r) в 2020 и 2021 гг. Correlation coefficient (r) in 2020 and 2021	ДИ 95%; p CI 95%; p-value	Заболеваемость на 100 тыс. контингента Incidence per 100 thousand of the corresponding population	Кэф. корреляции (r) в 2020 и 2021 гг. Correlation coefficient (r) in 2020 and 2021	ДИ 95%; p CI 95%; p-value
ЦФО Central Federal District	160,77	466,04		354,77	0,37		667,32	1,54	
СЗФО North-Western Federal District	292,56	489,85		476,86	0,63		869,10	3,16	
ЮФО Southern Federal District	244,73	552,47		415,04	0,38		866,43	1,13	
СКФО North Caucasus Federal District	212,63	388,49	0,1307 (2020); 0,0979 (2021)	153,65	0,24	95% ДИ [0,08–0,33]; p = 0,233 (2020)	388,79	1,22	95% ДИ [0,08–0,33]; p = 0,2316 (2020)
	253,27	571,44							
УФО Ural Federal District	227,57	591,11		367,75	0,40		705,75	2,62	
СФО Siberian Federal District	440,90	515,86		401,85	0,27		724,90	1,46	
ДФО Far Eastern Federal District	229,50	566,22		368,82	0,41		659,26	2,44	–0,0314 (2020); 0,0016 (2021)
	247,15	517,56	370,99						

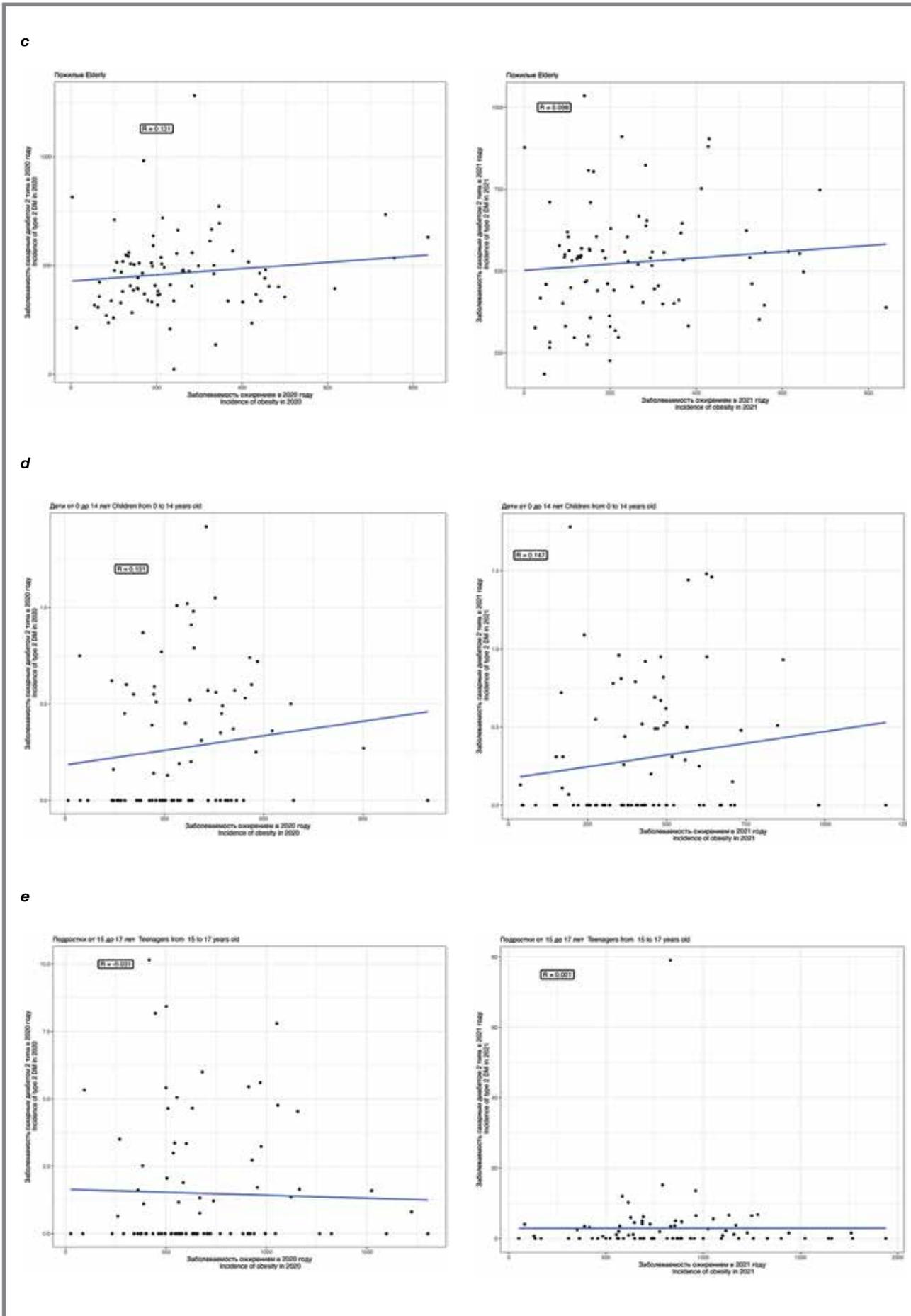
Рисунок 7. Корреляционные взаимосвязи между ожирением и СД 2 типа в РФ среди различных групп населения в 2020–2021 гг. (a – все население в 2020 и 2021 гг.; b – взрослые в 2020 г. и 2021 г.; c – пожилые в 2020 и 2021 гг.; d – дети от 0 до 14 лет в 2020 и 2021 гг.; e – подростки от 15 до 17 лет в 2020 и 2021 гг.)
Figure 7. Correlations between obesity and type 2 DM in the Russian Federation among various population groups in 2020–2021 (a – the entire population in 2020 and 2021; b – the adults in 2020 and 2021; c – the elderly in 2020 and 2021; d – the children from 0 to 14 years old in 2020 and 2021; e – teenagers from 15 to 17 years old in 2020 and 2021)



Т_{пр.} составил 7,51%. Наиболее высокая среднемноголетняя заболеваемость СД 2 типа была отмечена в Северо-Западном ФО ($0,63 \pm 0,18$ на 100 тыс.). Среди субъектов СЗФО, лидирующую позицию заняла Калининградская область (среднемноголетний уровень – $1,25 \pm 0,89$ на 100 тыс.): рост заболеваемости отмечен в 2011 г. (2,2 на 100 тыс.) и в 2014 г. (1,9 на 100 тыс.). В 2019 г. в Калининградской области заболеваемость СД 2 типа составила 7,11 на 100 тыс., что превышает среднемноголетний уровень по этому субъекту РФ в 5,69 раз. Также следует обратить внимание на Дальневосточный ФО (среднемноголетний уровень заболеваемости – $0,41 \pm 0,17$ на 100 тыс.), в котором в качестве субъектов с эпидемическим потенциалом к развитию СД 2 типа среди детей от

0 до 14 лет следует выделить Чукотский АО ($2,33 \pm 4,72$ на 100 тыс.) и Магаданскую область ($1,66 \pm 2,58$ на 100 тыс.). За анализируемый период в Чукотском АО был отмечен наиболее высокий уровень заболеваемости СД 2 типа среди детей 0–14 лет среди субъектов РФ. В 2011 г. заболеваемость в Чукотском АО составила 9,4 на 100 тыс., в 2014–2015 гг. – 9,3 на 100 тыс., при этом в остальные годы заболеваемость в рассматриваемой возрастной группе не регистрировалась. В Магаданской области отмечен рост заболеваемости в 2011 г. (8,1 на 100 тыс.), затем в 2012 г. наблюдалось снижение до 4,0 на 100 тыс., в 2013–2014 гг. – до 3,9 на 100 тыс. контингента. После 2014 г. заболеваемость СД 2 типа в этом субъекте не регистрировалась.

Рисунок 7. Продолжение
Figure 7. Continuation



Original Articles

По данным Valaiyapathi B, et al. (2020), рост распространенности СД 2 типа среди детей связан с параллельным ростом ожирения [20]. Tanamas SK, et al. (2018) сообщают, что диабет у родителей является фактором риска развития СД 2 типа у детей [21]. Прогрессирование СД 2 типа у детей происходит более быстрыми темпами, чем в других возрастных группах, приводя к развитию сопутствующих патологий в раннем возрасте, что подтверждает необходимость выявления заболевания на этапе предиабета. Раннее начало СД 2 типа у детей способствует стремительному развитию микро- и макрососудистых нарушений. Патологические микрососудистые изменения присутствуют даже при своевременной постановке диагноза, что предполагает более раннее формирование клинических осложнений, в отличие от детей с СД 1 типа.

Распространенность СД 2 типа выше среди лиц в возрасте от 10 до 19 лет, что соответствует гормональной динамике периода полового созревания. В период полового созревания наблюдается всплеск гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), способствующих инсулинорезистентности. Гиперсекреция гормона роста и IGF-1 сопровождается усилением липолиза с увеличением выработки свободных жирных кислот. У лиц с ожирением наблюдается резистентность адипоцитов к действию инсулина и функциональное нарушение накопления липидов в адипоцитах, что приводит к системному воспалению и повышенному накоплению липидов в β -клетках, печени и скелетных мышцах. Повышенный уровень свободных жирных кислот нарушает пути передачи сигналов инсулина и способствует резистентности скелетных мышц к инсулину [20]. Митохондриальная дисфункция, согласно данным Sivitz WI, et al. (2010), также является фактором развития инсулинорезистентности, возникающей вследствие неспособности митохондрий эффективно окислять жирные кислоты в печени и скелетных мышцах [22]. Инсулинорезистентность, вызванная избыточной выработкой гормона роста, может иметь временный характер до окончания полового созревания. У девочек вероятность развития СД 2 типа выше, чем у мальчиков. Гиперстимуляция эстрогеном рецепторов инсулина на β -клетках приводит к избыточной передаче сигналов инсулина, усилению инсулинорезистентности и истощению β -клеток. У детей с ожирением и развивающимся СД 2 типа в период полового созревания ухудшается контроль диабета, что обусловлено прогрессирующим увеличением массы тела и повышением степени ожирения, а также формированием стойкой инсулинорезистентности в постпубертатный период [20].

В литературных обзорах Киселевой А.В. с соавт. (2021), Tirthani E. et al. (2024), Chen Y.K. et al. (2023) обсуждается роль генетических факторов в развитии ожирения и СД 2 типа [23–25]. Киселева А.В. с соавт. (2021) сообщают, что мутации в генах *LEP*,

LEPR, *FTO*, *POMC*, *ADCY3*, *ADIPOQ*, *ALMS1*, *ARL6*, *BBS1*, *BBS10*, *BBS12*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS6*, *BBS7*, *BBS9*, *BDNF*, *CEP19*, *CEP290*, *GNAS*, *GPC3*, *INSIG2*, *KSR2*, *LZTFL1*, *MC4R*, *MKKS*, *MKS1*, *NEGR1*, *NTRK2*, *OFD1*, *PCSK1*, *PHF6*, *PRKAR1A*, *RAB23*, *RAI1*, *SDCCAG8*, *SH2B1*, *SIM1*, *TBX3*, *TMEM18*, *TRIM32*, *TTC8*, *VPS13B*, *WDPCP*, *WNT10B* ассоциированы с моногенным и синдромальным ожирением [23]. Известно, что у 60% наследственная предрасположенность к ожирению имеет полигенную основу с развитием мутаций в генах *CYP27A1*, *TFAP2B*, *PARK2*, *IFNGR1*, *UCP2*, *UCP3*, *ADRB1-3* и *SLC6A14* [24]. По данным Chen YK, et al. (2023), варианты генов *FTO* и *PPARG* отвечают за распределение жировой ткани. Мутации в гене *FTO* ассоциированы с повышенным индексом массы тела и ожирением. При этом варианты в гене *PPARG* связаны с увеличением висцеральной жировой ткани, резистентностью к инсулину и развитием СД 2 типа [25]. В исследованиях полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявлено более 65 генетических вариантов, повышающих риск развития СД 2 типа. К генетическим локусам, ассоциированным с риском СД 2 типа (независимо от клинических факторов риска), помимо *PPARG* и *FTO*, следует также отнести *TCF7L2*, *KCNJ11*, *NOTCH2*, *IGFBP2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKN2A*, *CDKAL1*, *JAZF1*, *WFS1*, *VEGFA*, *THADA*, *ADAMTS9*, *TSPAN8* и др. [20]. Становится очевидна взаимосвязь наследственных механизмов, лежащих в основе возникновения ожирения и СД 2 типа, при этом выявление генетических детерминант в раннем возрасте позволяет своевременно проводить профилактику в группах высокого генетического риска.

В рамках исследования для обнаружения и измерения ассоциации между ожирением и СД 2 типа в изучаемых возрастных группах был проведен корреляционный анализ (таб. 1.1 и таб. 1.2). Корреляция была рассчитана отдельно для 2020 г. и 2021 г., автокорреляции в оценках в рамках одного года отсутствуют. Коэффициент корреляции рассчитывали по методу Пирсона. При анализе ассоциации между изучаемыми параметрами установлена положительная статистически значимая корреляция между ожирением и СД 2 типа среди совокупного населения Российской Федерации. На рисунке 7 представлены корреляционные взаимосвязи в анализируемых возрастных группах.

В 2020 г. среди всего населения РФ выявлен слабый уровень взаимосвязи между ожирением и СД 2 типа ($r = 0,364$; 95% ДИ [0,16–0,54]; $p = 0,0006$), в 2021 г. установлена очень слабая ассоциация ($r = 0,260$; 95% ДИ [0,05–0,45]; $p = 0,016$). Среди взрослого населения в 2020 г. был получен положительный статистически значимый слабый уровень корреляционной зависимости между рассматриваемыми параметрами ($r = 0,308$; 95% ДИ [0,1–0,49]; $p = 0,004$). При этом в 2021 г. среди взрослых статистически значимой корреляционной

взаимосвязи не обнаружено ($p = 0,123$). Среди пожилого населения, детей от 0 до 14 лет и подростков в 2020–2021 гг. статистически значимых корреляционных ассоциаций также не установлено ($p > 0,05$). Обнаруженные корреляционные взаимосвязи между ожирением и СД 2 типа среди совокупного населения могут свидетельствовать о наличии ассоциации между этими эндокринопатиями и подтверждают общность патогенетических механизмов, лежащих в основе их развития.

Заключение

Результаты исследования указывают на рост заболеваемости как ожирением, так и СД 2 типа в анализируемых возрастных группах.

Полученная в ходе ретроспективного анализа довольно широкая вариабельность заболеваемости

ожирением и СД 2 типа по ФО и субъектам среди взрослых и пожилых может быть следствием влияния различных факторов риска, активного выявления эндокринопатий в группах риска, а также отражать качество ведения регистра по СД 2 типа, географические и этнические особенности регионов, социально-экономические показатели отдельных субъектов.

В РФ заболеваемость детским ожирением неуклонно растет как среди детей от 0 до 14 лет, так и среди подростков. Вместе с ростом ожирения среди подростков наблюдается рост заболеваемости СД 2 типа.

В результате корреляционного анализа установлена статистически значимая положительная взаимосвязь между ожирением и СД 2 типа среди совокупного населения РФ.

Литература

1. Елиашевич С. О., Драпкина О. М. Возможности питания в коррекции массы тела при сахарном диабете 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22. № 6. С. 3607.
2. Ruze R., Liu T., Zou X., et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. Vol. 21, N 14. P. 1161521.
3. Стафеев Ю. С., Юдаева А. Д., Мичурина С. С. и др. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: перспективы иммунорегуляции как потенциального инструмента терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2023. Т. 26. № 2. С. 192–202.
4. Лавренова Е. А., Драпкина О. М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020. Т. 17. № 1. С. 48–55.
5. Климонтов В. В., Тянь Н. В., Фазулина О. Н. и др. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 4. С. 295–302.
6. Галстян Г. Р., Шестакова Е. А., Скляник И. А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 4. С. 270–278.
7. Pavlidou E., Papadopoulou S.K., Fasoulas A., et al. Diabesity and Dietary Interventions: Evaluating the Impact of Mediterranean Diet and Other Types of Diets on Obesity and Type 2 Diabetes Management. *Nutrients*. 2023. Vol. 16, N 1. P. 34.
8. O'Hearn M., Lara-Castor L., Cudhea F., et al. Global Dietary Database. Incident type 2 diabetes attributable to suboptimal diet in 184 countries. *Nat Med*. 2023. Vol. 29. N4. P. 982–995.
9. World Obesity Federation [Internet]. World Obesity Atlas 2023. Доступно на: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>. Ссылка активна на 16 апреля 2024.
10. World Obesity Federation [Internet]. Global Obesity Observatory. Obesity Atlas 2022. Доступно на: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=15>. Ссылка активна на 16 апреля 2024.
11. Алфёрова В. И., Мустафина С. В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022. Т. 19. № 1. С. 96–105.
12. Basiri R., Seidu B., Rudich M. Exploring the Interrelationships between Diabetes, Nutrition, Anxiety, and Depression: Implications for Treatment and Prevention Strategies. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 19. P. 4226.
13. Rosengren A., Dikaoui P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023. Vol. 66, N 3. P. 425–437.
14. Lee H., Moyo G.T., Theophilus R.J., et al. Association of Dietary Changes with Risk Factors of Type 2 Diabetes among Older Adults in Sharpeville, South Africa, from 2004 to 2014. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 22. P. 4751.
15. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
16. Чубаров Т. В., Бессонова А. В., Жданова О. А. и др. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства. *Ожирение и метаболизм*. 2021. Т. 18. № 2. С. 163–166.
17. Украинцев С. Е., Захарова И. Н., Заплатников А. Л., и др. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8. № 2. С. 28–38.
18. Церцвадзе Л. К., Авдеева М. В., Щеглова Л. В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2020. Т. 17. № 3. С. 257–268.
19. D'Souza D., Empringham J., Pechlivanoglou P., et al. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023. Vol. 6, N 6. P. e2321281.
20. Valiyapathi B., Gower B., Ashraf A.P. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev*. 2020. Vol. 16, N 3. P. 220–229. doi: 10.2174/1573399814666180608074510. PMID: 29879890; PMCID: PMC7516333.
21. Tanamas S.K., Reddy S.P., Chambers M.A., et al. Effect of severe obesity in childhood and adolescence on risk of type 2 diabetes in youth and early adulthood in an American Indian population. *Pediatr Diabetes*. 2018. Vol. 19, N 4. P. 622–629.
22. Sivitz W.I., Yorek M.A. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010. Vol. 12, N 4. P. 537–77.
23. Киселева А. В., Мешков А. Н., Ершова А. И., и др. Генетика ожирения: современное состояние проблемы. *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24. № 12. С. 89–96.
24. Tirhani E., Said M.S., Rehman A. Genetics and Obesity. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.
25. Chen Y.K., Liu T.T., Teia F.K.F., et al. Exploring the underlying mechanisms of obesity and diabetes and the potential of Traditional Chinese Medicine: an overview of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. Vol. 1, N 14. P. 1218880.

References

1. Eliashevich SO, Drapkina OM. Potential of nutrition in body weight improvement in type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3607 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3607>
2. Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;21(14):1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521
3. Stafeev IS, Yudaeva AD, Michurina SS, et al. The interactions between inflammation and insulin resistance: prospects of immunoregulation as a potential approach for the type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):192–202 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12982>
4. Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet9759>

Original Articles

5. Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, et al. *Clinical and metabolic factors associated with chronic low-grade inflammation in type 2 diabetic patients. Diabetes mellitus.* 2016;19(4):295–302. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM7928>
6. Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. *Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? Diabetes mellitus.* 2017;20(4):270–278. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM8726>
7. Pavlidou E, Papadopoulou SK, Fasoulas A, et al. *Diabesity and Dietary Interventions: Evaluating the Impact of Mediterranean Diet and Other Types of Diets on Obesity and Type 2 Diabetes Management. Nutrients.* 2023;16(1):34. doi: 10.3390/nu16010034
8. O'Hearn M, Lara-Castor L, Cudhea F, et al. *Global Dietary Database. Incident type 2 diabetes attributable to suboptimal diet in 184 countries. Nat Med.* 2023; 29(4):982–995. doi: 10.1038/s41591-023-02278-8
9. *World Obesity Federation [Internet]. World Obesity Atlas 2023. Available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>. Accessed: 16 April 2024.*
10. *World Obesity Federation [Internet]. Global Obesity Observatory. Obesity Atlas 2022. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=15>. Accessed: 16 April 2024.*
11. Alferova VI, Mustafina SV. *The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). Obesity and metabolism.* 2022;19(1):96–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12809>
12. Basiri R, Seidu B, Rudich M. *Exploring the Interrelationships between Diabetes, Nutrition, Anxiety, and Depression: Implications for Treatment and Prevention Strategies. Nutrients.* 2023;15(19):4226. doi: 10.3390/nu15194226
13. Rosengren A, Dikaio P. *Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. Diabetologia.* 2023;66(3):425–437. doi: 10.1007/s00125-022-05857-5
14. Lee H, Moyo GT, Theophilus RJ, et al. *Association of Dietary Changes with Risk Factors of Type 2 Diabetes among Older Adults in Sharpeville, South Africa, from 2004 to 2014. Nutrients.* 2023;15(22):4751. doi: 10.3390/nu15224751
15. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. *The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
16. Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA, et al. *Risk Factors for Obesity Development in Different Periods of Childhood. Obesity and metabolism.* 2021;18(2):163–168. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12756>
17. Ukraintsev SE, Zakharaova IN, Platnikov AL, et al. *Infant, born by cesarean section: possible health risks and opportunities to mitigate them. Neonatology: news, opinions, training.* 2020;8(2):28–38. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28-38
18. Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Scheglova LV, et al. *Markers of endothelial dysfunction in adolescent and young patients with hypothalamic syndrome. Obesity and metabolism.* 2020;17(3):257–268. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12354>
19. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, et al. *Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open.* 2023;6(6):e2321281. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21281
20. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. *Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):220–229. doi: 10.2174/1573399814666180608074510
21. Tanamas SK, Reddy SP, Chambers MA, et al. *Effect of severe obesity in childhood and adolescence on risk of type 2 diabetes in youth and early adulthood in an American Indian population. Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):622–629. doi: 10.1111/pedi.12627
22. Sivitz WI, Yorek MA. *Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal.* 2010;12(4):537–77. doi: 10.1089/ars.2009.2531
23. Kiseleva AV, Meshkov AN, Ershova AI, et al. *Obesity genetics: current state of the problem. Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(12):89–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20212412189>
24. Tirthani E, Said MS, Rehman A. *Genetics and Obesity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573068/>*
25. Chen YK, Liu TT, Teia KFK, et al. *Exploring the underlying mechanisms of obesity and diabetes and the potential of Traditional Chinese Medicine: an overview of the literature. Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;1(14):1218880. doi: 10.3389/fendo.2023.1218880

Об авторах

- **Юлия Сергеевна Сытая** – ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2412-5329>.
- **Алла Яковлевна Миндлина** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (916) 935-38-51, mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.

Поступила: 16.04.2024. Принята к печати: 04.06.2024.

Received: 16.04.2024. Accepted: 04.06.2024.

About the Authors

- **Yulia S. Sytaya** – resident at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov University. +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2412-5329>.
- **Alla Ya. Mindlina** – Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Epidemiology and Evidence-based medicine, Sechenov University. +7 (916) 935-38-51, mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-87-95>

Многолетний ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае в 2001–2023 гг.

Т. В. Сафьянова*, Е. А. Рехтина, А. С. Силкин

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава
России

Резюме

Актуальность. Актуальность проблемы ротавирусной инфекции в первую очередь обусловлена устойчивым сохранением лидирующих мест в структуре детской заболеваемости. Несмотря на существующие меры профилактики, заболеваемость ротавирусной инфекцией на протяжении последних 10 лет неуклонно растет. Охват вакцинацией на территории нашей страны за последние годы не превышает 10–12% целевой когорты, что в целом не может оказать значимого влияния на уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией и требует особого внимания. **Цель.** Оценить эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае в 2001–2023 гг. **Материалы и методы.** Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекции населения Алтайского края проведен на основе данных статистических отчетных форм № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Алтайском крае в 2001–2023 гг. **Результаты.** Отмечены: увеличение доли ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций; тенденция к росту заболеваемости в Алтайском крае; средний многолетний показатель заболеваемости среди детей 0–17 лет превышал таковой среди взрослых в 67 раз; в структуре заболевших основную долю составляли дети 1–2 лет; наибольший вклад в формирование заболеваемости внесли неорганизованные дети (75%); вакцинация не оказала влияния на заболеваемость, так как охват населения Алтайского края прививками не превышает 0,1%. **Вывод.** Обоснована необходимость постоянного наблюдения за ротавирусной инфекцией и совершенствования профилактических мероприятий, в том числе вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, ретроспективный анализ, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сафьянова Т. В., Рехтина Е. А., Силкин А. С. Многолетний ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае в 2001–2023 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):87-95. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-87-95>

A Long-term Retrospective Epidemiological Analysis of the Incidence of Rotavirus Infection in the Altai Krai for 2001–2023

TV Safyanova*, EA Rekhina, AS Silkin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

Relevance. The urgency of the problem of rotavirus infection, primarily among children, is due to the steady preservation of leading places in the structure of childhood morbidity. Despite the existing preventive measures, the incidence of rotavirus infection has been steadily increasing over the past 10 years. Vaccination coverage in our country in recent years has not exceeded 10–12% of the target cohort, which in general cannot have a significant impact on the incidence of rotavirus infection and requires special attention.

Aim. To assess the epidemiologic situation on the incidence of rotavirus infection in Altai Krai in 2001–2023. **Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis of the incidence of rotavirus infection in the Altai Krai was carried out using data from statistical reporting forms No. 2 of the Federal State Statistical Observation «Information on infectious and parasitic diseases» in the Altai Krai in 2001–2023. **Results.** A long-term retrospective epidemiological analysis of rotavirus infection incidence was carried out. It was noted: an increase in the share of rotavirus infection in the structure of acute intestinal infections; a tendency

* Для переписки: Сафьянова Татьяна Викторовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; +7 (3852) 566-924. tv safyanova@yandex.ru. ©Сафьянова Т. В. и др.

** For correspondence: Safyanova Tatyana V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Virology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (3852) 566-924. tv safyanova@yandex.ru. ©Safyanova TV, et al.

for an increase in morbidity rates in the Altai Krai; the average long-term morbidity rate among children 0–17 years old exceeded that among adults by 67 times; in the structure of cases, the main proportion was children 1–2 years old; the greatest contribution to the formation of morbidity was made by unorganized children (75%) vaccination had no effect on morbidity, since vaccine coverage of Altai Krai population does not exceed 0.1%. **Conclusion.** The reasons for close monitoring of rotavirus infection and improvement of preventive measures, including vaccine prophylaxis, are substantiated.

Key words: rotavirus infection, retrospective analysis, vaccination
No conflict of interest to declare.

For citation: Safyanova TV, Rekhtina EA, Silkin AS. A Long-term Retrospective Epidemiological Analysis of the Incidence of Rotavirus Infection in the Altai Krai in 2001–2023. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):87-95 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-4-87-95>

Введение

Актуальность проблемы ротавирусной инфекции в первую очередь обусловлена устойчивым сохранением лидирующих мест в структуре детской заболеваемости [1,2]. Ротавирусная инфекция играет ведущую роль в развитии тяжелых форм острого гастроэнтерита у детей первых пяти лет жизни [2–4]. Несмотря на существующие меры профилактики, заболеваемость ротавирусной инфекцией на протяжении последних 10 лет неуклонно растет, занимает около половины случаев острых кишечных инфекций установленной этиологии [5,6]. Очевидно, что одной из причин такой динамики является улучшение качества лабораторной диагностики острых кишечных инфекций [7–9].

Еще одной важной проблемой является заболеваемость нозокомиальными формами ротавирусной инфекции [10,11]. В Российской Федерации, к сожалению, отсутствуют такие данные официальной статистики. Однако данные, представленные в отечественной и зарубежной литературе, свидетельствуют, что большое количество детей заболевают в амбулаторных или стационарных условиях [1,10,12].

Ротавирусная инфекция в Российской Федерации является одним из ведущих экономически затратных инфекционных заболеваний [13].

ВОЗ с 2009 г. рекомендует всем странам включение вакцинации против ротавирусной инфекции в национальные программы иммунизации [14]. В Российской Федерации вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции реализуется с 2014 г. в рамках Национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям [1,10]. Охват вакцинацией на территории нашей страны за последние годы не превышает 10–12% целевой когорты [10,11], что в целом не может оказать значимого влияния на заболеваемость. Очевидно, что высокая заболеваемость ротавирусной инфекцией детей, как наиболее уязвимых, без должного охвата вакцинацией не может быть снижена.

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае в 2001–2023 гг.

Материалы и методы

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае проведен по данным статистических отчетных форм № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Алтайском крае в 2001–2023 гг.

Рассчитаны интенсивные и экстенсивные показатели, средняя арифметическая (\bar{X}) и стандартная ошибка средней (m). Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel. Расчет достоверности различий производился по t -критерию Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

За изучаемый период в Алтайском крае отмечено увеличение количества заболевших ротавирусной инфекцией в структуре острых кишечных инфекций установленной этиологии. Доля ротавирусной инфекции в среднем составляла 33,3%, что подтверждается данными отечественных авторов [10] (рис. 1).

С 2001 г. по 2023 г. отмечен рост заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае в 14,5 раза ($c 2,3 \pm 0,03^\circ/0000$ в 2001 г. до $33,4 \pm 0,13^\circ/0000$ в 2023 г., $p = 0,03$) (рис. 2). Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией имела циклический характер, наблюдались эпидемические подъемы с достаточно большой амплитудой, длительность которых, как правило, составляла 8 лет.

Максимальная заболеваемость отмечена в 2010 г. и 2015 г. – $71,6 \pm 0,53^\circ/0000$ и $73,2 \pm 0,55^\circ/0000$ соответственно. Средний многолетний показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией составил $33,8 \pm 0,43^\circ/0000$, средний темп прироста заболеваемости – 2,4 % в год.

Заболеваемость детей 0–17 лет (в среднем 93,4%) превышала заболеваемость взрослых (в среднем 6,6%) в 14 раз ($p = 0,02$) (рис. 3).

«Детский» характер заболеваемости обусловлен реализацией фекально-орального механизма передачи и частотой контактов в детских коллективах,

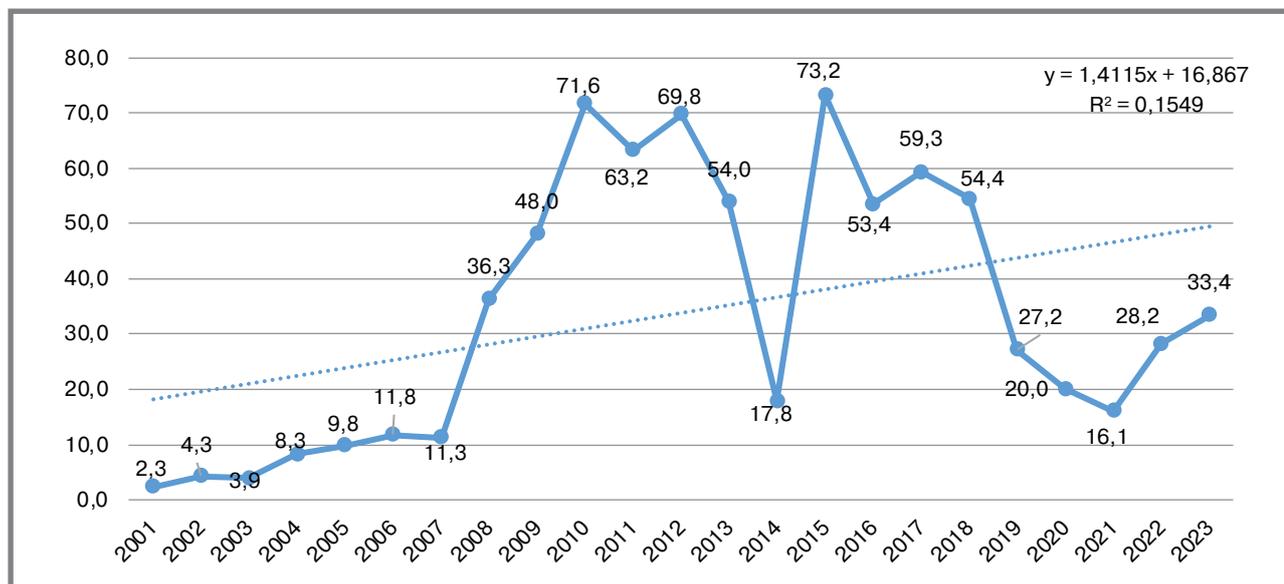
Рисунок 1. Доля ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций в Алтайском крае в 2001–2023 гг. (в %)

Figure 1. The share of rotavirus infection in the structure of acute intestinal infections in the Altai Krai in 2001–2023 (in %)



Рисунок 2. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае за 2001–2023 гг. с линией тренда (на 100 тыс. населения)

Figure 2. Dynamics of the incidence of rotavirus infection in the Altai Krai for 2001–2023 with a trend line (per 100 thousand population)



а также отсутствием естественного постинфекционного иммунитета.

За последние пятнадцать лет отмечен рост заболеваемости среди детского населения в 14 раз (с $9,7 \pm 0,01^\circ/0000$ в 2001 г. до $137,4 \pm 1,14^\circ/0000$ в 2023 г., $p = 0,02$), средний темп прироста составил 2,2% в год (рис. 4).

Средний многолетний показатель заболеваемости среди детей 0–17 лет составил $161,2 \pm 1,3^\circ/0000$, что выше в 67 раз, чем среди взрослых ($2,4 \pm 0,01^\circ/0000$, $p = 0,0234$). Пик заболеваемости

детей 0–17 лет отмечен в 2010 г. и 2012 г. ($364,0 \pm 1,3^\circ/0000$ и $359,8 \pm 0,6^\circ/0000$ соответственно), а взрослых – в 2015 г. ($6,9 \pm 0,3^\circ/0000$).

В течение изучаемого периода отмечалась тенденция к росту заболеваемости ротавирусной инфекции среди детей: в возрасте до 1 года – в 2,5 раза (с $59,6 \pm 0,01^\circ/0000$ в 2001 г. до $139,9 \pm 3,5^\circ/0000$ в 2023 г., $p = 0,017$); 1–2 лет – в 13 раз (с $29,8 \pm 0,49^\circ/0000$ в 2001 г. до $392,4 \pm 2,1^\circ/0000$ в 2023 г., $p = 0,02$); 3–6 лет – в 55 раз (с $3,9 \pm 0,03^\circ/0000$ в 2001 г. до $214,6 \pm$

Рисунок 3. Возрастная структура заболевших ротавирусной инфекцией в Алтайском крае за 2001–2023 гг. (в %)
Figure 3. The age structure of patients with rotavirus infection in the Altai Krai in 2001–2023 (in %)

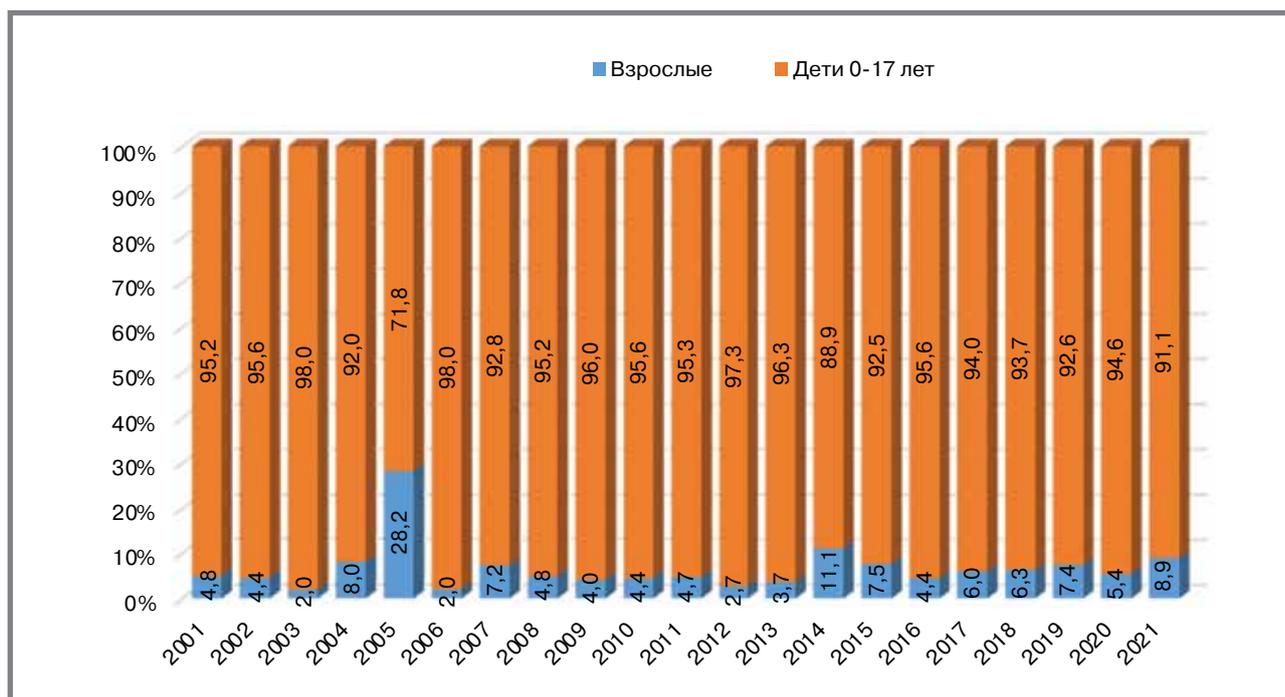
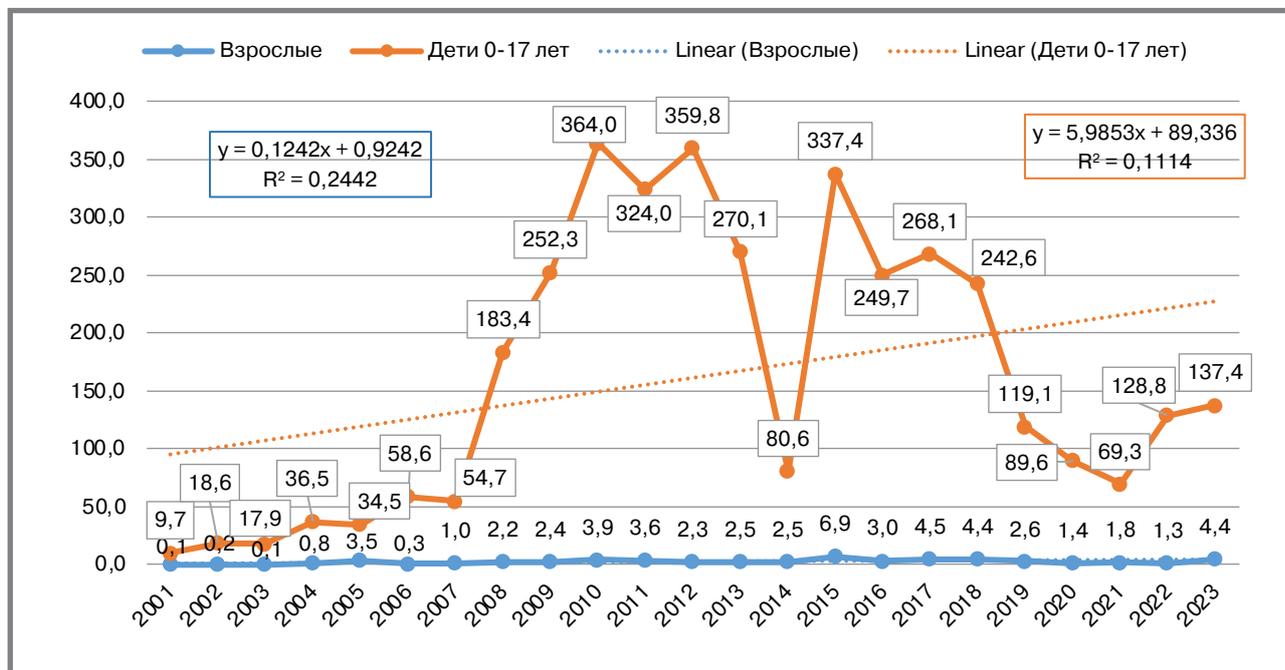


Рисунок 4. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией детей 0-17 лет и взрослых в Алтайском крае за 2001–2023 гг. с линиями тренда (на 100 тыс. населения)
Figure 4. Dynamics of the incidence of rotavirus infection in children 0-17 years old and adults in the Altai Krai in 2001–2023 with trend lines (per 100 thousand population)



2,5°/0000 в 2023 г., $p = 0,06$); 7–14 лет – в 18 раз (с $3,0 \pm 0,02^\circ/0000$ в 2001 г. до $55,9 \pm 0,55^\circ/0000$ в 2023 г., $p = 0,034$) (рис. 5), что говорит о наибольшем вовлечении в эпидемический процесс детей младшего возраста.

Средний многолетний показатель заболеваемости детей до 1 года и детей 1–2 лет ($458,6 \pm 0,33^\circ/0000$ и $451,6 \pm 2,4^\circ/0000$ соответственно)

был выше, чем у детей 3–6 лет в 3,5 раза ($130,3 \pm 0,48^\circ/0000$, $p = 0,024$); 7–14 лет – в 15,7 раза ($29,2 \pm 0,32^\circ/0000$, $p = 0,31$); 15–17 лет – в 51,5 раза ($8,9 \pm 0,6^\circ/0000$, $p = 0,0328$).

В структуре заболевших ротавирусной инфекцией основную долю составляли дети 1–2 лет в среднем 44,4%, дети до 1 года – 24,3%, дети 3–6 лет – 22,4%, дети 7–14 лет – 8,0% (рис. 6).

Рисунок 5. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией детей до 17 лет по возрастным группам в Алтайском крае за 2001–2023 гг. (на 100 тыс. населения)
Figure 5. Dynamics of the incidence of rotavirus infection in children under 17 years of age by age group in the Altai Krai in 2001–2023 (per 100 thousand population)

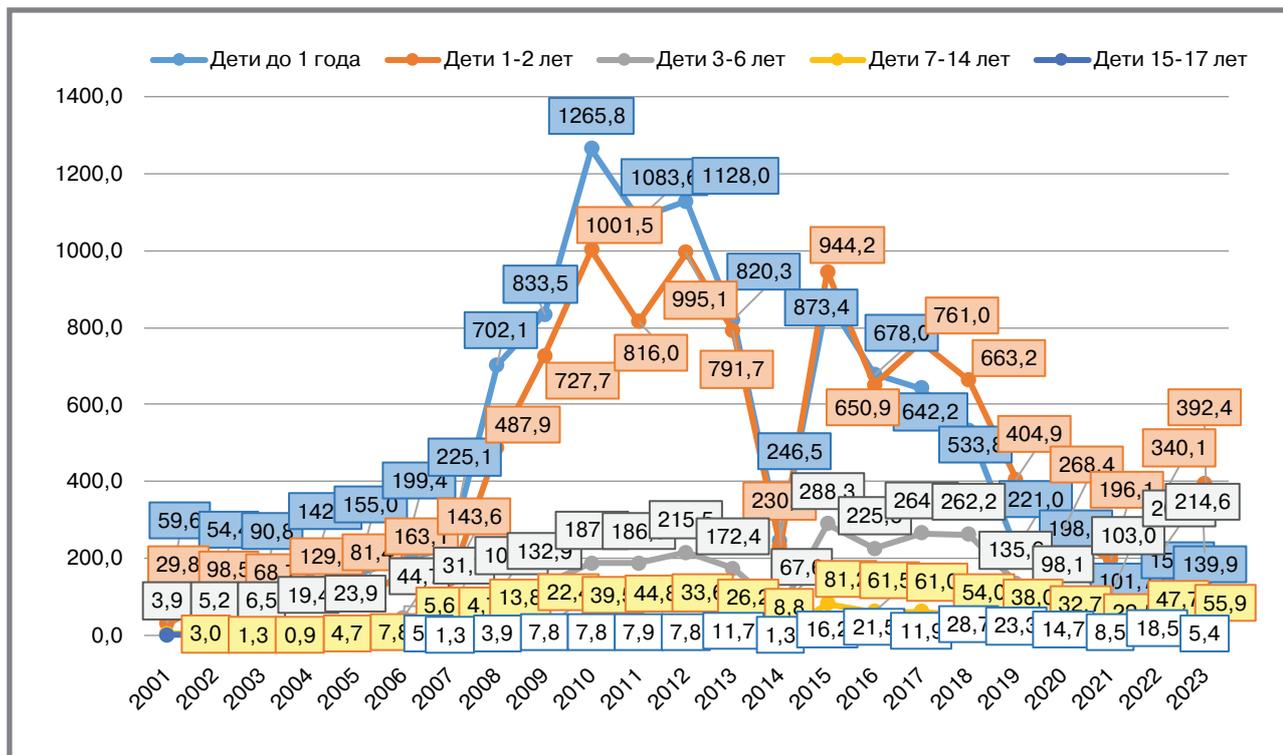
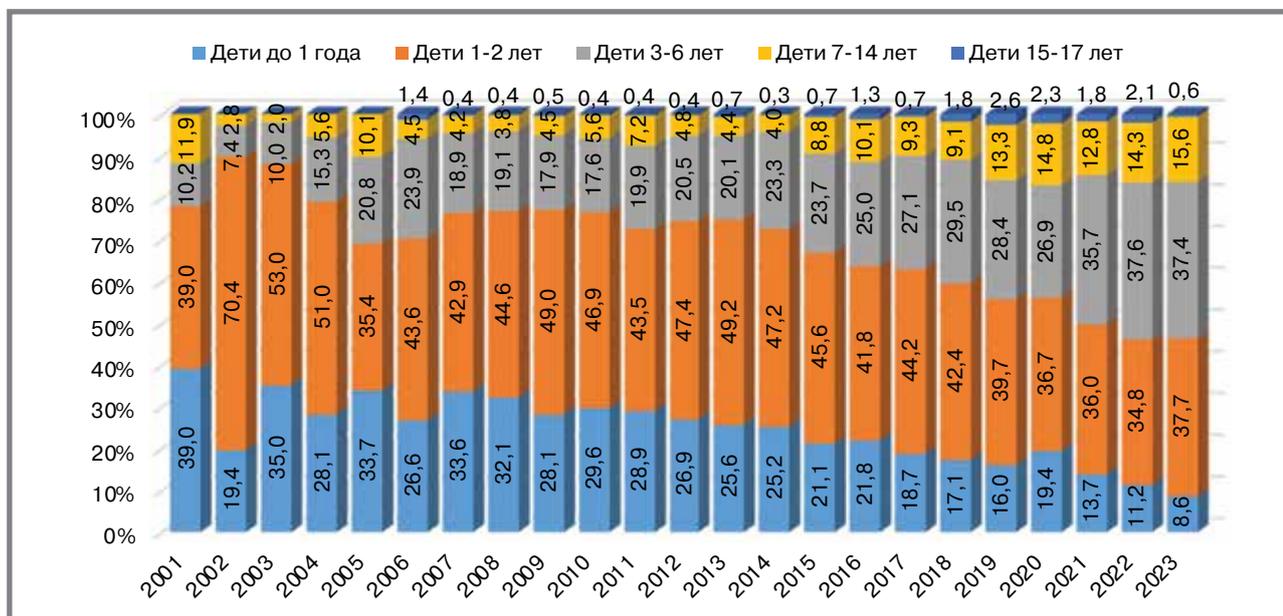


Рисунок 6. Структура заболевших ротавирусной инфекцией детей до 17 лет по возрастным группам в Алтайском крае за 2001–2023 гг. (в %)
Figure 6. The structure of children under 17 years of age with rotavirus infection in the Altai Territory in 2001–2023 (in %)



До 2005 г. заболеваемость среди детей 15–17 лет не регистрировалась, начиная с 2006 г. регистрировались единичные случаи (149 случаев за изучаемый период).

Средний многолетний показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией неорганизованных детей составил $494,1 \pm 6,48^{\circ}/0000$ и был выше в 5 раз, чем среди организованных детей

($94,6 \pm 2,3^{\circ}/0000$, $p = 0,013$), среди школьников – в 21 раз ($23,7 \pm 0,32^{\circ}/0000$, $p = 0,038$) (рис. 7).

Среди заболевших ротавирусной инфекцией в среднем доля неорганизованных детей достигала 75%, организованных детей – 16,2%, школьников – 8,8% (рис. 8).

Средний многолетний показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией среди городского

Рисунок 7. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией детей до 17 лет по социальным группам в Алтайском крае за 2001–2023 гг. с линиями тренда (на 100 тыс. населения)

Figure 7. Dynamics of the incidence of rotavirus infection in children under 17 years of age by social groups in the Altai Krai for 2001–2023 with trend lines (per 100 thousand population)

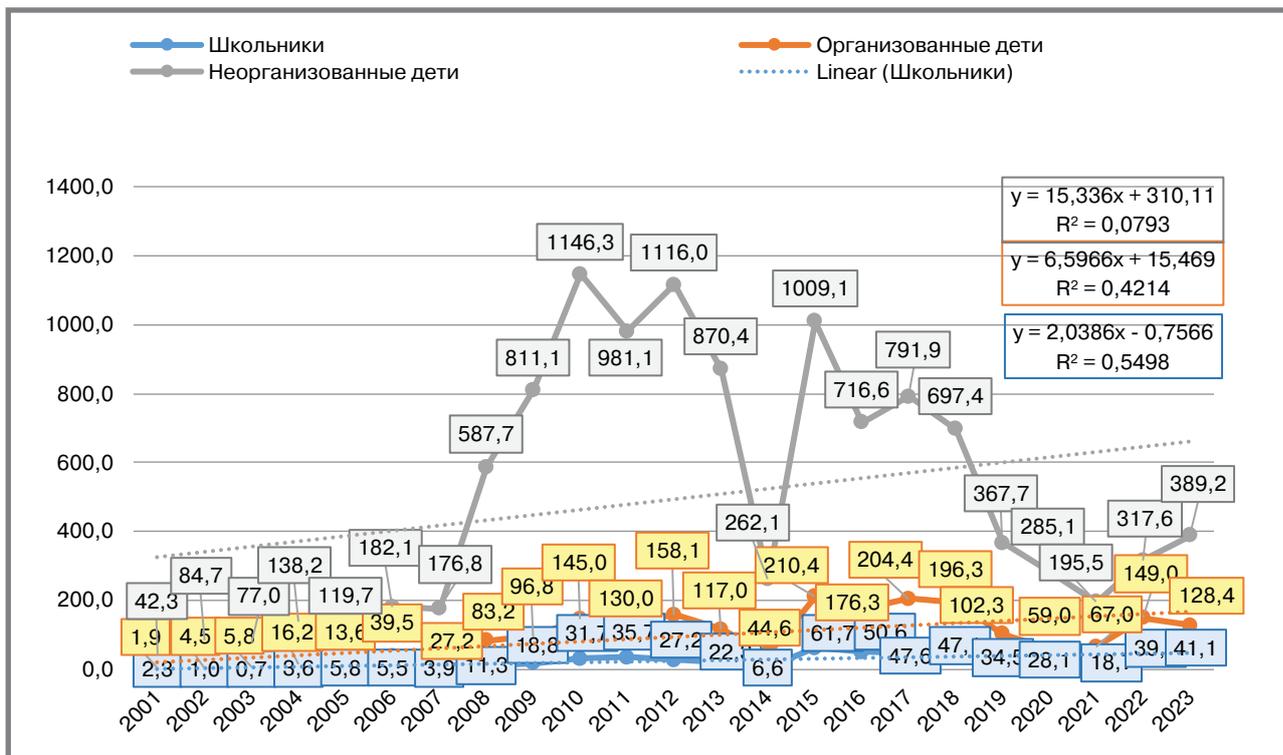
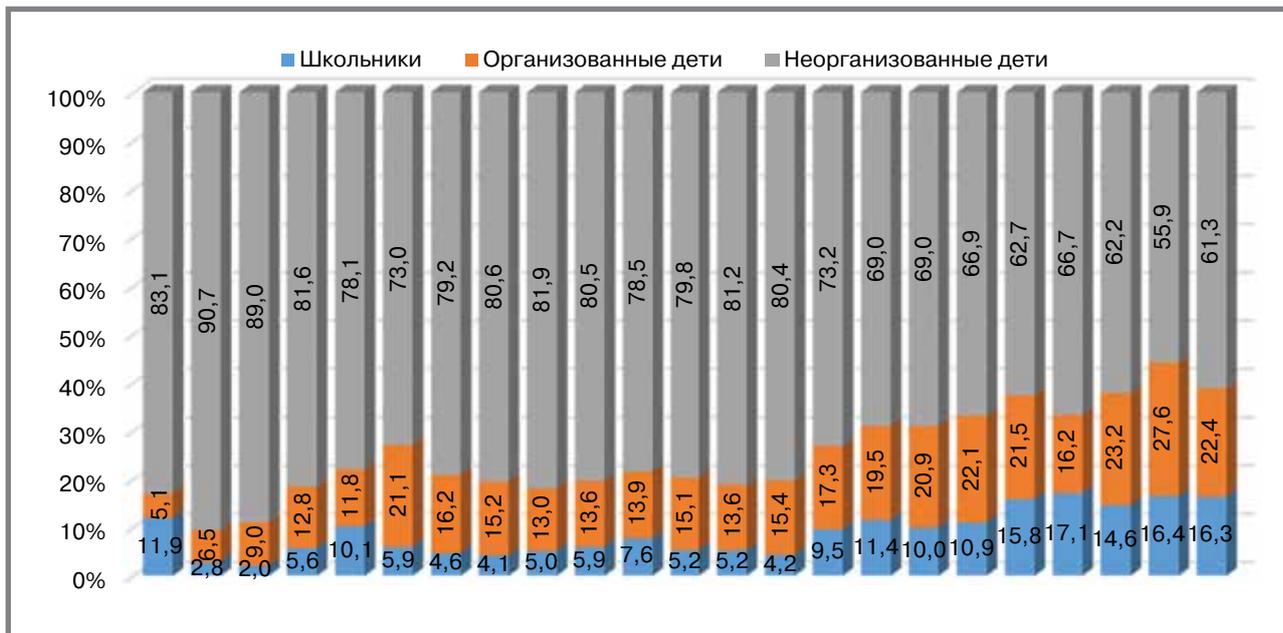


Рисунок 8. Структура заболевших ротавирусной инфекцией детей до 17 лет по социальным группам в Алтайском крае за 2001–2023 гг. (в %)

Figure 8. The structure of children under 17 years of age with rotavirus infection by social groups in the Altai Krai for 2001–2023 (in %)



населения Алтайского края составил $48,2 \pm 2,4^{\circ}/0000$ и был выше в 3 раза, чем среди сельского населения ($16,0 \pm 0,04^{\circ}/0000$, $p = 0,03$) (рис. 9).

С 2001 г. по 2023 г. отмечен рост заболеваемости ротавирусной инфекцией как среди городского населения Алтайского края – в 13 раз

(с $3,5 \pm 0,03^{\circ}/0000$ в 2001 г. до $45,2 \pm 0,25^{\circ}/0000$ в 2023 г., $p = 0,013$), так и среди сельского – в 17 раз (с $1,0 \pm 0,001^{\circ}/0000$ в 2001 г. до $17,2 \pm 0,04^{\circ}/0000$ в 2023 г., $p = 0,04$).

За изучаемый период в Алтайском крае удельный вес заболевших среди городского населения

Рисунок 9. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией городского и сельского населения Алтайского края за 2001–2023 гг. с линиями тренда (на 100 тыс. населения)

Figure 9. Dynamics of the incidence of rotavirus infection in urban and rural populations of the Altai Krai in 2001–2023 with trend lines (per 100 thousand population)

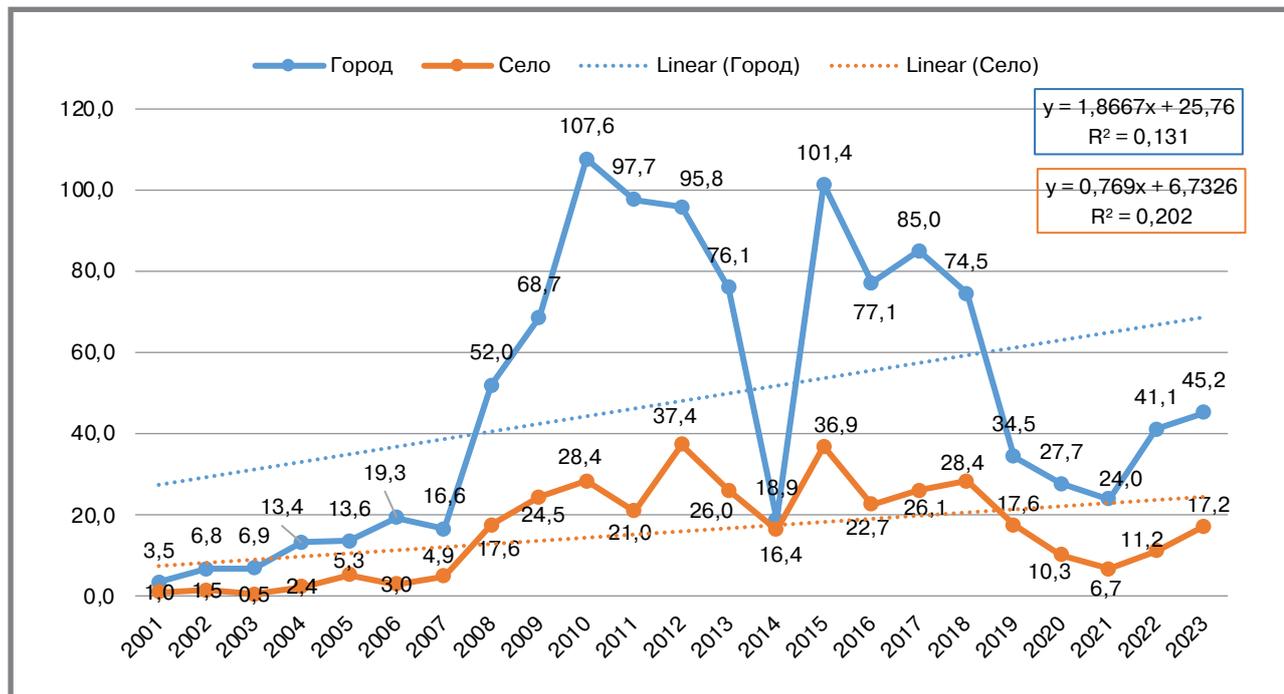
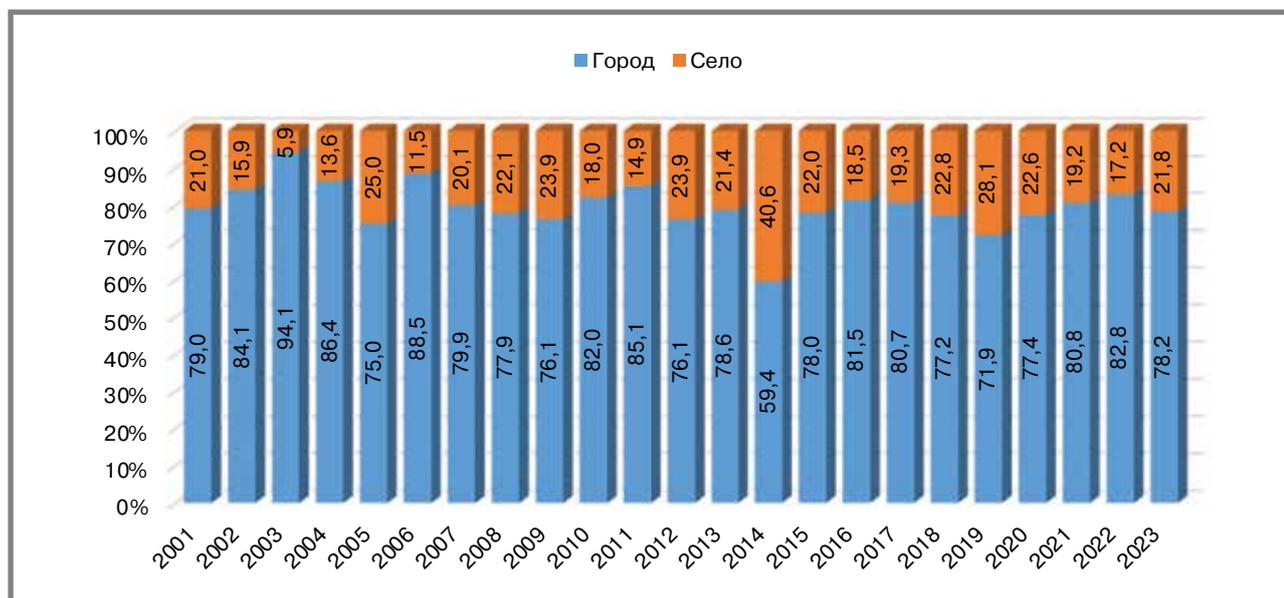


Рис. 10. Структура заболевших ротавирусной инфекцией среди городского и сельского населения Алтайского края за 2001–2023 гг. (в %)

Fig. 10. The structure of cases of rotavirus infection among the urban and rural population of the Altai Krai in 2001–2023 (in %)



(в среднем 79,6%) был в 4 раза выше, чем сельско-го (в среднем 20,4%, $p = 0,01$), что связано с более доступной диагностикой среди городского населения (рис. 10).

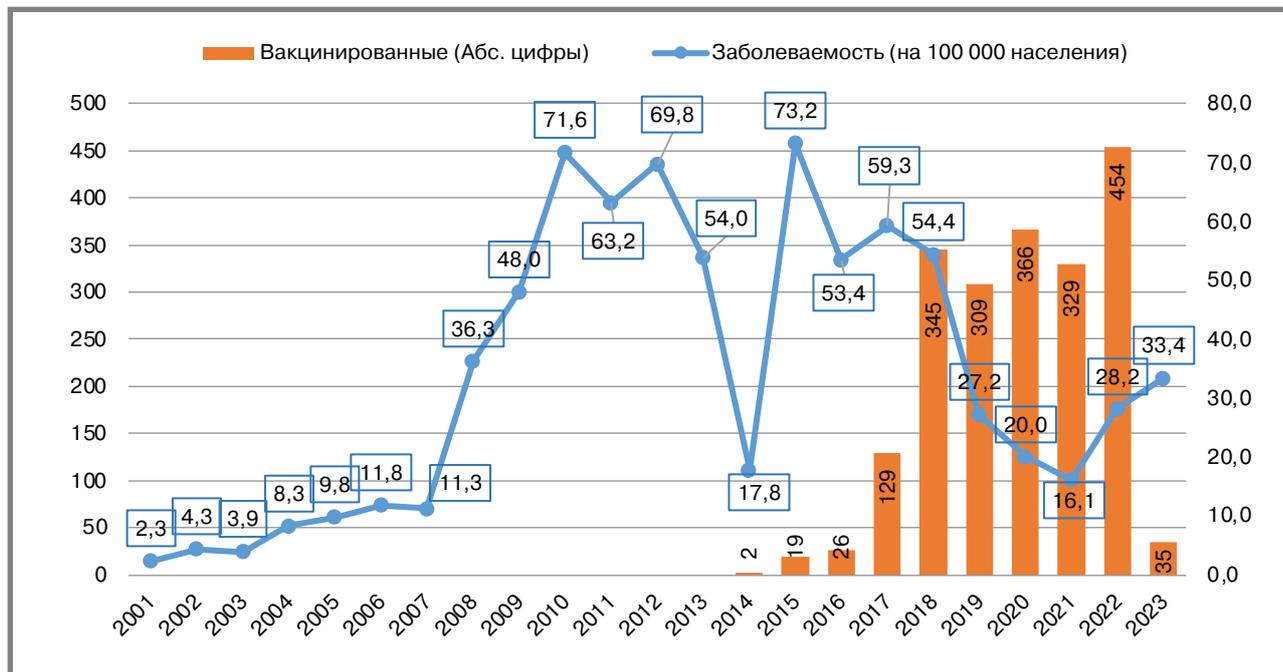
В Алтайском крае вакцинация проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям. С 2014 г. вакцинация осуществлялась только в коммерческих медицинских организациях за счет

собственных средств граждан. Максимальное количество человек привито против ротавирусной инфекции в 2022 г. (454 человека). Всего за изучаемый период вакцинировано 2014 человек (рис. 11).

В Российской Федерации зарегистрировано две пентавалентные живые вакцины для профилактики ротавирусного гастроэнтерита. В Алтайском крае для вакцинопрофилактики использовалась

Рисунок 11. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае за 2001–2023 гг. (на 100 тыс. населения) и количество привитых против ротавирусной инфекции (в абс. цифрах)

Figure 11. Dynamics of the incidence of rotavirus infection in the Altai Krai for 2001–2023 (per 100 thousand population) and the number of vaccinated against rotavirus infection (in abs figures)



вакцина РотаТек, затем в 2024 г. также стали прививать широко применяющуюся в регионах Российской Федерации [15] и продемонстрировавшую свою эффективность, и безопасность пятивалентной живой вакциной Рота-V-Эйд (количество вакцинированных в Алтайском крае – 30 человек и 26 человек соответственно).

Осуществляемая в Алтайском крае вакцинация не могла оказать влияние на заболеваемость, так как охват населения прививками был менее 0,1%.

Вакцинопрофилактика является самым эффективным профилактическим мероприятием в отношении ротавирусной инфекции, поэтому необходимо ее внедрение во всех регионах страны в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок Российской Федерации.

Заключение

Проведенный многолетний ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией в Алтайском крае позволил установить следующее: увеличение доли ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций (в среднем 33,3%); заболеваемость за изучаемый период увеличилась в 14 раз (с $2,3 \pm 0,03^{\circ}/0000$ в 2001 г. до $33,4 \pm 0,13^{\circ}/0000$ в 2023 г., $p = 0,03$); средний многолетний показатель заболеваемости среди детей 0–17 лет составил $161,2 \pm$

$1,3^{\circ}/0000$, что выше в 67 раз, чем взрослых ($2,4 \pm 0,01^{\circ}/0000$, $p = 0,0234$); отмечен рост заболеваемости детей: в возрасте до 1 года – в 2,5 раза; 1–2 лет – в 13 раз; 3–6 лет – в 55 раз; 7–14 лет – в 18 раз; в структуре заболевших основную долю составляли дети 1–2 лет в среднем 44,4%, дети до 1 года – 24,3%, дети 3–6 лет – 22,4%, дети 7–14 лет – 8,0%, что говорит о наибольшем вовлечении в эпидемический процесс детей младшего возраста; наибольший вклад в формирование заболеваемости внесли неорганизованные дети (75%); вакцинация, проводимая в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, не оказала влияния на заболеваемость, так как охват населения прививками не превышает 0,1%.

Вышеизложенное является обоснованием необходимости постоянного наблюдения за ротавирусной инфекцией, в том числе за внутрибольничными случаями, и для совершенствования профилактических мероприятий, в том числе вакцинопрофилактики. Вакцинопрофилактика является самым эффективным профилактическим мероприятием в отношении ротавирусной инфекции, поэтому целесообразно внедрение вакцинации во всех регионах страны в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок Российской Федерации с использованием зарегистрированных вакцин.

Литература

1. Акимкин В. Г., Горелов А. В., Подколзин А. Т., Денисюк Н. Б. Эпидемиологический и молекулярно-генетический мониторинг ротавирусной инфекции в Оренбургском регионе в превакцинальный период. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2019. – № 2. – С. 30–36. DOI 10.36233/0372-9311-2019-2-30-36
2. Чуракова Т. С., Минаева Н. В. К вопросу о вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей. *Актуальные вопросы педиатрии: материалы краевой научно-практической конференции, Пермь, 11 апреля 2020 года / Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера*. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2020. – С. 181–185.
3. Феклисова Л. В., Шоповалова Р. Ф. Результаты массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 75–81. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81
4. Hungerford DJ, French N, Iturriza-Gómara M, et al. Reduction in hospitalisations for acute gastroenteritis-associated childhood seizures since introduction of rotavirus vaccination: a time-series and change-point analysis of hospital admissions in England. *J Epidemiol Community Health*. 2019 Nov;73(11):1020–1025. doi: 10.1136/jech-2019-213055.
5. Коровкин А. С., Игнатьев Г. М. Результаты и перспективы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(4):499–512. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-499-512>.
6. Сергеев В. И. О причинах сезонности эпидемического процесса ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(6):74–78. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-74-78>.
7. Mukhopadhyay I, Murdoch H, Berry S, et al. Changing molecular epidemiology of rotavirus infection after introduction of monovalent rotavirus vaccination in Scotland. *Vaccine*. 2017 Jan 3;35(1):156–163. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.028.
8. Хаметова К.М., Алексеев К.П., Южаков А.Г. и др. Молекулярно-биологические свойства клонированного штамма Wa ротавируса А человека. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(1):16–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-16-22>.
9. Акиншина Ю. А., Марданлы С. Г., Ротанов С. В. и др. Разработка иммунохроматографического набора реагентов для выявления ротавирусов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (11):672–679. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-68-11-672-679>.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: государственный доклад. Доступно на: http://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345.
11. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К. и др. Ротавирусная инфекция у детей – нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (4): 248–257. doi: 10.15690/pf.v14i4.1756.
12. Vizzi E, Piñeros OA, et al. Human rotavirus strains circulating in Venezuela after vaccine introduction: predominance of G2P[4] and reemergence of G1P[8]. *Virology*. 2017 Mar 21;141(1):58. doi: 10.1186/s12985-017-0721-9.
13. Харит С. М., Бектерева М. К., Лобзин Ю. В. и др. Оценка бремени ротавирусных гастроэнтеритов как обоснование необходимости плановой вакцинации. *Медицинский совет*. – 2017. – № 4. – С. 73–78. DOI 10.21518/2079-701X-2017-4-73-78.
14. Назурдинов А. Б., Тихова Ф. Х., Турсун Р. А. Разнообразие циркулирующих штаммов ротавирусной инфекции до и после внедрения ротавирусной вакцины. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022. Т. 11, № 4. С. 77–81. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-77-81>
15. Фельдблюм 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; 4: 363–374.

References

1. Akimkin V.G., Gorelov A.V., Podkolzin A.T., Denisjuk N.B. Epidemiological and molecular genetic monitoring of rotavirus infection in the Orenburg region in the pre-vaccination period. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. – 2019. – No. 2. – pp. 30–36. (In Russ.). DOI 10.36233/0372-9311-2019-2-30-36.
2. Churakova T. S., Minaeva N.V. On the issue of vaccination of rotavirus infection in children. *Topical issues of pediatrics: materials of the regional scientific and practical conference, Perm, April 11, 2020. Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner*. – Perm: Perm National Research Polytechnic University, 2020. – pp. 181–185. (In Russ.).
3. Feklisova LV, Shapovalova RF. The Results of the Mass Immunization Program against Rotavirus Infection of Children of the First year of Life in a Separate Territory of the Moscow Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 75–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81>.
4. Hungerford DJ, French N, Iturriza-Gómara M, et al. Reduction in hospitalisations for acute gastroenteritis-associated childhood seizures since introduction of rotavirus vaccination: a time-series and change-point analysis of hospital admissions in England. *J Epidemiol Community Health*. 2019 Nov;73(11):1020–1025. doi: 10.1136/jech-2019-213055.
5. Korovkin A.S., Ignatyev G.M. Results and prospects of rotavirus immunisation in the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023; 23(4):499–512. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-499-512>.
6. Sergeev V.I. On the Reasons of the Seasonality of the Epidemic Process of Rotaviral, Noroviral and Enteroviral Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19(6):74–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-74-78>.
7. Mukhopadhyay I, Murdoch H, Berry S, et al. Changing molecular epidemiology of rotavirus infection after introduction of monovalent rotavirus vaccination in Scotland. *Vaccine*. 2017 Jan 3;35(1):156–163. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.028.
8. Khametova K.M., Alekseev K.P., Yuzhakov A.G., et al. Evaluation of the molecular biological properties of human rotavirus A strain WA. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(1):16–22 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-16-22>.
9. Akinshina Yu.A., Mardanly S.G., Rotanov S.V., et al. Development of an immunochromatographic test kit for the detection of rotaviruses. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (11): 672–679 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-672-679>
10. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: state report. Available at: http://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345.
11. Baranov Alexandr A., Namazova-Baranova Leyla S., et al. Rotavirus Infection in Children is an Unsolved Problem. *Review of Guidelines for Vaccinal Prevention. Peditricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (4): 248–257. doi: 10.15690/pf.v14i4.1756.
12. Vizzi E, Piñeros OA, Oropeza MD, et al. Human rotavirus strains circulating in Venezuela after vaccine introduction: predominance of G2P[4] and reemergence of G1P[8]. *Virology*. 2017 Mar 21;141(1):58. doi: 10.1186/s12985-017-0721-9.
13. Harit S.M., Bekhtereva M.K., Lobzin Yu.V., et al. Assessment of the burden of rotavirus gastroenteritis as a justification for the need for routine vaccination. *Medical Council*. – 2017. – No. 4. – pp. 73–78. DOI 10.21518/2079-701X-2017-4-73-78.
14. Nazuridinov A.B., Tishkova F.Kh., Tursunov R.A. A variety of circulating strains of rotavirus infection before and after the introduction of the rotavirus vaccine. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2022; 11 (4): 77–81. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-77-81>
15. Feldblum I.V., Subbotina K.A., Rychkova O.A., et al. Reactogenicity, safety and immunological efficacy of the vaccine for the prevention of rotavirus infection of pentavalent live during immunization of children (results of a multicenter clinical trial). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 4: 363–374.

Об авторах

- **Татьяна Викторовна Сафьянова** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (3852) 566-924, tvsafyanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3293-4265
- **Екатерина Александровна Рехтина** – к.м.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии микробиологии и вирусологии. +7 (3852) 566-924, katrin_05_07_1995@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4316-1096
- **Артем Сергеевич Силкин** – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
- silkin.2001@inbox.ru. ORCID: 0009-0001-8636-2613

Поступила: 27.05.2024. Принята к печати: 22.06.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana V. Safyanova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Virology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (3852) 566-924, tvsafyanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3293-4265
- **Ekaterina A. Rehtina** – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Epidemiology, Microbiology and Virology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (3852) 566-924, katrin_05_07_1995@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4316-1096
- **Artyom S. Silkin** – 5th year student of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (3852) 566-924, silkin.2001@inbox.ru. ORCID: 0009-0001-8636-2613

Received: 27.05.2024. Accepted: 22.06.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Характеристика штамма *Klebsiella pneumoniae*, выделенного из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного ребенка по результатам полногеномного секвенирования

А. В. Устюжанин*, А. А. Маханек, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, С. В. Бычкова, Д. А. Абакарова

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

Резюме

Актуальность. *Klebsiella pneumoniae* является распространенным внутрибольничным возбудителем в педиатрических стационарах, зачастую характеризующимся наличием широкого спектра факторов вирулентности и генетических детерминант антибиотикорезистентности. **Цель.** Характеристика штамма *Klebsiella pneumoniae*, выделенного из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного ребенка по результатам полногеномного секвенирования. **Материалы и методы.** Секвенирование бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) продуцирующего штамма *K. pneumoniae*, выделенного из положительной гемокультуры новорожденного недоношенного ребенка выполняли на платформе MiSeq (Illumina). Анализ нуклеотидных последовательностей ДНК полного генома *K. pneumoniae* проводили с использованием сайта Центра геномной эпидемиологии. Поиск генетических детерминант антибиотикорезистентности и вирулентности осуществляли с использованием онлайн-сервисов. **Результаты и обсуждение.** Полученная нуклеотидная последовательность была длиной 5 414 099 п.н., доля азотистых оснований GC составила 57,3%. Выделенный штамм относится к сиквенс-типу ST3559, имеет 4 гена, кодирующих синтез ферментов, гидролизующих антибактериальные препараты из группы бета-лактамов, 2 гена, обеспечивающих устойчивость к хинолонам/фторхинолонам, по 1 гену резистентности к триметоприму, хлорамфениколу, фосфомицину и антибиотикам группы аминогликозидов. Большинство генов факторов вирулентности, выявленных в изучаемом штамме, обеспечивают распознавание и поглощение ионов железа, необходимых для конкурентоспособного функционирования бактериальной клетки. *K. pneumoniae* обладает геном эффлюксных насосов *acrA* и его регуляторами, а также 4 профаговыми частицами и одной системой CRISPCas IE. **Заключение.** Полногеномное секвенирование штамма *Klebsiella pneumoniae*, выделенного из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного ребенка, позволяет подробно охарактеризовать возбудителя генерализованной инфекции, детектировать широкий спектр генетических детерминант факторов вирулентности и антибиотикорезистентности. БЛРС-продуцирующий штамм *K. pneumoniae* как этиологический агент неонатального сепсиса характеризуется наличием генов вирулентности, множественной лекарственной устойчивостью, сформированной за счет генов, кодирующих ферменты, гидролизующие антибиотики, и наличия эффлюксных насосов и их регуляторов. Использование результатов традиционных культуральных методов исследования совместно с данными высокопроизводительного секвенирования является перспективным направлением научных исследований, имеет резерв практического применения в области клинической медицины, генетики микроорганизмов, молекулярной эпидемиологии на локальном и глобальном уровнях.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, полногеномное секвенирование, гены факторов вирулентности, гены резистентности
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Устюжанин А. В., Маханек А. А., Чистякова Г. Н. и др. Характеристика штамма *Klebsiella pneumoniae*, выделенного из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного ребенка по результатам полногеномного секвенирования. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):96-103. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-96-103>

Characteristics of the *Klebsiella Pneumoniae* Strain Isolated from a Positive Blood Culture of a Premature Newborn Baby According to the Results of Whole Genome Sequencing

AV Ustyuzhanin**, AA Makhanyok, GN Chistyakova, II Remizova, SV Bychkova, DA Abakarova
Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

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

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

Abstract

Relevance. *K. pneumoniae* is a common nosocomial pathogen in pediatric hospitals, often characterized by the presence of a wide range of virulence factors and genetic determinants of antibiotic resistance. **Aim.** To analyze the results obtained during whole-genome sequencing of a *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from a positive blood culture of a premature newborn. **Materials and methods.** An ESBL-producing strain of *K. pneumoniae* isolated from a positive blood culture of a newborn premature infant. Sequencing was performed on the MiSeq platform (Illumina). Analysis of DNA nucleotide sequences of the complete genome of *K. pneumoniae* was carried out using the website of the Center for Genomic Epidemiology. The search for genetic determinants of antibiotic resistance and virulence was carried out using online services. **Results and its discussion.** The resulting nucleotide sequence was 5,414,099 bp in length, and the proportion of GC nitrogenous bases was 57.3%. The isolated strain belonged to the sequence type ST3559, had 4 genes encoding the synthesis of enzymes that hydrolyze antibacterial drugs from the beta-lactam group, 2 genes providing resistance to quinolones/fluoroquinolones, 1 resistance gene each to trimethoprim, chloramphenicol, fosfomycin and aminoglycoside antibiotics. Most of the virulence factor genes identified in the studied strain ensure the recognition and absorption of iron ions necessary for the competitive functioning of the bacterial cell. *K. pneumoniae* possesses the *acrA* efflux pump gene and its regulators, as well as 4 prophage particles and 1 CRISPCas IE system. **Conclusions.** Whole-genome sequencing of the *K. pneumoniae* strain isolated from a positive blood culture of a premature newborn allows us to characterize in detail the causative agent of a generalized infection and detect a wide range of genetic determinants of virulence factors and antibiotic resistance. The ESBL-producing strain of *K. pneumoniae*, as the etiological agent of neonatal sepsis, was characterized by the presence of virulence genes, multidrug resistance, both due to genes encoding enzymes that hydrolyze antibiotics, and due to the presence of efflux pumps and their regulators. The use of the results of traditional cultural research methods together with high-throughput sequencing data is a promising area of scientific research and has a reserve of practical application in the field of clinical medicine, genetics of microorganisms, molecular epidemiology at the local and global levels.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, complete genome sequencing, virulence factor genes, antibiotic resistance genes
No conflict of interest to declare.

For citation: Ustyuzhanin AV, Makhanyok AA, Chistyakova GN, et al. Characteristics of the *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from a positive blood culture of a premature newborn baby according to the results of whole genome sequencing. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):96-103 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-96-103>

Введение

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) – типичный представитель энтеробактерий, колонизирующий нестерильные локусы человеческого организма, и при развитии инфекционно-воспалительных процессов может осложнить их течение [1,2]. *K. pneumoniae* является распространенным внутрибольничным возбудителем в педиатрических стационарах, зачастую характеризующимся наличием широкого спектра факторов вирулентности и генетических детерминант антибиотикорезистентности [3,4]. Это также один из наиболее часто встречающихся этиологических агентов неонатального сепсиса, проникновение в кровеносное русло которого реализуется путем транслокации через стенку кишки ранее колонизированного новорожденного ребенка. При этом открытым остается вопрос в причинах развития инфекционного процесса при колонизации нестерильного в норме кишечного биотопа. В настоящее время сохраняются трудности в прогнозировании и профилактике инфекционных осложнений у госпитализированных пациентов. Сложность патогенеза генерализации инфекционного процесса заключается в преодолении физического, химического и биологического барьеров кишечника за счёт таких генетически детерминированных факторов вирулентности, как адгезины, инвазины, капсула и др. [5].

Цель – анализ результатов, полученных в ходе полногеномного секвенирования штамма *Klebsiella*

pneumoniae, выделенного из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного ребенка.

Материалы и методы

Штамм *K. pneumoniae*, продуцирующий бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС+), получен от ребенка П., который родился на 29,5 неделе гестации, весом 1190 г. После рождения был переведен в ОРИТН, где находился на искусственной вентиляции легких в течение 21 суток. На 26-е сутки ребенок из ОРИТН переведен в ОПННД. При проведении локального микробиологического мониторинга установлено, что кишечник новорожденного колонизирован БЛРС продуцирующим штаммом на 39-е сутки жизни. На 49-е сутки выделена *K. pneumoniae* БЛРС+ из положительной гемокультуры, доставленной при ухудшении клинического состояния (субфебрилитет до 37,3, «мраморность» кожного покрова, СРБ 20,4 г/л).

Культивирование педиатрического флакона с пробой крови проводили в анализаторе «VasT/ALERT», bioMerieux, Франция.

Высев положительной гемокультуры осуществляли на питательные среды: дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия) и на кровяно-сыровоточный агар (основа-Conda, Испания).

Идентификацию бактерии до вида и определение чувствительности к антибактериальным препаратам (ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота,

цефотаксим, цефтазидим, цефепим, эртапенем, меропенем, амикацин, гентамицин, цiproфлоксацин, тайгециклин, фосфомицин, нитрофурантоин, триметоприм сульфаметоксазол) проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mérieux, Франция, входит в перечень оборудования ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России), согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN (идентификация) и AST-N360 – определение антибиотикочувствительности.

С целью выявления пленкообразующей способности культивировали чистую суточную культуру бактерий в 300 мкл тиогликолевой среды («Питательная среда для контроля стерильности, ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия») в ячейке 96-луночного планшета (МиниМед, г. Брянск, Россия) в течение 24 часов. Затем удаляли культуральную жидкость, однократно промывали лунки стерильным физиологическим раствором, высушивали в течение 2 часов при температуре 37 °С в термостате. Добавляли кристаллический генцианвиолет (BD BBL, США), выдерживали экспозицию в течение 10 минут. Удаляли краситель, трижды промывали дистиллированной водой, добавляли 96° этиловый спирт, выдерживали экспозицию 10 минут и измеряли поглощение световой волны на микропланшетном фотометре (ImmunoChem-2100, США).

Для выделения ДНК использовали суточную культуру. Бактериальную ДНК выделяли с использованием

коммерческих наборов D-Cells-10, согласно инструкции производителя (ООО «Биолабмикс», Россия). Секвенирование выполняли на платформе MiSeq (Illumina). Качество прочтений оценивали с помощью программного инструмента FastQC [6]. Генотипирование штамма проводили методом мультилокусного сиквенс-типирования (MLST) по методике, предложенной Институтом Пастера (Франция, Париж) [7]. Осуществляли анализ нуклеотидных последовательностей семи генов «домашнего хозяйства»: *groB* (бета-субъединицы РНК-полимеразы), *gapA* (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы), *mdh* (малатдегидрогеназы), *pgi* (фосфоглюкоза-изомеразы), *phoE* (фосфорина E), *infB* (фактора инициации трансляции 2), *tonB* (периплазматического энергетического трансдучера) с использованием базы данных Pubmlst (https://bigsdbs.pasteur.fr/cgi-bin/bigsdbs/bigsdbs.pl?db=pubmlst_klebsiella_seqdef&page=sequenceQuery) (дата обращения: 28 января 2024 г.).

Анализ нуклеотидных последовательностей ДНК полного генома *K. pneumoniae* проводили с использованием сайта Центра геномной эпидемиологии (<https://cge.cbs.dtu.dk/services>). Для поиска генетических детерминант антибиотикорезистентности и вирулентности использовали онлайн сервисы: VirulenceFinder (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/VirulenceFinder>); ResFinder (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder>). Типирование капсульных локусов (K-локусы) осуществляли с помощью сайта Kaptive (<https://kaptive-web.erc.monash.edu/>) [8].

Рисунок 1. Схематическая круговая карта хромосомы *K. pneumoniae*. Характерные гены, включая гены устойчивости CARD, мобильные гены и сайты CDS отмечены различимыми цветами

Figure 1. Schematic circular map of chromosomes. Characteristic genes, including resistance genes, mobile genes and CDS sites marked with distinguishable colors

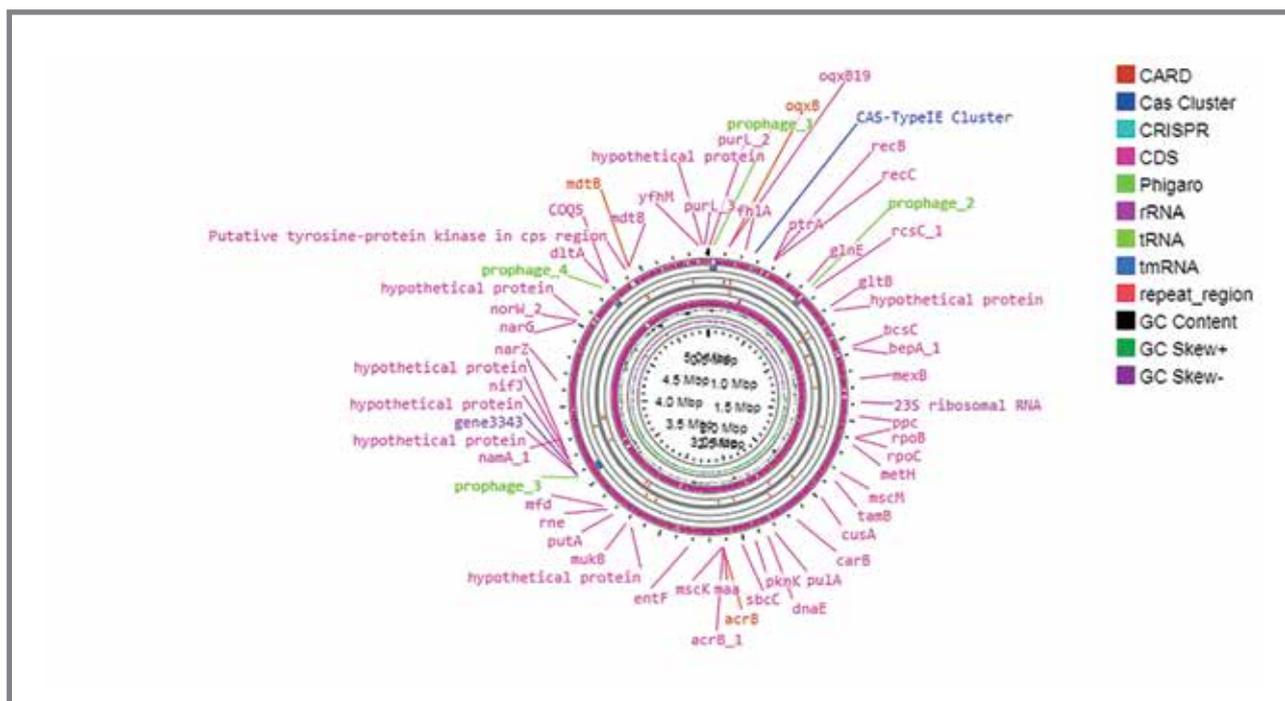


Таблица 1. Чувствительность штамма *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам
Table 1. *K. pneumoniae* sensitivity to antimicrobial drugs

Антибиотик Antibiotic	МПК, мг/л MIC, mg/l	Интер. Interpr.
Ампициллин Ampicillin	≥32	R
Амоксициллина клавуланат Amoxicillin clavulanate	≥ 32	R
Цефотаксим Cefotaxime	≥64	R
Цефтазидим Ceftazidime	32	R
Цефепим Cefepime	≥32	R
Эртапенем Ertapenem	≤0,12	S
Меропенем Meropenem	≤0,25	S
Амикацин Amikacin	4	S
Гентамицин Gentamicin	≥16	R
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	1	R
Фосфомицин Fosfomycin	≤ 16	S
Триметоприм Trimethoprim	≥320	R
Колистин Colistin	≤ 0,5	S

Результаты

Выделенная нуклеотидная последовательность была длиной 5 414 099 п.н., доля азотистых оснований GC составила 57,3%. В ходе мультилокусного сиквенс-типирования установлено, что выделенный штамм относится к сиквенс-типу ST3559. Капсульный тип идентифицирован как KL64.

Круговая карта нуклеотидной последовательности построена с помощью компьютерной программы Proksee [9] и представлена на рисунке 1.

Фенотипическая характеристика антибиотикорезистентности представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, изучаемый штамм был чувствителен к 5 из 12 тестируемых антибактериальных препаратов.

Перечень генетических детерминант антибиотикорезистентности представлен в таблице 2.

С помощью ResFinder выявлено 4 гена, кодирующих синтез ферментов, гидролизующих антибактериальные препараты из группы бета-лактамов, 2 гена, обеспечивающих устойчивость к хинолонам/фторхинолонам, по 1 гену резистентности к триметоприму, хлорамфениколу, фосфомицину и антибиотиков группы аминогликозидов.

Перечень генов факторов вирулентности представлен в таблице 3.

Большинство генов факторов вирулентности, выявленных в изучаемом штамме, обеспечивает распознавание и поглощение ионов железа, необходимых для конкурентоспособного функционирования бактериальной клетки.

В ходе проведенного анализа данных, полученных после полногеномного секвенирования, установлено, что *K. pneumoniae* обладает геном эффлюксных насосов *acrA* и его регуляторами *acrR*, *marA*, *marR*, *soxS*, *soxR*, *ramA*, *rob*, *sdiA*, *fis*, *oqxA*, *oqxR*, *papA*. Также штамм обладает 4 профаговыми частицами и 1 системой CRISPCas IE (см. рис. 1).

Обсуждение

После проведения эффективного лечения, назначенной антибиотикотерапии меропенемом отмечена положительная динамика состояния ребенка. При достижении постконцептуального возраста 40–41 неделя ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных по месту жительства матери.

Сиквенс-тип ST3559, к которому относится изучаемый штамм, упоминается в работе К. Kopotsa, et al. (2020), в которой дана характеристика штаммов, выделенных в странах Африки, и описан новый субвариант ST3559, имеющий ген *bla*_{oxa-48*}

Таблица 2. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности
Table 2. Genetic determinants of antibiotic resistance

Ген Gene	Идентичность, % Identity, %	Длина гена, п.н. Alignment length, bp	Фенотип Phenotype	Референс Reference
aac (6')-Ib-cr	100%	600	Аминогликозиды Aminoglycosides	DQ303918
bla _{CTX-M-15}	100%	876	Бета-лактамы Beta-lactams	AY044436
bla _{SHV-11}	99,6%	861	Бета-лактамы Beta-lactams	KR347170
bla _{TEM-1B}	100%	861	Бета-лактамы Beta-lactams	AY458016
fosA6	98,8%	413	Фосфомицин Fosfomycin	KU254579
oqxV	98,8%	3153	Хинолоны/фторхинолоны Quinolones/fluoroquinolones	EU370913
oqxA	99,5%	1176	Хинолоны/фторхинолоны Quinolones/fluoroquinolones	EU370913
bla _{OXA-1}	100%	831	Бета-лактамы Beta-lactams	HQ170510
catB3	100%	442	Хлорамфеникол Chloramphenicol	AJ009818
dfra1	100%	474	Триметоприм Trimethoprim	X00926

Таблица 3. Перечень генов факторов вирулентности штамма *K. pneumoniae*, выделенных из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного
Table 3. List of genes for virulence factors of the *K. pneumoniae* strain isolated from a positive blood culture of a premature newborn

Ген Gene	Значение кодируемого фактора патогенности The meaning of the encoded pathogenicity factor	Литература Literature
fyuA	Рецептор иерсинибактина yersinibactin receptor	[30]
irp1	Иерсинибактин yersinibactin	[17]
irp2	Иерсинибактин Yersinibactin	[17]
kfuA	Поглощение железа Iron absorption	[19]
kfuB	Поглощение железа Iron absorption	[19]
mrk A, B, C, D, F, H, I, J	Оперон, обеспечивающий синтез фимбрий Operon providing fimbriae synthesis	[20]
ybt A, E, P, Q, S, T, U, X	Регулятор транскрипции иерсинибактина Transcriptional regulator of yersiniabactin	[18]

[10]. В исследованном нами изоляте ген *bla*_{OXA-48} не обнаружен. Указанный сиквенс-тип был зарегистрирован в Танзании [11], выделен из воды, используемой для орошения сельскохозяйственных культур в других странах Африки и определен как этиологический агент вспышечной заболеваемости в отделении по уходу за новорожденными [12].

Среди генов, обеспечивающих резистентность к бета-лактамам антибиотикам в штамме, выделенном из гемокультуры от недоношенного

ребенка, обнаружены *bla*_{TEM-1B}, *bla*_{CTX-15}, *bla*_{SHV-11}, *bla*_{OXA-1}. Доминирующим геном антибиотикорезистентности в штаммах БЛРС-продуцирующих бактерий, выделенных у пациентов перинатального центра, является *bla*_{CTX-15} [13], который имеет глобальное распространение в популяции штаммов энтеробактерий [14]. Оксациллиназа OXA-1, как и OXA-2 и OXA-101, входит в группу I, принадлежащую к приобретенным бета-лактамазам класса D с узким спектром действия, и регистрируется

в 51,5% штаммов *K. pneumoniae*, распространенных в всех странах мира [15].

Устойчивость к аминогликозидам представителей порядка *Enterobacterales* в большинстве случаев обусловлена способностью продуцировать аминогликозид-модифицирующие ферменты (AMEs) и/или присутствием 16S рибосомальных РНК-метилтрансфераз (16S-RMTases) [16]. В изучаемом изоляте был обнаружен ген фторхинолон-ацетилирующей аминогликозид 6'-N-ацетилтрансферазы AAC(6')-Ib-cr, обусловивший устойчивость к гентамицину и повышенную МПК к амикацину на уровне 4 мг/л при сохранившейся чувствительности [11]. Обращает на себя внимание присутствие гена *fosA6* устойчивости к фосфомицину при сохранившейся фенотипической чувствительности к этому антибиотику. Молекулярно-генетические исследования дополняют классические бактериологические методы и объясняют возможную клиническую неэффективность использования некоторых антибактериальных препаратов. В целом генетический профиль антибиотикорезистентности соответствует фенотипической резистентности по всем группам антибактериальных препаратов за исключением фосфомицина.

При определении генетических детерминант вирулентности установлено, что гены, кодирующие иерсиниабактин, *irp1*, *irp2* обнаружены в большинстве выделенных в Китае клинических штаммов, принадлежащих ST11 *K. pneumoniae*. Следует отметить, что указанные гены не были обнаружены у штамма *K. pneumoniae* ST258, что является основным отличием обозначенных сиквенс-типов [17]. Ген *ybt*, регулятор транскрипции иерсиниабактина, был также детектирован в 40% геномов *K. pneumoniae*, связанных с инвазивными инфекциями. Иерсиниабактин, в отличие от другого сидерофора энтеробактина, ингибирует воспалительную реакцию макроорганизма, усиливая при этом рост бактерий и их распространение по организму. Иерсиниабактин на сегодняшний день является наиболее распространенным маркером вирулентности *K. pneumoniae*, присутствующим в трети клинических изолятов, выделенных при бактериемии [18], и может быть рассмотрен как индикаторный маркер, свидетельствующий о высоком риске генерализации инфекционного процесса после колонизации кишечного биотопа недоношенного новорожденного ребенка, находящегося на стационарном этапе выхаживания.

Ген *kfi*, обеспечивающий усиленное связывание, поглощение и последующее вовлечение в обменные процессы бактериальной клетки ионов железа (Fe³⁺), обнаружен в 4,5% БЛРС продуцирующих штаммов *K. pneumoniae* в Иране, при этом в публикации указано, что нет значительной корреляционной связи между наличием генов факторов вирулентности и продукцией БЛРС [19], что может свидетельствовать о низкой распространенности плазмид, с одновременным присутствием генов

факторов вирулентности и антибиотикорезистентности в исследуемой популяции.

С экспрессией гена *mrk* связано образование биопленок [20]. Оперон *mrkA,B,C,D,F* кодирует различные компоненты фимбрий 3 типа. Установлено, что *mrkH* контролирует экспрессию промотора *mrkA* [21]. У изучаемого штамма отмечена биопленкообразующая способность (ОП=0,2), несмотря на отсутствие гена *fimH*, детектированного в штаммах, выделенных нами ранее [22], что, скорее всего, связано с экспрессией гена *mrk*. Обращает на себя внимание, что в данном варианте не обнаружен ген *uge*, детектируемый нами в более чем 50% штаммов *K. pneumoniae*, обнаруженных у пациентов педиатрических отделений перинатального центра [23].

Сочетание факторов вирулентности бактериального штамма *K. pneumoniae* и морфофункциональной незрелости органов и систем недоношенного новорожденного ребенка привели к развитию генерализованного инфекционного процесса при транслокации через стенку кишки после девятидневной колонизации кишечного биотопа. Описанный факт подтверждает необходимость проведения локального микробиологического мониторинга в отделениях стационарного выхаживания недоношенных детей для определения спектра потенциальных возбудителей инфекционных процессов и определения их генетического профиля факторов вирулентности и антибиотикорезистентности.

Изучаемый штамм *K. pneumoniae* устойчив к более чем трем группам антибактериальных препаратов. Ранее было установлено, что в формировании множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), прежде всего у штаммов *K. pneumoniae*, большую роль играют эффлюксные насосы [24]. Поэтому актуально было определить наличие в изучаемом изоляте наличие генов эффлюксных насосов и их регуляторов. Периплазматический эффлюксный насос, кодируемый геном *acrA*, описан в статье Abid Fazaa S. Almiyah, et al. (2023) как один из наиболее часто встречающихся в штаммах *K. pneumoniae* [25]. Мутации в гене *acrR* приводят к сверхэкспрессии генов эффлюксных насосов AcrA,B и OqxA,B и формированию устойчивости к тигециклину [26] и ципрофлоксацину [27]. Гены *ramA*, *marA*, *soxS*, *rob*, *fis* являются регулятором эффлюксных насосов AcrAB и OqxAB [28,29], и определение их роли в формировании устойчивости к антибактериальным препаратам требует дальнейшего изучения.

Заключение

Полногеномное секвенирование штамма *K. pneumoniae*, выделенного из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного ребенка, позволяет подробно охарактеризовать возбудителя генерализованной инфекции, детектировать широкий

спектр генетических детерминант факторов вирулентности и антибиотикорезистентности. БЛРС-продуцирующий штамм *K. pneumoniae* как этиологический агент неонатального сепсиса характеризуется наличием генов вирулентности, множественной лекарственной устойчивостью как за счет генов, кодирующих ферменты, гидролизующие антибиотики, так и за счет наличия эффлюксных насосов и их

регуляторов. Использование результатов традиционных культуральных методов исследования, совместно с данными высокопроизводительного секвенирования, является перспективным направлением научных исследований, имеет резерв практического применения в области клинической медицины, генетики микроорганизмов, молекулярной эпидемиологии на локальном и глобальном уровнях.

Литература

1. Воропаева Н. М., Немченко У. М., Григорова Е. В. и др. Этиологическая структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(1):68–73.
2. Сергеев В. И., Рожкова М. В., Овчинников К. В. и др. Этиологическая структура внебольничных пневмоний в период эпидемии COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(1):51–56.
3. Сергеев В. И., Кудрявцева Л. Г., Пезушина О. Г. и др. Групповая заболеваемость гнойно-септическими инфекциями клебсиеллезной этиологии пациентов кардиохирургического стационара. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(1):90–98.
4. Садеева З. З., Новикова И. Е., Лазарева А. В. и др. Бактериемии и инфекции ЦНС у детей, ассоциированные с *Klebsiella pneumoniae*: молекулярно-генетическая характеристика и клинические особенности. *Инфекция и иммунитет*. - 2023. - Т. 13. - №6. - С. 1117–1128.
5. Cheng S, Fleres G, Chen L, et al. Within-Host Genotypic and Phenotypic Diversity of Contemporaneous Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Blood Cultures of Patients with Bacteremia. *mBio*. 2022 Dec 20;13(6):e0290622.
6. Leggett R.M., Ramirez-Gonzalez R.H., Clavijo B.J., et al. Sequencing quality assessment tools to enable data-driven informatics for high throughput genomics. *Front Genet*. 2013 Dec 17;4:288.
7. Diancourt L, Passet V, Verhoef J, et al. Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 8, pp. 4178–4182.
8. Lam M.M.C., Wick R.R., Judd L.M., et al. Kaptive 2.0: updated capsule and lipopolysaccharide locus typing for the *Klebsiella pneumoniae* species complex. *Microb. Genom.* 2022;8(3):000800.
9. Grant J.R., Enns E., Marinier E., et al. Proksee: in-depth characterization and visualization of bacterial genomes. *Nucleic Acids Research*, 2023, gkad326.
10. Kopotska K., Mbelle N.M., Osei Sekyere J. Epigenomics, genomics, resistome, mobilome, virulome and evolutionary phylogenomics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical strains. *Microb Genom*. 2020 Dec;6(12):mgen000474.
11. Kibwana U.O., Manyahi J., Sandnes H.H., et al. Fluoroquinolone resistance among fecal extended spectrum beta lactamases positive Enterobacterales isolates from children in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2023 Mar 7;23(1):135.
12. Richter L., du Plessis E.M., Duvenage S., et al. Whole Genome Sequencing of Extended-Spectrum- and AmpC-β-Lactamase-Positive Enterobacterales Isolated From Spinach Production in Gauteng Province, South Africa. *Front Microbiol*. 2021 Oct 1;12:734649.
13. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Филогенетический анализ гена *ige* *Klebsiella pneumoniae* в локальном микробиологическом мониторинге. *Инфекция и иммунитет*. - 2023. - Т. 13. - №4. - С. 735–742.
14. Макарова М. А., Крузлов Е. Е., Кафтырева Л. А. Биологическая характеристика энтероагрегативного штамма *Escherichia coli* ont:h30 18-726 (№ 8-8857), выделенного от пациента с язвенным колитом, и новый способ ПЦП-идентификации. *Инфекция и иммунитет*. - 2023. - Т. 13. - №5. - С. 899–908.
15. Meng L, Liu Z, Liu C, et al. The distribution characteristics of global blaOXA-carrying *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis*. 2023 Mar 29;23(1):182.
16. Foudraine D.E., Strepis N., Stingl C., et al. Exploring antimicrobial resistance to beta-lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones in *E. coli* and *K. pneumoniae* using proteogenomics. *Sci Rep*. 2021 Jun 14;11(1):12472.
17. Dong N, Zhang R, Liu L, et al. Genome analysis of clinical multilocus sequence Type 11 *Klebsiella pneumoniae* from China. *Microb Genom*. 2018 Feb;4(2):e000149.
18. Lam M.M.C., Wick R.R., Wyres K.L., et al. Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICEKp in *Klebsiella pneumoniae* populations. *Microb Genom*. 2018 Sep;4(9):e000196.
19. Goudarzi G., Shakib P., Karami S., et al. The Prevalence of Virulence Factors among ESBLs-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Khorramabad Hospitals, Iran. *Clin Lab*. 2023 Oct 1;69(10).
20. Gual-de-Torrella A., Delgado-Valverde M., Pérez-Palacios P, et al. Prevalence of the fimbrial operon mrkABCD, mrkA expression, biofilm formation and effect of biocides on biofilm formation in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates belonging or not belonging to high-risk clones. *Int J Antimicrob Agents*. 2022 Oct;60(4):106663.
21. Yang J, Wilksch J.J., Tan J.W., et al. Transcriptional activation of the mrkA promoter of the *Klebsiella pneumoniae* type 3 fimbrial operon by the c-di-GMP-dependent MrkH protein. *PLoS One*. 2013 Nov 14;8(11).
22. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Филогенетический анализ родства штаммов *Klebsiella pneumoniae* по генам *ige* и *fim*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. - 2020. - Т. 97. - №6. - С. 556–563.
23. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(4):49–55.
24. Albarri O., AlMatar M., Var I., et al. Antimicrobial Resistance of Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates: Involvement of AcrAB and OqxAB Efflux Pumps. *Curr Mol Pharmacol*. 2024;17(1).
25. Abid Faza Almiyah S. Detection of AcrA and AcrB Efflux Pumps in Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* that Isolated from Wounds Infection Patients in Al-Diwaniyah Province. *Arch Razi Inst*. 2023 Feb 28;78(1):269–276.
26. Sun L., Sun L., Li X., et al. A Novel Tigecycline Adjuvant ML-7 Reverses the Susceptibility of Tigecycline-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jan 5;11:809542.
27. Albarri O., AlMatar M., Öcal M.M., et al. Overexpression of Efflux Pumps AcrAB and OqxAB Contributes to Ciprofloxacin Resistance in Clinical Isolates of *K. pneumoniae*. *Curr Protein Pept Sci*. 2022;23(5):356–368.
28. Xu Q, Sheng Z, Hao M, et al. RamA upregulates multidrug resistance efflux pumps AcrAB and OqxAB in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Feb;57(2).
29. Veleba M., Higgins P.G., Gonzalez G., et al. Characterization of RarA, a novel AraC family multidrug resistance regulator in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Aug;56(8):4450–8.
30. Kumar A., Harjai K., Chhibber S., et al. Early cytokine response to lethal challenge of *Klebsiella pneumoniae* averted the prognosis of pneumonia in FyuA immunized mice. *Microb Pathog*. 2020 Jul;144:104161.

References

1. Voropaeva NM, Nemchenko UM, Grigorova EV, et al. Structure and Antibiotic Resistance of the Main Causative agents of Infections Associated with the Provision of Medical care. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(1):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73>
2. Sergeev V I, Rozhkova MV, Ovchinnikov KV, et al. Etiological structure of community-acquired pneumonia in the period of COVID-19 epidemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(1):51–56. (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2024-23-1-51-56
3. Sergeev V I, Kudryavtseva LG, Pegyshina OG, et al. Group Incidence by Purulent-Septic Infections of Klebsiellous Etiology in Cardiosurgical Patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(1):90–98. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-90-98
4. Sadeeva ZZ, Novikova IE, Lazareva AV, et al. Pediatric bacteremia and CNS infections associated with *Klebsiella pneumoniae*: molecular genetic characteristics and clinical features. *Russian Journal of Infection and Immunity*. - 2023. - Vol. 13. - N. 6. - P. 1117–1128. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-PBA-14482
5. Cheng S, Fleres G, Chen L, et al. Within-Host Genotypic and Phenotypic Diversity of Contemporaneous Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Blood Cultures of Patients with Bacteremia. *mBio*. 2022 Dec 20;13(6):e0290622. doi: 10.1128/mbio.02906-22
6. Leggett RM, Ramirez-Gonzalez RH, Clavijo BJ, et al. Sequencing quality assessment tools to enable data-driven informatics for high throughput genomics. *Front Genet*. 2013 Dec 17;4:288. doi: 10.3389/fgene.2013.00288
7. Diancourt L, Passet V, Verhoef J, et al. Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 8, pp. 4178–4182. doi: 10.1128/JCM.43.8.4178-4182.2005

8. Lam MMC, Wick RR, Judd LM, et al. *Kaptive 2.0: updated capsule and lipopolysaccharide locus typing for the Klebsiella pneumoniae species complex*. *Microb. Genom.* 2022;8(3):000800. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000800>
9. Grant JR, Enns E, Marinier E, et al. *Proksee: in-depth characterization and visualization of bacterial genomes* *Nucleic Acids Research*, 2023, *gkad326*, doi: 10.1093/nar/gkad326
10. Kopotsa K, Mbelle NM, Osei Sekyere J. *Epigenomics, genomics, resistome, mobilome, virulome and evolutionary phylogenomics of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae clinical strains*. *Microb Genom.* 2020 Dec;6(12):mgen000474. doi: 10.1099/mgen.0.000474
11. Kibwana UO, Manyahi J, Sandnes HH, et al. *Fluoroquinolone resistance among fecal extended spectrum beta lactamases positive Enterobacterales isolates from children in Dar es Salaam, Tanzania*. *BMC Infect Dis.* 2023 Mar 7;23(1):135. doi: 10.1186/s12879-023-08086-2
12. Richter L, du Plessis EM, Duvenage S, et al. *Whole Genome Sequencing of Extended-Spectrum- and AmpC- β -Lactamase-Positive Enterobacterales Isolated From Spinach Production in Gauteng Province, South Africa*. *Front Microbiol.* 2021 Oct 1;12:734649. doi: 10.3389/fmicb.2021.734649
13. Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II, et al. *Phylogenetic analysis of the Klebsiella pneumoniae uge gene in local microbiological monitoring*. *Russian Journal of Infection and Immunity*. - 2023. - Vol. 13. - N. 4. - P. 735–742. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-PAO-12421
14. Makarova MA, Kruglov EE, Kaftyreva LA, *Biological characteristics of the enteroaggregative Escherichia coli ont:h30 18-726 (no. B-8857) strain isolated from a patient with ulcerative colitis and a new method of PCR identification*. *Russian Journal of Infection and Immunity*. - 2023. - Vol. 13. - N. 5. - P. 899–908. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-BCO-1858
15. Meng L, Liu Z, Liu C, et al. *The distribution characteristics of global blaOXA-carrying Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis.* 2023 Mar 29;23(1):182. doi: 10.1186/s12879-023-08156-5
16. Foudraïne DE, Strepis N, Stingl C, et al. *Exploring antimicrobial resistance to beta-lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones in E. coli and K. pneumoniae using proteogenomics*. *Sci Rep.* 2021 Jun 14;11(1):12472. doi: 10.1038/s41598-021-91905-w
17. Dong N, Zhang R, Liu L, et al. *Genome analysis of clinical multilocus sequence Type 11 Klebsiella pneumoniae from China*. *Microb Genom.* 2018 Feb;4(2):e000149. doi: 10.1099/mgen.0.000149
18. Lam MMC, Wick RR, Wyres KL, et al. *Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICEKp in Klebsiella pneumoniae populations*. *Microb Genom.* 2018 Sep;4(9):e000196. doi: 10.1099/mgen.0.000196
19. Goudarzi G, Shakib P, Karami S, et al. *The Prevalence of Virulence Factors among ESBLs-Producing Klebsiella pneumoniae Isolated from Khorramabad Hospitals, Iran*. *Clin Lab.* 2023 Oct 1;69(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2023.230322
20. Gual-de-Torrella A, Delgado-Valverde M, Pérez-Palacios P, et al. *Prevalence of the fimbrial operon mrkABCD, mrkA expression, biofilm formation and effect of biocides on biofilm formation in carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae isolates belonging or not belonging to high-risk clones*. *Int J Antimicrob Agents.* 2022 Oct;60(4):106663. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106663
21. Yang J, Wilksch JJ, Tan JW, et al. *Transcriptional activation of the mrkA promoter of the Klebsiella pneumoniae type 3 fimbrial operon by the c-di-GMP-dependent MrkH protein*. *PLoS One.* 2013 Nov 14;8(11):e79038. doi: 10.1371/journal.pone.0079038
22. Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II. *The relatedness of Klebsiella pneumoniae strains based on phylogenetic analysis of uge and fim genes*. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. - 2020. - Vol. 97. - N. 6. - P. 556–563. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-6
23. Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II, Makhanyok AA. *Genetic determinants of antibiotic resistance in enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center*. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(4):49–55. (In Russ.) doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55
24. Albarri O, AIMatar M, Var I, et al. *Antimicrobial Resistance of Clinical Klebsiella pneumoniae Isolates: Involvement of AcrAB and OqxAB Efflux Pumps*. *Curr Mol Pharmacol.* 2024;17(1) doi: 10.2174/1874467217666230331081434
25. Abid Faza'a AlMiyah S. *Detection of AcrA and AcrB Efflux Pumps in Multidrug-Resistant Klebsiella pneumoniae that Isolated from Wounds Infection Patients in Al-Diwaniyah Province*. *Arch Razi Inst.* 2023 Feb 28;78(1):269–276. doi: 10.22092/ARI.2022.358956.2342
26. Sun L, Sun L, Li X, et al. *A Novel Tigecycline Adjuvant ML-7 Reverses the Susceptibility of Tigecycline-Resistant Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jan 5;11:809542. doi: 10.3389/fcimb.2021.809542
27. Albarri O, AIMatar M, Ócal MM, et al. *Overexpression of Efflux Pumps AcrAB and OqxAB Contributes to Ciprofloxacin Resistance in Clinical Isolates of K. pneumoniae*. *Curr Protein Pept Sci.* 2022;23(5):356–368. doi: 10.2174/1389203723666220630162920
28. Xu Q, Sheng Z, Hao M, et al. *RamA upregulates multidrug resistance efflux pumps AcrAB and OqxAB in Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2021 Feb;57(2):106251. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106251
29. Veleba M, Higgins PG, Gonzalez G, et al. *Characterization of Rara, a novel AraC family multidrug resistance regulator in Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Aug;56(8):4450–8. doi: 10.1128/AAC.00456-12
30. Kumar A, Harjai K, Chhibber S. *Early cytokine response to lethal challenge of Klebsiella pneumoniae averted the prognosis of pneumonia in FyuA immunized mice*. *Microb Pathog.* 2020 Jul;144:104161. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104161

Об авторах

- **Александр Владимирович Устюжанин** – к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- **Анна Алексеевна Маханек** – младший научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-28-30, makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754.
- **Гузель Нуховна Чистякова** – д. м. н., профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niiomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- **Ирина Ивановна Ремизова** – к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- **Светлана Владимировна Бычкова** – к. м. н., руководитель научного отделения ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-28-30, simmom@mail.ru. ORCID 0000-0002-8892-7585.
- **Диана Арсеновна Абакарова** – младший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-28-30, dianka.abakarova@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2900-4422.

Поступила: 05.03.2024. Принята к печати: 25.04.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander V. Ustyuzhanin** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- **Anna A. Makhanyok** – junior researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-28-30, makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754.
- **Guzel N. Chistyakova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niiomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- **Irina Iv. Remizova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- **Svetlana V. Bychkova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-28-30, simmom@mail.ru. ORCID 0000-0002-8892-7585.
- **Diana A. Abakarova** – junior researcher, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-28-30, dianka.abakarova@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2900-4422.

Received: 05.03.2024. Accepted: 25.04.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Результаты обнаружения РНК-маркеров вируса Западного Нила в зоолого-энтомологическом материале из различных регионов Европейской части России в 2021–2023 гг.

Н. В. Бородай*, С. К. Удовиченко, А. В. Несговорова, Е. В. Путинцева,
А. Ю. Колоскова, А. А. Батулин, А. В. Топорков

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека, г. Волгоград

Резюме

Актуальность. При эпидемиологическом надзоре за лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) инфицированность вирусом Западного Нила (ВЗН) зоолого-энтомологического материала является важным показателем активности природного очага, который может быть использован для прогнозирования развития эпидемиологической ситуации, корректировке объемов в сроков проведения профилактических в противоэпидемических мероприятий. Обращает на себя внимание факт отсутствия положительных находок или единичные выявления маркеров ВЗН в зоолого-энтомологическом материале в большинстве субъектов Европейской части России. **Цель.** Получить оценочные данные об интенсивности эпизоотического процесса ЛЗН на территории Европейской части России. **Материалы и методы.** Сбор зоолого-энтомологического материала в 2021–2023 гг. проведен на территориях 32 субъектов Российской Федерации в соответствии с действующими нормативными в методическими документами. Исследования полевого материала проводили методом ОТ-ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс WNV-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), генотипирование положительных на наличие РНК ВЗН проб – тест-системы «Амплиген-WNV-генотип-1/2/4» (ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора). **Результаты в обсуждении.** За период 2021–2023 гг. в рамках данного исследования добыто позвоночных: 774 особи птиц, 1126 мелких млекопитающих и 22 лягушки; собрано членистоногих: 142600 кровососущих комаров, 33 кровососки, 3070 мошек, 14049 иксодовых клещей и 71 аргасовый клещ. РНК ВЗН выявлена в 9 из 1922 исследованных особей позвоночных животных и в 112 из 8047 проб кровососущих членистоногих. Уровень зараженности кровососущих комаров составил 0,07%, иксодовых клещей – 0,09%, птиц – 0,9%, лягушек – 9,1%, что свидетельствует о широком вовлечении этих групп животных в эпизоотический процесс. Маркеры ВЗН в полевом материале выявлены в 14 субъектах. В 6 из них положительные находки получены впервые. РНК ВЗН 1 генотипа выявлена в пробах из ЦФО, 2 генотипа – во всех обследованных округах, 4 генотипа – из ЮФО. **Заключение.** Проведение активных рекогносцировочных исследований привело к расширению наших представлений о существовании очагов ЛЗН на Европейской части России. В популяциях птиц и кровососущих членистоногих на этой территории устойчиво циркулирует ВЗН. Инфицированные ВЗН птицы обнаружены в ЮФО в ЦФО, комары – во всех обследованных округах, земноводные и клещи – только в ЮФО.

Ключевые слова: вирус Западного Нила, уровень зараженности, зоолого-энтомологический материал, эпизоотический процесс

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Бородай Н. В., Удовиченко С. К., Несговорова А. В. в др. Результаты обнаружения РНК-маркеров вируса Западного Нила в зоолого-энтомологическом материале из различных регионов Европейской части России в 2021-2023 гг. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(4):104-115. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-104-115>

Благодарность.

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам учреждений Роспотребнадзора в субъектах, принявших участие в организации в проведении отбора проб зоолого-энтомологического материала.

* Для переписки: Бородай Наталья Владимировна, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 400066, г. Волгоград, ул. Голубинская, 7. +7 (8442) 39-33-22, Факс: +7 (8442) 39-33-36, +7 (961) 657-57-78, borodai.nat@yandex.ru. ©Бородай Н. В. и др.

Detection of RNA Markers of West Nile Virus in Zoological and Entomological Material from Various Regions of the European Part of Russia in 2021–2023

NV Borodai*, SK Udovichenko, AV Nesgovorova, EV Putinseva, AYu Koloskova, AA Baturin, AV Toporkov

Federal Government Health Institution "Volgograd Plague Control Research Institute" of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia**Abstract**

Relevance. In epidemiological surveillance of West Nile fever (WNF), infection of West Nile virus (WNV) in zoological and entomological material is an important indicator of the activity of the natural focus, which can be used to predict the development of the epidemiological situation, adjust the scope and timing of prophylactic and anti-epidemic measures. It is noteworthy that there were no positive findings or single detections of WNV markers in zoological and entomological material in most subjects of the European part of the Russia. **Aims.** To obtain estimated data on the intensity of the epizootic process of WNF in the territory of the European part of Russia. **Materials and methods.** Collection of zoological and entomological material of WNV in 2021–2023 was conducted in the territories of 32 entities of the Russian Federation in accordance with the current regulatory and methodological documents. Field material was analyzed by RT-PCR using the AmpliSense WNV-FL test system, and genotyping of samples positive for WNV RNA was performed using the Ampligen-WNV-genotype-1/2/4 test system. **Results and Discussion.** During the period 2021–2023, in the course of this study vertebrates were captured: 774 birds, 1126 small mammals, and 22 frogs; and arthropods were collected: 142600 bloodsucking mosquitoes, 33 bloodsuckers, 3070 midges, 14049 ixodid ticks, and 71 argas ticks. WNV RNA was detected in 9 out of 1922 studied vertebrate animals and in 112 out of 8047 pools of blood-sucking arthropods. The infection rate of blood-sucking mosquitoes was 0.07%, ixodid ticks – 0.09%, birds – 0.9%, frogs – 9.1%, which indicates that these animal groups are widely involved in the epizootic process. Markers of WNV in field material were detected in 14 entities. In 6 of them positive findings were obtained for the first time. WNV RNA of 1 genotype was detected in pools from the Central Federal District, 2 genotypes – in all surveyed districts, 4 genotypes – from the Southern Federal District. **Conclusions.** Active reconnaissance studies led to the expansion of our ideas about the existence of WNF foci in the European part of Russia. In populations of birds and blood-sucking arthropods in this area, WNV is steadily circulating. WNV-infected birds were found in the Southern Federal District and the Central Federal District, mosquitoes – in all surveyed federal districts, amphibians and ticks – only in the Southern Federal District.

Keywords: West Nile virus, infection rate, zoological and entomological material, epizootic process

No conflict of interest to declare.

For citation: Borodai NV, Udovichenko SK, Nesgovorova AV, et al. Results of detection of RNA markers of West Nile virus in zoological and entomological material from various regions of the European part of Russia in 2021–2023. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):104–115 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-104-115>

Acknowledgment

The authors express their deep gratitude to the staff of Rospotrebnadzor institutions who participated in the organization and sampling of zoological and entomological material.

Введение

Лихорадка Западного Нила (далее – ЛЗН) – зоонозная трансмиссивная инфекция, вызываемая вирусом Западного Нила (далее – ВЗН). Циркуляция ВЗН в природе происходит главным образом между кровососущими комарами и птицами. В эпизоотический процесс также вовлекаются другие позвоночные животные (крупные и мелкие млекопитающие, земноводные) и членистоногие (иксодовые, аргасовые и гамазовые клещи) [1–3].

При эпидемиологическом надзоре за ЛЗН инфицированность ВЗН зоолого-эпидемиологического материала является важным показателем активности природного очага, который может быть использован при прогнозировании развития эпидемиологической ситуации, корректировке объемов и сроков проведения профилактических и противоэпидемиологических мероприятий.

Впервые циркуляция ВЗН в энзоотическом цикле в Российской Федерации подтверждена в 1963 г., когда возбудитель был выделен из преимаго клещей *Hyalomma plumbeum* (совр. – *H. marginatum*), снятых с грачей из Астраханской области [4]. В 1988 г. ВЗН выявлен в комарах *Culex modestus*, клещах *Dermacentor marginatus* и органах обыкновенной полевки из Краснодарского края. Интенсификация мониторинговых исследований за возбудителем ЛЗН после эпидемической вспышки в 1999 г. на юге России позволила подтвердить активный эпизоотический процесс в Волгоградской, Астраханской, Ростовской, Саратовской, Воронежской областях, Краснодарском и Ставропольском краях, Республике Калмыкия [1,5–7]. В отдельные годы установлена инфицированность ВЗН зоолого-эпидемиологического материала в Республике Ингушетия (2013 г., 2015 г.), Липецкой области (2015 г.) [8],

* For correspondence: Borodai Natalia Vladimirovna, senior researcher of laboratories of epidemiological analysis and epizootological monitoring of the Federal Government Health Institution "Volgograd Plague Control Research Institute" of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 7, st. Golubinskaya, Volgograd, 400066, Russia. +7 (8442) 39-33-22, fax: +7 (8442) 39-33-36, +7 (961) 657-57-78, borodai.nat@yandex.ru. ©Borodai NV, et al.

Республике Крым (2018 г.) [9], Москве и Московской области (2021 г.) [10,11]. Антитела к ВЗН ветеринарная служба почти ежегодно выявляет у обследуемых лошадей в Курской области [12].

Представленные данные свидетельствуют о распространении ЛЗН в различных ландшафтно-климатических зонах России. Вместе с тем обращает на себя внимание факт отсутствия положительных находок или единичные выявления маркеров ВЗН в зоолого-энтмологическом материале на большей части территории европейской части России. За длительный период изучения ЛЗН в России не получено убедительных доказательств циркуляции ВЗН практически во всех субъектах, территориально относящихся к региону Северного Кавказа. Следует также отметить, что из 31 субъекта с официально зарегистрированными местными случаями заболевания ЛЗН (по состоянию на начало 2023 г.) в 11 отсутствуют сведения об эпизоотической активности очагов этой инфекции [13].

В этой связи, активные мониторинговые исследования, направленные на выяснение реальной эпизоотологической ситуации по ЛЗН в России, представляются актуальными.

Цель – получить оценочные данные об интенсивности эпизоотического процесса ЛЗН на территории Европейской части России.

Материалы и методы

Сбор зоолого-энтмологического материала (птицы, мелкие млекопитающие, земноводные, кровососущие комары, мошки, кровососки, иксодовые и аргасовые клещи) проведен на территориях 32 субъектов Российской Федерации в 2021–2023 гг. (рис. 1). В организации и проведении сбора материала участвовали сотрудники Референс-центра по мониторингу за возбудителем ЛЗН (на базе ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора), противочумных учреждений, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии»

Рисунок 1. Субъекты, в которых проведен отбор проб зоолого-энтмологического материала в 2021–2023 гг. (цифрами обозначены: 1 – Республика Адыгея, 2 – Кабардино-Балкарская Республика, 3 – Республика Северная Осетия-Алания, 4 – Республика Ингушетия)

Figure 1. Subjects where zoological and entomological material was sampled in 2021–2023. (numbers indicate: 1 – Republic of Adygea, 2 – Kabardino-Balkarian Republic, 3 – Republic of North Ossetia-Alania, 4 – Republic of Ingushetia)



в субъектах Российской Федерации, Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации.

Отбор проб от кровососущих комаров и мошек в открытых биотопах на приусадебных участках, берегах водоемов, кладбищах, в пойменных лесах осуществляли с помощью автоматических ловушек «ЛовКом» (ООО ПроТехноСистемс, Россия), «Mosquito Magnet Executive» (Woodstream, США), «Black Kill M3000» (Россия) и энтомологического сачка, в закрытых помещениях – с помощью аккумуляторных пылесосов (BLV 18-200, Германия) и эксгаустеров. Сбор иксодовых клещей в природе проводили энтомологическим флагом по растительности, в населенных пунктах – с животных (крупный и мелкий рогатый скот, собаки). Лягушек отлавливали сачком. Отлов мелких млекопитающих и птиц осуществляли в соответствии с СанПин 3.3686-21 и МР 3.1.0211-20.

Исследование одобрено комитетом по биэтике ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (протокол № 3 от 19.03.2019 г., протокол № 3 от 25.04.2022 г.).

Все лабораторные исследования проводились на базе ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. Зоолого-энтомологический материал, отобранный специалистами Референс-центра в ходе экспедиционных выездов, транспортировали в лабораторию в термоконтейнерах («Термо-Конт МК», Россия) с хладоэлементами, при длительной транспортировке доставляли в автомобильном морозильнике. Материал, добытый специалистами практических учреждений Роспотребнадзора по заданию Референс-центра, доставлялся в замороженном виде на сухом льду или в жидком азоте. Членистоногих определяли до вида с помощью стереомикроскопа (МСП-1, ЛОМО, Россия) по стандартным ключам [14–17] и фасовали на холоде (комаров – до 30 особей, мошек – до 100, клещей – до 10) в микроцентрифужные пробирки (Eppendorf, Германия), которые хранили в морозильной камере. С целью выявления РНК ВЗН исследовали: суспензии головного мозга и внутренних органов (почки, селезенка) птиц, мелких млекопитающих, лягушек и суспензии кровососущих членистоногих. Исследования полевого материала проводили методом ОТ-ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс WNV-FL» (ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с инструкцией производителя, генотипирование положительных на наличие РНК ВЗН проб – тест-системы «Амплиген-WNV-генотип-1/2/4» (ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия).

Зараженность позвоночных вычисляли путем выделения доли положительных особей от общего числа исследованных особей (в%), индивидуальную зараженность членистоногих – по формуле Беклемишева В.Н.:

$$X = \frac{(\lg N - \lg n_0) \cdot 100}{0,434 \cdot m},$$

где X – процент зараженных эктопаразитов в исследуемой партии; $\lg N$ – десятичный логарифм общего числа исследований; $\lg n_0$ – десятичный логарифм числа исследований, давших отрицательный результат; m – число эктопаразитов в пробах [18].

Результаты и обсуждение

В рамках этого исследования добыто позвоночных: 774 особи (715 диких и 59 домашних) птиц 68 видов из 14 отрядов, 1126 мелких млекопитающих 23 видов из 4 отрядов и 22 лягушки 2 видов; собрано членистоногих: 142 600 кровососущих комаров 33 видов, относящихся к 5 родам, 33 кровососки 2 видов, 3070 мошек 3 видов из 3 родов, 14049 иксодовых клещей 16 видов из 5 родов, 71 аргасовый клещ 1 вида.

РНК ВЗН выявлена в 9 из 1922 исследованных особей позвоночных животных и в 112 из 8047 проб кровососущих членистоногих. В структуре положительных находок 82,6% составили пробы от кровососущих комаров, 9,9% – иксодовых клещей, 5,8% – птиц, 1,7% – лягушек. Уровень зараженности кровососущих комаров составил 0,07%, иксодовых клещей – 0,09%, птиц – 0,9%, лягушек – 9,1%, что свидетельствует о широком вовлечении этих групп животных в эпизоотический процесс (табл. 1, табл. 2). При исследовании проб от мелких млекопитающих, мошек и кровососок получены отрицательные результаты.

Объемы собранного материала, количество исследованных проб и полученные результаты проанализированы в разрезе округов и субъектов Российской Федерации.

Центральный федеральный округ (далее – ЦФО). В 2021–2023 гг. в ЦФО отбор проб полевого материала проведен в 12 субъектах (см. рис. 1). За этот период исследовано: 92 особи птиц, 856 особей мелких млекопитающих, 27464 кровососущих комара, 3 кровососки и 3383 иксодовых клеща.

Основную часть сборов комаров на территории ЦФО составляли представители рода *Aedes* (57,8%), удельный вес комаров рода *Anopheles* – 28,3%, *Culex* – 9,2%, *Coquillettidia* – 2,6%, *Culiseta* – 2%, *Uranotaenia* – 0,1%. Сравнение распределения вирусных маркеров среди комаров выявило определенные отличия. Уровень зараженности ВЗН комаров р. *Aedes* составил 0,005% (1 положительная проба от комаров вида *Aedes geniculatus* из Воронежской области), р. *Anopheles* – 0,07% (1 проба комаров *An. claviger* из Воронежской области и 4 пробы к. *Anopheles maculipennis*: Воронежская область – 2 пробы, Владимирская и Ивановская области – по 1), р. *Culex* – 0,15% (3 пробы комаров *Culex pipiens* из Воронежской области), р. *Coquillettidia* – 0,15% (1 проба комаров *Coquillettidia richiardii* из Тульской области). В пробах

Таблица 1. Таксономические группы позвоночных животных, исследованных на инфицированность ВЗН в 2021–2023 гг.

Table 1. Taxonomic groups of vertebrates tested for WNV infection in 2021–2023

Таксон Taxon	Количество видов Number of species	Количество особей Number of individuals	Количество положительных особей Number of positive individuals
Класс Птицы (<i>Aves</i>)	68	774	7
Отряд Курообразные (<i>Galliformes</i>)	4	109	0
Отряд Голубеобразные (<i>Columbiformes</i>)	3	61	0
Отряд Гусеобразные (<i>Anseriformes</i>)	15	283	1
Отряд Ржанкообразные (<i>Charadriiformes</i>)	7	38	0
Отряд Поганкообразные (<i>Podicipediformes</i>)	1	6	0
Отряд Журавлеобразные (<i>Gruiformes</i>)	1	7	0
Отряд Пеликанообразные (<i>Pelecaniformes</i>)	4	24	1
Отряд Олушеобразные (<i>Suliformes</i>)	2	97	5
Отряд Воробьинообразные (<i>Passeriformes</i>)	26	138	0
Отряд Дятлообразные (<i>Piciformes</i>)	1	2	0
Отряд Птицы-носороги (<i>Bucerotiformes</i>)	1	2	0
Отряд Кукушкообразные (<i>Cuculiformes</i>)	1	1	0
Отряд Ракшеобразные (<i>Coraciiformes</i>)	1	5	0
Отряд Соколообразные (<i>Falconiformes</i>)	1	1	0
Класс Млекопитающие (<i>Mammalia</i>)	23	1126	0
Отряд Грызуны (<i>Rodentia</i>)	15	1063	0
Отряд Насекомоядные (<i>Eulipotyphla</i>)	6	60	0
Отряд Зайцеобразные (<i>Lagomorpha</i>)	1	2	0
Отряд Рукокрылые (<i>Chiroptera</i>)	1	1	0
Класс Земноводные (<i>Amphibia</i>)	2	22	2
Отряд Бесхвостые (<i>Anura</i>)	2	22	2

из Воронежской и Ивановской областей установлено принадлежность РНК ВЗН ко 2 генотипу.

Подавляющее большинство добытых клещей относились к роду *Dermacentor* (74,4%), представители рода *Ixodes* составили в сборах 25,6%. По итогам исследования клещей, собранных на территории 10 субъектов (Белгородской, Владимирской, Ивановской, Костромской, Курской, Липецкой, Тамбовской, Тверской, Тульской, Ярославской областей) округа, положительных на наличие РНК ВЗН проб не выявлено.

На территории 6 субъектов ЦФО (Курская, Владимирская, Ивановская, Липецкая, Ярославская, Костромская области) исследовали пробы органов от птиц, принадлежащих 4 отрядам: Гусеобразные (35,9%), Голубеобразные (33,7%), Воробьинообразные (23,9%) и Ржанкообразные (6,5%). Уровень зараженности птиц отряда Гусеобразные составил 3% (в 1 пробе от кряквы из Ивановской области выявлена РНК ВЗН 1 генотипа).

Из обследованных мелких млекопитающих в округе большую часть (93,2%) составили представители отряда Грызуны, 6,7% – отряда Насекомоядные, 0,1% – отряда Рукокрылые. РНК ВЗН не была обнаружена ни в одной пробе мелких млекопитающих.

Таким образом, исследования на наличие маркеров ВЗН в полевом материале из ЦФО подтвердили циркуляцию вируса в 4 субъектах: Воронежской, Тульской, Владимирской и Ивановской областях.

Северо-Кавказский федеральный округ (далее – СКФО). В 2021–2023 гг. исследования на наличие маркеров ВЗН членистоногих и позвоночных проведены во всех субъектах СКФО. В общей сложности собрано 90 особей птиц (от каждой брали от 1 до 3 проб), 82 особи мелких млекопитающих, 15 309 кровососущих комаров и 3887 иксодовых клещей.

На обследованных территориях отобраны кровососущие комары, относящиеся к 5 родам:

Таблица 2. Таксономические группы кровососущих членистоногих, исследованных на инфицированность ВЗН в 2021–2023 гг.

Table 2. Taxonomic groups of blood-sucking arthropods tested for WNV infection in 2021–2023

Таксон Taxon	Количество видов Number of species	Количество особей Number of individuals	Количество проб Number of pools	Количество положительных проб Number of positive pools
Класс Насекомые (<i>Insecta</i>), Отряд <i>Diptera</i>	38	145703	5664	100
Семейство Кровососущие комары (<i>Culicidae</i>)	33	142600	5631	100
Род <i>Aedes</i>	21	59947	2245	30
Род <i>Anopheles</i>	5	28993	1352	13
Род <i>Coquillettidia</i>	1	3635	162	4
Род <i>Culex</i>	2	49173	1789	51
Род <i>Culiseta</i>	3	628	71	0
Род <i>Uranotaenia</i>	1	224	12	2
Семейство Кровососки (<i>Hippoboscidae</i>)	2	33	2	0
Семейство Мошки (<i>Simuliidae</i>)	3	3070	31	0
Класс Паукообразные (<i>Arachnida</i>), Отряд <i>Ixodida</i>	16	14120	2383	12
Семейство Аргасовые клещи (<i>Argasidae</i>)	1	71	10	0
Род <i>Argas</i>	1	71	10	0
Семейство Иксодовые клещи (<i>Ixodidae</i>)	15	14049	2373	12
Род <i>Hyalomma</i>	3	2210	615	9
Род <i>Rhipicephalus</i>	6	4247	808	0
Род <i>Dermacentor</i>	3	6290	779	2
Род <i>Ixodes</i>	2	1251	164	1
Род <i>Haemaphysalis</i>	1	51	7	0

Culex (43,5%), *Aedes* (31,5%), *Anopheles* (22,4%), *Coquillettidia* (2,3%) и *Uranotaenia* (0,3%). По итогам исследований уровень зараженности комаров рода *Culex* составил 0,19% (в 9 пробах от комаров *Culex pipiens* из Ставропольского края, в 1 пробе от комаров *Cx. pipiens* из Республики Дагестан, в 1 пробе – *Cx. pipiens* и 2 пробах – *Cx. modestus* из Карачаево-Черкесской Республики), комаров рода *Anopheles* – 0,04% (в 1 пробе к *Anopheles maculipennis* из Республики Северная Осетия-Алания). В пробах обнаружено присутствие ВЗН 2 генотипа.

Из 6 субъектов (Чеченская Республика, Республика Ингушетия, Республика Северная Осетия-Алания, Ставропольский край, Карачаево-Черкесская Республика, Кабардино-Балкарская Республика) округа исследован материал от клещей, принадлежащих к 5 родам: *Rhipicephalus* (81,1%), *Dermacentor* (11,8%), *Hyalomma* (4%), *Ixodes* (2,1%) и *Haemaphysalis* (1%). Положительных находок не обнаружено.

В ходе эпизоотологического обследования в 4 субъектах (Чеченская Республика, Ставропольский край, Кабардино-Балкарская Республика, Республика

Северная Осетия-Алания) добыты птицы, относящиеся к 8 отрядам. В сборах преобладали представители отрядов Воробьинообразные (51,9%) и Курообразные (27,8%). Доля остальных отрядов (Голубеобразные, Гусеобразные, Пеликанообразные, Птицы-носороги, Ракшеобразные и Соколообразные) в сумме составила 20,3%. По итогам исследования птиц на территории округа маркеры возбудителя ЛЗН не выявлены.

Мелкие млекопитающие, отобранные на территории 5 субъектов (Чеченская Республика, Республика Ингушетия, Кабардино-Балкарская Республика, Ставропольский край, Республика Северная Осетия-Алания) округа, были представлены отрядами Грызуны (98,8%) и Насекомоядные (1,2%). РНК ВЗН в анализируемых пробах не обнаружена.

По результатам исследований циркуляция ВЗН подтверждена в 4 субъектах СКФО: Карачаево-Черкесской Республики, Республики Дагестан, Ставропольского края и Республики Северная Осетия-Алания.

Приволжский федеральный округ (далее – ПФО). На территории ПФО исследования инфицированности

ВЗН зоолого-энтомологического материала проводились в 7 субъектах (см. рис. 1). Всего собрано 113 особей птиц, 87 особей мелких млекопитающих, 14 особей земноводных, 24095 кровососущих комаров, 2635 иксодовых клещей и 70 мошек.

В наших сборах, добытых на территории 7 субъектов (Саратовская область, Республика Марий Эл, Чувашская Республика, Республика Мордовия, Самарская, Ульяновская, Нижегородская области), присутствовали кровососущие комары 5 родов: *Aedes* (44,3%), *Anopheles* (33,5%), *Culex* (16,8%), *Coquillettidia* (3,5%) и *Culiseta* (1,9%). Положительные на наличие РНК ВЗН пробы выявлены от комаров рода *Aedes* (уровень зараженности – 0,02%): по 1 пробе от комаров *Aedes caspius*, *Ae. vexans*, *Ae. communis* из Саратовской области и *Anopheles* (уровень зараженности – 0,01%): в 1 пробе от комаров к. *Anopheles maculipennis* из Нижегородской области. В исследуемых пробах обнаружена РНК ВЗН 2 генотипа.

При исследовании иксодовых клещей из 3 родов (*Dermacentor* – 89,6% от общего числа собранных клещей, *Ixodes* – 9,4%, *Rhipicephalus* – 1%), птиц из 6 отрядов (Гусеобразные – 38,3%, Воробьинообразные – 34,6%, Ржанкообразные – 13,1%, Курообразные – 8,4%, Голубеобразные – 4,7% и Дятлообразные – 0,9%), мелких млекопитающих (только представители отряда Грызуны), земноводных и мошек маркеры ВЗН не были выявлены.

Из вышесказанного следует, что циркуляция ВЗН подтверждена на территории 2 субъектов: Саратовской и Нижегородской областей.

Южный федеральный округ (далее – ЮФО). Отбор проб полевого материала проведен в 6 субъектах (см. рис.1). На наличие маркеров ВЗН были протестированы материалы от 479 особей птиц, 101 особи мелких млекопитающих, 75732 комаров, 3000 мошек, 30 кровососок, 4144 иксодовых и 71 аргасовых клещей. Доля зоолого-энтомологического материала, добытого в ЮФО, составила 43,7% от совокупного объема исследований Референс-центра, проведенных в 2021–2023 гг., поскольку помимо разовых экспедиционных выездов, в трех субъектах (Астраханская, Волгоградская области и Республика Калмыкия) были организованы точки долговременного наблюдения за активностью очагов ЛЗН.

Наиболее многочисленными в сборах комаров, отловленных на территории ЮФО, являлись представители рода *Culex* (46,8%). Удельный вес комаров рода *Aedes* составил 30,1% *Anopheles* – 19,1%, *Coquillettidia* – 3%, *Culiseta* – 0,7%, *Uranotaenia* – 0,3%. Маркеры ВЗН были выявлены у представителей всех родов, за исключением р. *Culiseta*. Зараженность комаров р. *Culex* составила 0,1% (35 проб, включая 4 – от *Culex pipiens* из Республики Калмыкия, 3 – от *Cx. pipiens* и 1 – от *Cx. modestus* из Астраханской области, 5 – от *Cx. modestus* и 22 – от *Cx. pipiens* из Волгоградской

области), р. *Aedes* – 0,09% (13 – от *Aedes vexans*, 11 – от *Ae. caspius*, 1 – от *Ae. flavescens* из Волгоградской области, 1 – от *Ae. caspius* из Ростовской области), р. *Anopheles* – 0,05% (2 – от *Anopheles hyrcanus* и 4 – от к. *An. maculipennis* из Волгоградской области), р. *Uranotaenia* – 1,6% (2 – от *Uranotaenia unguiculata* из Волгоградской области), р. *Coquillettidia* – 0,15% (3 – от *Coquillettidia richiardii* из Волгоградской области).

Исследования инфицированности клещей проводились на территории 5 субъектов округа (Астраханская, Волгоградская, Ростовская области, Республика Калмыкия, Республика Адыгея). В структуре исследованных проб клещи р. *Hyalomma* составили 61,9%, *Rhipicephalus* – 22,2% и *Dermacentor* – 13,6%, *Ixodes* – 1,3% и *Argas* – 1,1%. РНК ВЗН выявлена в пробах от представителей 3 родов: р. *Hyalomma* – 4 пробы от клещей *Hyalomma marginatum* из Астраханской области, 3 пробы от клещей *H. marginatum* и 1 проба от *H. scupense* из Волгоградской области; р. *Dermacentor* – 2 пробы от *Dermacentor marginatus* из Волгоградской области; р. *Ixodes* – 1 проба от *Ixodes ricinus* из Ростовской области. Уровень зараженности ВЗН клещей вышеуказанных родов составил 0,47%, 0,37% и 1,07% соответственно.

На наличие маркеров ВЗН в округе исследовали птиц из отрядов: Гусеобразные (43,8%), Олушеобразные (20,3%), Курообразные (17,4%), Воробьинообразные (5%), Пеликанообразные (4,4%), Ржанкообразные (3,6%), Голубеобразные (4%), Журавлеобразные (1,3%), Кукушкообразные (0,2%). В ходе исследования зараженность ВЗН птиц отряда Пеликанообразные составила 4,8% (1 серая цапля из Волгоградской области), отряда Олушеобразные – 5,2% (5 больших бакланов из Волгоградской области).

При исследовании материалов от мелких млекопитающих из 2 субъектов (Волгоградская область и Республика Адыгея), относящихся к 3 отрядам: Грызуны (96%), Насекомоядные (2%), и Зайцеобразные (2%) положительные находки не выявлены.

Исследование земноводных на инфицированность ВЗН проводили только в Волгоградской области. РНК ВЗН выявлена у 2 из 8 (25%) особей вида Лягушка озерная.

По итогам исследований циркуляция возбудителя ЛЗН подтверждена в 4 субъектах: Волгоградской, Ростовской, Астраханской областях и Республике Калмыкия. РНК ВЗН 2 генотипа – обнаружена в 6 пробах птиц (Волгоградская область), 72 пробах комаров (Астраханская, Ростовская, Волгоградская, Республика Калмыкия), 6 пробах клещей (Астраханская и Волгоградская области), 4 генотипа – в 2 пробах земноводных и 2 пробах комаров (Волгоградская область).

В целом в 2021–2023 гг. маркеры ВЗН в полевом материале выявлены в 14 субъектах (рис. 2). В Тульской, Владимирской, Ивановской,

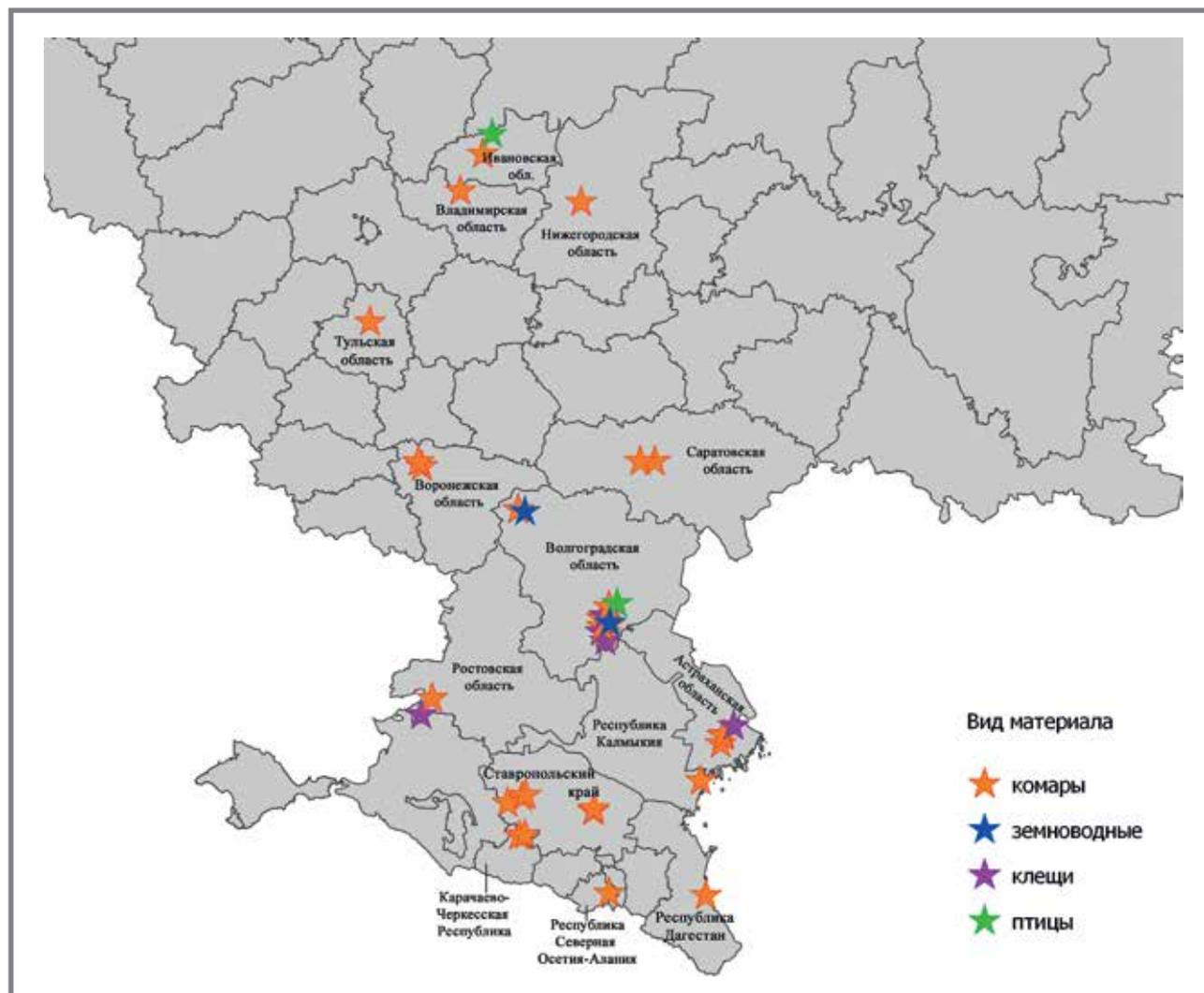
Нижегородской областях, Карачаево-Черкесской Республике и Республике Северная Осетия-Алания положительные находки получены впервые. Ежегодно РНК ВЗН выделяли в пробах полевого материала из ЮФО (Волгоградская, Астраханская, Ростовская области). Таким образом, наши результаты подтверждают стабильное существование очагов этой арбовирусной лихорадки на юге России и циркуляцию ВЗН на более северных территориях Европейской части России.

Расширение территорий Российской Федерации, на которых были обнаружены проявления эпизоотического процесса ЛЗН, в первую очередь, можно объяснить проведением активного мониторинга. Подтверждением этого являются результаты прицельных мониторинговых исследований циркуляции новых и известных вирусов в России, проводимых в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Так, специалистами этого учреждения в 2022–2023 гг. показана циркуляция ВЗН в природных очагах на территории Республик Карелия, Башкортостан,

Тыва, где ранее находки этого возбудителя в зоолого-энтомологическом материале отсутствовали [19].

На интенсивность передачи ВЗН, которая, как известно, определяется высокой численностью и инфицированностью компетентных комаров, могло повлиять и потепление климата. Температура воздуха выше нормы может приводить: к сокращению периода развития вируса в переносчиках, увеличению темпов роста популяций переносчиков, ускорению эволюции вируса и повышению эффективности передачи возбудителя птицам. Увеличение количества осадков положительно коррелирует со вспышками заболеваний из-за подъема численности комаров, в то время как засухи приводят к концентрации вокруг оставшихся источников воды и более частому контактированию птиц и комаров. Погодные условия также могут влиять на характер размножения птиц – природных резервуаров. Например, откладка первых яиц в более ранние, чем обычно, сроки может влиять на количество птенцов в начале сезона передачи

Рисунок 2. Точки выявления положительных находок ВЗН в зоолого-энтомологическом материале, исследованном на базе Референс-центра в 2021–2023 гг.
Figure 2. Points for identifying positive findings of WNV in zoological and entomological material studied at the Reference Center in 2021–2023



ВЗН и количество выводов в течение сезона [20]. По оценке Росгидромета, в среднем по России скорость потепления значительно превосходит среднюю по земному шару: 0,51°C за десятилетие, причем каждое десятилетие с 1981–1990 гг. теплее предыдущего, а из десяти самых теплых лет девять наблюдались в XXI веке. Наиболее значительные изменения произошли в статистике крупномасштабных летних волн тепла на европейской территории России (эпизодов длительностью от 5 дней со средней температурой в регионе выше 90-го перцентиля): если в 1961–1980 гг. их наблюдалось всего три, то в 2001–2020 гг. таких волн не наблюдалось только летом 2004 г. [21].

Все эти изменения напрямую или опосредованно приводят к повышению скорости репликации возбудителя, увеличению численности и сроков активности природных резервуаров и переносчиков. Поэтому в XXI веке активность эпизоотического процесса регистрируется не только на южных территориях.

Анализируя структуру положительных находок, отметим, что у птиц маркеры ВЗН выявлены только от серой цапли (1 особь) и водоплавающих: кряквы (1) и больших бакланов (5). Зараженность птиц составила 0,9%. Большинство положительных на наличие РНК ВЗН особей выявлено в Волгоградской области, на которую пришлось 60,6% совокупного объема материала от резервуарных хозяев. Отсутствие положительных находок от птиц, отобранных из других территорий России, связано с недостаточными (единичными) объемами их исследований. Вместе с тем, обнаружение маркеров ВЗН среди птиц при плановом мониторинге является важным предиктором возможного осложнения эпидемиологической ситуации. Так, высокая зараженность ВЗН среди резервуарных хозяев наблюдалась в период интенсивных эпизоотий с массовой заболеваемостью и гибелью птиц, предшествовавших по времени вспышкам ЛЗН среди людей в Нью-Йорке в 1999 г., Москве и Московской области в 2021 г. [11,22,23].

Отрицательные результаты исследований довольно большого объема проб мелких млекопитающих, вероятно, можно объяснить нарушениями холодной цепи при сборе и хранении материала, поскольку исследуемые нами грызуны отбирались в течение эпидемического сезона только практическими специалистами Роспотребнадзора и хранились в лабораториях ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» до передачи их для исследования в Референс-центре в течение 2 и более месяцев. О достаточно высокой зараженности ВЗН мелких млекопитающих, в частности, свидетельствуют результаты исследований активности очагов ЛЗН на юге Западной Сибири (до 7,5% – в Томской области, 12,7–47,4% – в Новосибирской области) [24].

Высокий уровень инфицированности лягушек ВЗН 4 генотипа (9,1% от всех протестированных) свидетельствует об активном участии этих

земноводных в сохранении возбудителя в очагах. Вместе с тем, патогенность ВЗН, относящегося к данному генотипу, для позвоночных, в том числе человека, требует углубленного изучения.

В наших исследованиях показано, что широкий спектр видов комаров включается в циркуляцию ВЗН. В структуре положительных находок от комаров (см. рис. 3) преобладают пробы вида *Culex pipiens* L., что согласуется с проведенными ранее оценками роли этого переносчика в США, странах ЕС и на юге России [25–28]. Полученные данные также могут быть связаны с достаточно большим объемом исследований *Culex pipiens* L., а также временем проведения мониторинга, совпавшим с пиком численности комаров этого вида (конец июля–август). Вместе с тем, в сборах из центральной части России, комары *Culex pipiens* L. были менее широко представлены, а в структуре положительных находок пробы от этого вида составили только 6,8%. Очевидно, требуются дальнейшие исследования по уточнению роли комара *Culex pipiens* L. в течении эпизоотического и эпидемического процесса ЛЗН в центральных регионах страны, изучению видового состава переносчиков и определению доминирующих видов в период высокого риска заражения ВЗН человека.

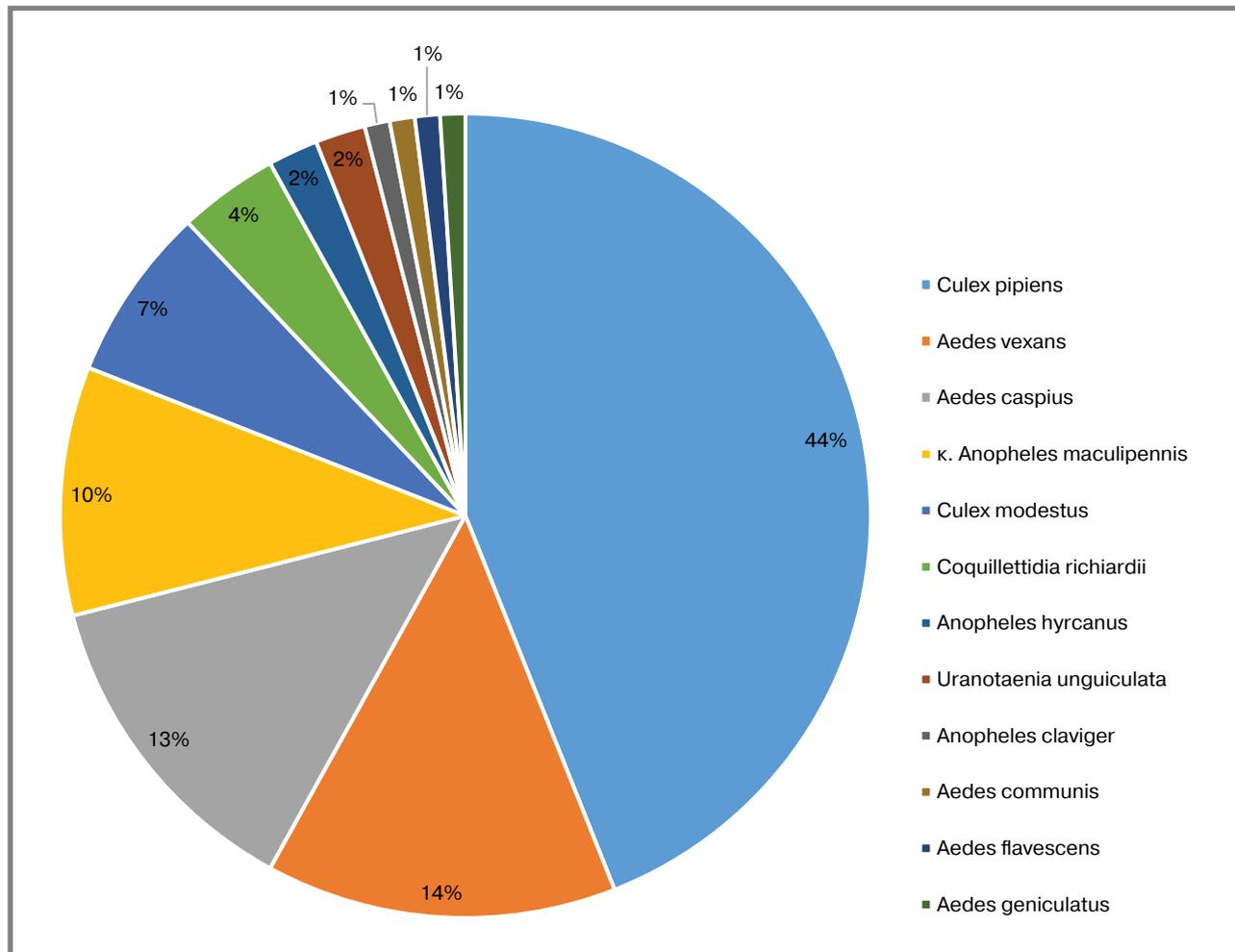
Существенную долю в структуре положительных проб (см рис. 3) от кровососущих комаров занимают массовые по численности на территории европейской части России комары комплекса *Anopheles maculipennis*, *Aedes vexans* и *Aedes caspius*. Высокая выявляемость ВЗН среди комаров рода *Aedes* при исследовании зоолого-энтомологического материала в 2022–2023 гг. показана специалистами ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Геном ВЗН обнаружен в различных представителях рода *Aedes* в Хабаровском, Забайкальском, Краснодарском краях, Астраханской и Сахалинской областях, Республиках Башкортостан, Тыва, Хакасия [19]. Эти данные позволяют предполагать их активное участие в поддержании циркуляции ВЗН в природных очагах и, возможно, передаче инфекции человеку.

На долю вида *Culex modestus*, который признан в более ранних исследованиях одним из основных переносчиков на юге России [28], в наших результатах приходится всего лишь 7%, что, возможно, объясняется отсутствием или малым количеством в сборах комаров этого вида в центральной части России и во всех регионах Северного Кавказа.

Общий уровень зараженности кровососущих комаров, собранных в 2021–2023 гг., составил 0,07%.

Следует отметить, что наибольшее количество положительных проб от комаров (47,1% от суммы положительных) собрано на территории дачных участков и в сельских населенных пунктах, где в летний период концентрируется основная часть населения. На городские и природные биотопы пришлось 33,1% и 19,8% соответственно.

Рисунок 3. Структура положительных на наличие РНК ВЗН проб от кровососущих комаров, собранных в европейской части Российской Федерации и исследованных на базе Референс-центра в 2021–2023 гг.
Figure 3. Structure of pools positive for the presence of WNV RNA from blood-sucking mosquitoes collected in the European part of the Russian Federation and studied at the Reference Center in 2021–2023



По результатам наших исследований дополнен список видового состава кровососущих комаров в Нижегородской (видами *Aedes caspius*, *Aedes detritus*, *Aedes flavescens*, *Aedes sticticus*, *Culiseta annulata*, *Culiseta longiareolata* и *Anopheles claviger*), Астраханской областях (*Culiseta longiareolata* и *Aedes dorsalis*), Республик Калмыкия (*Anopheles algeriensis* и *Coquillettidia richardii*) и Адыгея (*Aedes koreicus* впервые обнаружен здесь в 2022 г.).

Положительные находки от иксодовых клещей были зарегистрированы как от пастбищных видов (*Hyalomma marginatum* – 58,3%, *Dermacentor marginatus* – 16,7%, *Ixodes ricinus* – 8,3%), так и на стойловых (*H. scupense* – 16,7%), что свидетельствует о способности этой группы членистоногих заражаться не только в природных условиях, но и от сельскохозяйственных животных. Инфицированность исследованных иксодовых клещей составила 0,09%. Сходный уровень зараженности клещей вида *H. marginatum* установлен для наиболее активного очага ЛЗН в России – Астраханской области [29].

Интерес представляет факт, что РНК ВЗН выявлена в 2023 г. в первой декаде апреля в период отсутствия основных переносчиков у кряквы из Ивановской области и иксодовых клещей из Волгоградской области, что говорит о возможности сохранения возбудителя в зимний период.

Заключение

На основании результатов исследования можно констатировать, что проведение активных рекогносцировочных исследований привело к расширению наших представлений о существовании очагов ЛЗН на Европейской части России. В популяциях птиц и кровососущих членистоногих на этой территории устойчиво циркулирует ВЗН. Инфицированные ВЗН птицы обнаружены в ЮФО и ЦФО, комары – во всех обследованных округах, земноводные и клещи – только в ЮФО. Необходимы дальнейшие мониторинговые исследования полевого материала в достаточных для выявления ВЗН объемах как на эндемичных, так и на сопредельных с ними территориях.

Литература

1. Сборник материалов по вспышке лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2010 году. Онищенко Г. Г., ред. – Волгоград: ООО Волга-Паблицер, 2011. – 244 с.
2. Karim SU, Bai F. Introduction to West Nile Virus. *Methods Mol Biol.* 2023;2585:1–7. DOI: 10.1007/978-1-0716-2760-0_1. PMID: 36331759; PMCID: PMC10719965.
3. Mingione M, Branda F, Maruotti A, Ciccozzi M, Mazzoli S. Monitoring the West Nile virus outbreaks in Italy using open access data. *Sci Data.* 2023 Nov 7;10(11):777. DOI: 10.1038/s41597-023-02676-0. PMID: 37935727; PMCID: PMC10630380.
4. Чумаков М. П., Беляева А. П., Бутенко А. М. и др. Выделение и изучение своеобразного вируса из клещей *Hyalomma plumbeum* и лихорадящего больного в Астраханской области. В сб. материалов 11-й научной сессии ИПВЭ. М.; 1964: 5.
5. Углева С. В., Тагирова З. Г., Тутельян А. В. и др. Лихорадка Западного Нила на территории Астраханской области. *Инфекционные болезни.* 2018; 16(4): 91–96. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-91-96
6. Матросов А.Н., Чекашов В. Н., Поршаков А. М. и др. Условия циркуляции вируса и предпосылки формирования природных очагов лихорадки Западного Нила в Саратовской области. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2013;3:17–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-3-17-22
7. Лиджи-Гаряева Г. В., Кулик В. В., Усунцынов Б. Г. и др. Лихорадка Западного Нила в Республике Калмыкия. *Проблемы особо опасных инфекций на Северном Кавказе: материалы региональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию со дня основания ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора (г. Ставрополь, 17 мая 2022 года).* Куличенко А. Н., ред. – Ставрополь: 2022: 34.
8. Путинцева Е. В., Смелянский В.П., Бородай Н. В. и др. Лихорадка Западного Нила в 2015 г. в мире и на территории Российской Федерации. *Прогноз развития эпидемической ситуации в 2016 г. Проблемы особо опасных инфекций.* 2016;1:33–39. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-33-39
9. Тихонов С.Н., Зинич Л.С., Якунин С.Н. и др. О случае лихорадки Западного Нила в Крыму в 2018 г. *Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в государствах-участниках СНГ: Материалы XIV Межгосударственной научно-практической конференции, посвященной 100-летию ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб».* Попова А.Ю., Кутырев В. В., ред., Саратов; 2018: 369–371.
10. Климова Е. А., Кареткина Г. Н., Шакарьян А. К. и др. Лихорадка Западного Нила на территории Московской агломерации. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2021. – Т. 10, № 4(39). – С. 13–21. – DOI 10.33029/2305-3496-2021-10-4-13-21 – EDN ILXGAX.
11. Сычева К. А., Федорова М. В., Макенов М. Т. и др. Переносчики и резервуарные хозяева возбудителя лихорадки Западного Нила во время вспышки заболевания в Москве. *Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского.* *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы.* Москва; 2022: 159. EDN: LGUIRC
12. Путинцева Е.В., Удовиченко С. К., Никитин Д.Н. и др. Лихорадка Западного Нила: результаты мониторинга за возбудителем в 2021 г. в Российской Федерации, прогноз заболеваемости на 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2022; 1:43–53. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-43-53
13. Путинцева Е.В., Удовиченко С. К., Никитин Д.Н. и др. Лихорадка Западного Нила в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;1:75–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-75-84
14. Гутевич А. В., Мончадский А. С., Штакельберг А. А. Фауна СССР. Насекомые двукрылые. Комары (Семейство Culicidae). Л.: Наука; 1970.Т. III, вып. 4. 384 с.
15. Рубцов И. А. Фауна СССР. Насекомые двукрылые. Т. 6, Вып. 6. Мошки (сем. Simuliidae) Л.: Наука; 1956. – 860 с.
16. Филиппова Н. А. Фауна СССР. Паукообразные. Иксодовые клещи подсем. Ixodinae. – Л.: Наука, 1977. Т. 4. Вып. 4. – 396 с.
17. Филиппова Н. А. Фауна СССР. Паукообразные. Аргасовые клещи (Argasidae) – М., 1966. Т. 4. Вып. 3. – 255 с.
18. Об обзоре и прогнозе активности природных очагов инфекционных болезней в Российской Федерации на весну 2024 г: Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека №02/119-2024-32 от 10.01.2024 г. М.; 2024. – 84 р.
19. Young JJ, Haussig JM, Aberle SW, et al. Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. *Euro Surveill.* 2021;26(19): pii=2001095. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2001095
20. Третий оценочный доклад об изменении климата и их последствиях на территории Российской Федерации. *Общее резюме.* – СПб.: Научное издание технологий, 2022: 124 с.
21. Nash, D., Mostashari, F., Fine, A., Miller, J., O’Leary, D., Murray, K., et al. (2001). The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New England Journal of Medicine.* 344(24), 1807–1814. <https://doi.org/10.1056/Nejm200106143442401>
22. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile Virus Activity. New York and New Jersey, 2000. 21.07.2000. Доступно на: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4928a3.htm>
23. Донченко А. С., Юшков Ю. Г., Кононова Ю. В., Шестопалов А. М. Анализ эпизоотической ситуации по лихорадке Западного Нила среди диких и сельскохозяйственных животных в Новосибирской области. *Ветеринарная медицина.* 2012; 96: 23–24.
24. Andreadis TG. The contribution of Culex pipiens complex mosquitoes to transmission and persistence of West Nile virus in North America. *J Am Mosq Control Assoc.* 2012 Dec;28(4 Suppl):137–51. DOI:10.2987/8756-971X-28.4s.137. PMID: 23401954.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidelines for the surveillance of native mosquitoes in Europe. Stockholm: ECDC; 2014. DOI: 10.2900/37227
26. Engler O., Savini G., Papa A. et al. European surveillance for West Nile virus in mosquito populations. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(10):4869–4895. Published 2013 Oct 11. DOI:10.3390/ijerph10104869
27. Федорова М. В., Бородай Н. В. О необходимости и путях совершенствования энтомологического мониторинга при эпидемиологическом надзоре за лихорадкой Западного Нила. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2017; 2: 37–42.
28. Львов Д. Н., Щелканов М. Ю., Джаркенов А. Ф. и др. Популяционные взаимодействия вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) с членистоногими переносчиками, позвоночными животными, людьми в среднем и нижнем поясах дельты Волги, 2001–2006 гг. *Вопросы вирусологии.* 2009; 2:36–43

References

1. Collection of materials on the outbreak of West Nile fever in the Russian Federation in 2010. Onishchenko G.G., ed. – Volgograd: Volga-Publisher, 2011. – 244 p. (In Russ.).
2. Karim SU, Bai F. Introduction to West Nile Virus. *Methods Mol Biol.* 2023;2585:1–7. DOI: 10.1007/978-1-0716-2760-0_1. PMID: 36331759; PMCID: PMC10719965.
3. Mingione M, Branda F, Maruotti A, Ciccozzi M, Mazzoli S. Monitoring the West Nile virus outbreaks in Italy using open access data. *Sci Data.* 2023 Nov 7;10(11):777. DOI: 10.1038/s41597-023-02676-0. PMID: 37935727; PMCID: PMC10630380.
4. Chumakov M. P., Beljaeva A. P., Butenko A. M., et al. The isolation and study of a peculiar virus from Hyalomma plumbeum ticks and a feverish patient in the Astrakhan region. *In Proceedings of the 11th Scientific Session of IPVE.* M.; 1964: 5. (In Russ.).
5. Ugleva S.V., Tagirova Z.G., Tutel’yan A.V., et al. West Nile fever on the territory of the Astrakhan region. *Infectious Diseases.* 2018; 16(4):91–96. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-91-96.
6. Matrosov A.N., Chekashov V.N., Porshakov A.M., et al. Conditions for Virus Circulation and Premises for Natural West Nile Fever Foci Formation in the Territory of the Saratov Region. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2013; 3:17–22. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2013-3-17-22.
7. Lidzhi-Garjaeva G.V., Kulik V.V., Usuncynov B.G., et al. West Nile fever in the Republic of Kalmykia. *Problems of especially dangerous infections in the North Caucasus: materials of the regional scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 70th anniversary of the founding of the Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor (Stavropol, 17 May 2022)* Kulichenko A.N., ed. Stavropol; 2022: 34. (In Russ.)
8. Putintseva E.V., Smelyanskiy V.P., Boroday N.V., et al. West Nile Fever across the World and in the Russian Federation in 2015. *Forecast of the Epidemic Situation Development in 2016. Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2016; 1:33–39. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-33-39
9. Tihonov S.N., Zinich L.S., Jakunin S.N. About the case of West Nile fever in Crimea in 2018. *Ensuring sanitary and epidemiological well-being in the CIS member states: Materials of the XIV Interstate Scientific and Practical Conference dedicated to the 100th anniversary of the RusRAPI “Microbe”.* Popova A.Y., Kutuyev V.V., ed., Saratov; 2018: 369–371.
10. Klimova E.A., Karetkina G.N., Shakaryan A.K., et al. West Nile fever on the territory of the Moscow agglomeration. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2021; 10(4): 13–21 (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-4-13-21.
11. Sycheva K.A., Fedorova M.V., Makenov M.T., et al. Vectors and reservoir hosts of the West Nile fever pathogen during the disease outbreak in Moscow. *Proceedings of the XIV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky.* *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats.* Moscow; 2022: 159. (In Russ.).
12. Putintseva E.V., Uдовиченко S.K., Nikitin D.N., et al. West Nile Fever: Results of Monitoring over the Causative Agent in the Russian Federation in 2021, the Incidence Forecast for 2022. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2022; 1:43–53. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-43-53
13. Putintseva E.V., Uдовиченко S.K., Nikitin D.N., et al. West Nile Fever in the Russian Federation in 2022, the Incidence Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2023; 1:75–84. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-75-84
14. Gutsevich AV, Monchadskii AS, Stackelberg AA. Fauna of the USSR. Insects Diptera. Mosquitoes (Family Culicidae). Leningrad: Science; 1970. Vol. III, issue 4. –384 p. (In Russ.).
15. Rubcov I. A. Fauna of the USSR. Insects Diptera. Vol. 6, issue 6. Gnats (family Simuliidae) L.: Science; 1956. –860 p. (In Russ.).
16. Filippova N. A. Fauna of the USSR: Spiders. Ixodes ticks of the subfamily Ixodinae. – L.: Science; 1977. Vol. 4. issue 4 – 396 p. (In Russ.).
17. Filippova N. A. Fauna of the USSR: Spiders. Argas ticks (Argasidae) – M., 1966. Vol. 4. issue 3. – 255 p. (In Russ.).
18. Ob obzore i prognoze aktivnosti prirodnyh ochagov infekcionnyh boleznej v Rossijskoj Federacii na vesnu 2024 g: Pis'mo Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka №02/119-2024-32 ot 10.01.2024 g. M.; 2024. – 84 p. (In Russ.).

19. Young JJ, Haussig JM, Aberle SW, et al. *Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. Euro Surveill.* 2021;26(19): pii-2001095. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2001095
20. *Third Assessment Report on Climate Change and its Impacts on the Territory of the Russian Federation. General summary.* Spb.: Science-intensive technologies, 2022: 124 p. (In Russ.).
21. Nash, D., Mostashari, F., Fine, A., Miller, J., O'Leary, D., Murray, K., et al. *The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. New England Journal of Medicine.* 2001; 344(24): 1807–1814. DOI:10.1056/Nejm200106143442401
22. *Centers for Disease Control and Prevention. West Nile Virus Activity. New York and New Jersey, 2000. 21.07.2000. Available at: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4928a3.htm*
23. Donchenko A.S., Yuskov Yu.G., Kononova Yu.V., Shestopalov A.M. *Analysis of epizootic situation on West Nile fever among wild and farm animals in Novosibirsk region. Veterinarna meditsina.* 2012; 96: 23–24. (In Russ.).
24. Andreadis TG. *The contribution of Culex pipiens complex mosquitoes to transmission and persistence of West Nile virus in North America. J Am Mosq Control Assoc.* 2012 Dec;28(4 Suppl):137–51. DOI: 10.2987/8756-971X-28.4s.137. PMID: 23401954.
25. *European Centre for Disease Prevention and Control. Guidelines for the surveillance of native mosquitoes in Europe.* Stockholm: ECDC; 2014. DOI: 10.2900/37227
26. Engler O., Savini G., Papa A., et al. *European surveillance for West Nile virus in mosquito populations. Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(10):4869–4895. Published 2013 Oct 11. DOI: 10.3390/ijerph10104869
27. Fedorova MV, Borodai NV. *On the necessity and ways to improve the entomological monitoring in the epidemiological surveillance for West Nile fever. Medical parasitology and parasitic diseases.* 2017; 2:37–42. (In Russ.).
28. L'vov D.N., Shchelkanov M.Yu., Dzharkeov A.F., et al. *Population interactions of the West Nile fever virus (Flaviviridae, Flavivirus) with arthropod vectors, vertebrate animals, and humans in the territory of the central and lower Volga river estuary, 2001–2006. Problems of Virology.* 2009; 2:36–43.

Об авторах

- **Наталья Владимировна Бородай** – старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (8442) 39-33-22, borodai.nat@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2076-5276.
- **Светлана Константиновна Удовиченко** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0001-8682-1536.
- **Анна Владимировна Несговорова** – научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (8442) 39-33-22, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0001-5810-8864.
- **Елена Викторовна Путинцева** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и противоэпидемического обеспечения ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0002-9368-6165.
- **Анна Юрьевна Колоскова** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (8442) 39-33-22, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0009-0008-4086-0327.
- **Артем Александрович Батури** – научный сотрудник лаборатории генодиагностики ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0001-9510-7246.
- **Андрей Владимирович Топорков** – д. м. н., профессор, директор ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0002-3449-4657.

Поступила: 01.02.2024. Принята к печати: 19.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia V. Borodai** – Senior Researcher of Laboratories of epidemiological analysis and epizootological monitoring in Federal Government Health Institution «Vologograd Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. +7 (8442) 39-33-22, borodai.nat@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2076-5276.
- **Svetlana K. Udovichenko** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratories of epidemiological analysis and epizootological monitoring in Federal Government Health Institution «Vologograd Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0001-8682-1536.
- **Anna V. Nesgovorova** – Researcher of Laboratories of epidemiological analysis and epizootological monitoring in Federal Government Health Institution «Vologograd Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. +7 (8442) 39-33-22, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0001-5810-8864.
- **Elena V. Putinseva** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratories of epidemiological analysis and epizootological monitoring in Federal Government Health Institution «Vologograd Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0002-9368-6165.
- **Anna Yu. Koloskova** – Junior Researcher of Laboratories of epidemiological analysis and epizootological monitoring in Federal Government Health Institution «Vologograd Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. +7 (8442) 39-33-22, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0009-0008-4086-0327.
- **Artem A. Baturin** – Researcher of Laboratory of genodiagnosics in Federal Government Health Institution «Vologograd Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0001-9510-7246.
- **Andrey V. Toporkov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Government Health Institution «Vologograd Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID: 0000-0002-3449-4657.

Received: 01.02.2024. Accepted: 19.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эпидемиологические особенности COVID-19 и характеристики пациентов в раннем периоде распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации

А. А. Фомичева*¹, Н. Н. Пименов¹, С. В. Комарова¹, А. В. Уртиков¹, Н. Н. Цапкова¹, А. Р. Сахаутдинов¹, Д. А. Стрелкова¹, Г. В. Неклюдова^{1,2}, С. А. Рачина¹, С. Н. Авдеев¹, В. П. Чуланов^{1,3,4}

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

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва

⁴ АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», г. Сочи

Резюме

Актуальность. В ряде исследований, проведенных на отдельных территориях России, описаны эпидемиологические особенности COVID-19 в раннем периоде распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2, однако исследований, оценивающих эти особенности на всей территории РФ, не проводилось. **Цель.** Провести анализ динамики эпидемического процесса COVID-19 и клинико-эпидемиологических характеристик взрослых пациентов с COVID-19 в раннем периоде распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в России. **Материалы и методы.** Проанализирована заболеваемость, вызванная SARS-CoV-2, и смертность от COVID-19 в России в 2020–2022 гг., а также основные клинико-эпидемиологические характеристики пациентов ($n = 3\,582\,688$ в 85 субъектах РФ) в возрасте ≥ 18 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 с 01.02.2022 по 14.03.2022 вне зависимости от вакцинального анамнеза. **Результаты.** В 2020–2022 гг. в России выделено 6 периодов подъема и спада заболеваемости COVID-19, из которых 5-й (январь – июль 2022 г.) и 6-й (август – ноябрь 2022 г.) периоды ассоциированы с распространением варианта Омикрон SARS-CoV-2. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 49 (36–62) лет, 62,7% – женщины. Наибольшая доля пациентов была представлена возрастными группами 30–39 и 40–49 лет (по 19,2%), наименьшая – 18–29 лет (12,3%). У 90,0% пациентов наблюдалось легкое течение заболевания, у 8,5% – среднетяжелое, у 0,9% – тяжелое и у 0,6% – крайне тяжелое. Частота госпитализаций составила 7,6%, из них доля поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии – 9,5%, переведено на искусственную вентиляцию легких – 6,7%. Медиана периода от появления симптомов до установления диагноза заболевания составила 2 (1–3) дня, медиана длительности заболевания – 8 (6–10) дней, длительности госпитализации – 10 (7–14) дней. Медиана возраста умерших составила 77 (69–84) лет, из них 50,8% – женщины, 72,6% – лица ≥ 70 лет. Наличие одного или более сопутствующих заболеваний было выявлено у 8,7% заболевших и у 75,8% умерших пациентов. Вероятность госпитализации, поступления в ОРИТ, перевода на ИВЛ и наступления летального исхода у пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание и более, были соответственно в 24,5, 3,2, 3,5 и 35,8 раза выше, по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний. **Заключение.** В ранний период распространения варианта Омикрон в России среди взрослых пациентов с COVID-19 пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний оставались ключевыми факторами риска развития неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, Омикрон, эпидемиология, сопутствующие заболевания, госпитализация, заболеваемость, смертность, ОРИТ, ИВЛ

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Фомичева А. А., Пименов Н. Н., Комарова С. В. и др. Эпидемиологические особенности COVID-19 и характеристики пациентов в раннем периоде распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):116–127. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-116-127>

* Для переписки: Фомичева Анастасия Александровна, м. н. с., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (499) 245-33-89, anastasia.fomichova@yandex.ru. ©Фомичева А. А. и др.

Epidemiological Features of the COVID-19 and Characteristics of Patients during the Spread of the Omicron SARS-CoV-2 in Russia

AA Fomicheva*¹, NN Pimenov¹, SV Komarova¹, AV Urtikov¹, NN Tsapkova¹, AR Sakhautdinov¹, DA Strelkova¹, GV Nekludova^{1,2}, SA Rachina¹, SN Avdeev¹, VP Chulanov^{1,3,4}

¹ Sechenov University, Russian Federation

² Research Institute for Pulmonology, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Federation

⁴ Sirius University of Science and Technology, Russian Federation

Abstract

Aim. To analyze dynamic of incidence and mortality of COVID-19 and clinical and epidemiological characteristics of adult patients with a new coronavirus infection during the early period of the Omicron SARS-CoV-2 distribution in Russia. **Materials and Methods.**

We conducted a retrospective analysis of the dynamics of COVID-19 incidence and mortality in Russia until 2023. Study included patients aged ≥ 18 years with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19, detected in the period from 01/02/2022 to 14/03/2022 ($n = 3\,582\,688$) in 85 regions of Russia. Participants were included regardless their COVID-19 vaccination history.

Results. We identified 6 periods of rise and decline in the COVID-19 incidence until 2023 in Russia. The 5th (January–July 2022) and the 6th (August–November 2022) periods were associated with the spread of the Omicron SARS-CoV-2. The median age of patients in the early period of Omicron spreading was 49 (36–62) years, 62.7% were women. The largest proportion of patients were represented by the age groups 30–39 and 40–49 years (19.2% each), the lowest – 18–29 years (12.3%). Proportion of patients with mild disease was 90.0%, moderate – 8.5%, severe – 0.9%, extremely severe – 0.6%. Hospitalization rate, proportion of patients treated in the intensive care unit and rate of invasive mechanical ventilation were 7.6%, 9.5% and 6.7% respectively. The median period from the onset of symptoms to the diagnosis was 2 (1–3) days, median of duration of the disease was 8 (6–10) days and median duration of hospitalization was 10 (7–14) days. The median age of the deceased patients was 77 (69–84) years, of which 50.8% were women, 72.6% were persons ≥ 70 years old. One or more concomitant diseases were detected among 8.7% of patients who became ill and 75.8% of those who died. The probability of hospitalization, admission to the ICU, IMV and death in patients with one or more concomitant diseases were 2.4, 3.2, 3.5 and 35.8 times higher, respectively, compared with patients without concomitant diseases. **Conclusion.** In the early period of the spread of the Omicron variant in Russia, among adult patients with COVID-19, excluding their vaccine history, the frequency of severe and extremely severe forms of infection was 1.5%. The elderly age and the presence of concomitant diseases remained key risk factors for the development of adverse outcomes of the COVID-19.

Keywords: COVID-19, Omicron, epidemiology, comorbidity, hospitalizations, incidence, case fatality rate, ICU, IMV

No conflict of interest to declare.

For citation: Fomicheva AA, Pimenov NN, Komarova SV et al. Epidemiological features of the COVID-19 and characteristics of patients during the spread of the Omicron SARS-CoV-2 in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):116-127 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-116-127>

Введение

Возникновение и распространение варианта Омикрон SARS-CoV-2 (B.1.1.529 по классификации PANGO) в конце 2021 г. привело к резкому росту количества заболевших COVID-19 в большинстве стран мира, что отразилось на глобальном уровне заболеваемости [1-3].

Вариант Омикрон был впервые обнаружен в ноябре 2021 г. в Южно-Африканской Республике и соседней Ботсване. ВОЗ 24 ноября 2021 г. включила Омикрон в список вариантов, находящихся под наблюдением (variant under monitoring – «VUM»), а уже 26 ноября переклассифицировала в вариант, вызывающий обеспокоенность (variant of concern – «VOC») [4-5]. В середине декабря 2021 г. вариант Омикрон был выявлен более чем в 70 странах [6].

Как и все более ранние варианты, SARS-CoV-2 Омикрон характеризуется крайне высокой генетической вариабельностью [7]. Подвариант ВА.1 Омикрон стал прародителем более ста новых подлиний вируса, часть из которых в дальнейшем широко распространилась по всему миру [8]. Почти

одновременно с ВА.1 были выявлены подварианты ВА.2 и ВА.3, однако ВА.3 не получил дальнейшего распространения, тогда как ВА.2 стал доминирующим во многих странах уже в феврале 2022 г. [8,9]. С июня 2022 г. наиболее распространенными подвариантами стали ВА.4 и ВА.5 [10].

Вариант Омикрон характеризуется наличием наибольшего количества аминокислотных замен в S-белке [11], повышенным сродством к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE2) и ускользанию от иммунного ответа, выработанного в отношении предшествующих вариантов SARS-CoV-2 как в результате естественной инфекции, так и в результате активной и пассивной иммунизации, что определило более его высокую скорость распространения среди населения [5,11–15]. Заразность варианта Омикрон, определенная по соотношению показателей максимальной и средней суточной заболеваемости в России, оказалась в 6,8–7,6 раза выше, по сравнению с «диким» штаммом SARS-CoV-2, и в 3,8–4,9 раза по сравнению с вариантом Дельта [16].

* For correspondence: Fomicheva Anastasia A., junior researcher, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. +7 (499) 245-33-89, anastasia.fomichova@yandex.ru. ©Fomicheva AA, et al.

Многочисленные независимые исследования продемонстрировали снижение иммунологической эффективности разных вакцин против COVID-19, включая векторные, инактивированные, субъединичные и мРНК-вакцины [13,15,17]. Однако вакцинопрофилактика COVID-19 оставалась эффективной мерой в предотвращении развития тяжелого течения заболевания и летальных исходов у пациентов, инфицированных вариантом Омикрон SARS-CoV-2 [18].

В то же время в ряде исследований отмечается, что Омикрон чаще вызывает более легкое течение заболевания и ассоциирован с меньшей частотой развития пневмоний и неблагоприятных исходов [3,19,20]. Вероятность подключения к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 при инфицировании вариантом Омикрон была ниже на 67% по сравнению с вариантом Дельта [20].

Первые случаи COVID-19, вызванные вариантом Омикрон, были выявлены в России в декабре 2021 г. [21], а с 17 по 31 января 2022 г. его доля в общей структуре вариантов SARS-CoV-2, циркулирующих на территории страны, составила уже 83% [22]. Возникновение и распространение нового варианта по территории РФ привело к очередному подъему заболеваемости COVID-19 с беспрецедентно высоким количеством заболевших [2–3]. При этом смертность от COVID-19 была статистически значимо ниже, чем в предыдущие периоды подъема и спада заболеваемости, за исключением весенне-летнего периода 2020 г. [2].

В ряде исследований, проведенных на отдельных территориях России или среди отдельных групп пациентов, были описаны особенности клинического течения COVID-19, вызванной вариантом Омикрон, однако исследований, касающихся всей территории РФ, не проводилось [3,23,24].

Цель исследования – провести анализ динамики эпидемического процесса COVID-19 и клинико-эпидемиологических характеристик взрослых пациентов с COVID-19 в раннем периоде распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости COVID-19 и смертности от новой коронавирусной инфекции на территории РФ проводился с использованием статистических данных, представленных на интернет-портале «стопкоронавирус.рф». Границы между периодами определялись на основе оценки статистической достоверности отличий между месячными показателями заболеваемости COVID-19 с применением критерия Вальда-Вольфовица.

В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 (код по МКБ-10 U07.1), которые были выявлены на территории 85 субъектов РФ в ранний период распространения варианта

Омикрон SARS-CoV-2: с 01.02.2022 г. по 14.03.2022 г. Общий размер выборки составил 3 582 688 человек. Анонимизированные данные пациентов были получены из федерального регистра пациентов с COVID-19 (информационного ресурса учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)).

В рамках исследования проводились оценка и сравнение комплекса демографических (пол, возраст) и клинико-эпидемиологических характеристик пациентов: тяжесть течения заболевания; частота госпитализаций; доля пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); доля пациентов, нуждавшихся в респираторной поддержке (ИВЛ); длительность течения заболевания (от установления диагноза до исхода); длительность госпитализации; длительность периода от возникновения симптомов до выявления заболевания; наличие одного и более сопутствующих заболеваний; исходы заболевания (выздоровление или смерть).

Расчет удельного веса пациентов, проходивших лечение в ОРИТ и переведенных на ИВЛ, осуществлялся среди госпитализированных пациентов.

Вакцинальный статус пациентов и эпидемиологический анамнез в отношении COVID-19 и других инфекционных болезней в данной работе не учитывался. Тяжесть течения заболевания определялась в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы «IBM SPSS V20.0». Категориальные переменные описывались с использованием частот, количественные – с использованием медианы и интерквартильных интервалов. Статистическая значимость отличий между категориальными переменными определялась с помощью критерия χ^2 , между количественными – с помощью критерия Манна-Уитни. Для оценки вероятности госпитализации, поступления в ОРИТ, перевода на ИВЛ и летального исхода проводился расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Отличия считались статистически значимыми в случае получения критического уровня значимости (p) менее 0,05.

Результаты

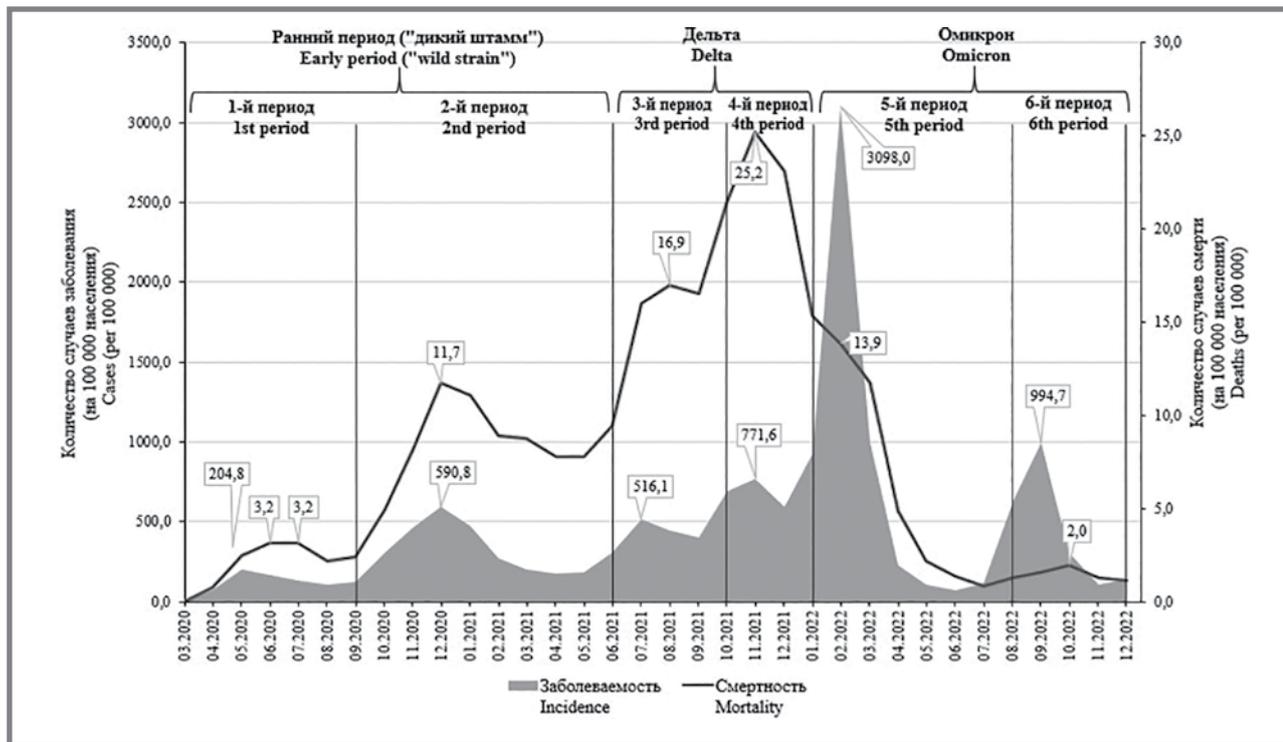
Проявления эпидемического процесса COVID-19 в РФ

С 2020 г. по 2022 г. включительно выделено 6 периодов подъема и спада заболеваемости COVID-19 (рис. 1). С распространением варианта Омикрон SARS-CoV-2 ассоциированы пятый и шестой периоды (с января 2022 г. по июль 2022 г. и с августа 2022 г. по ноябрь 2022 г. соответственно).

Длительность пятого периода подъема и спада заболеваемости COVID-19 составила 7 месяцев, в это время была зарегистрирована наиболее высокая

Рисунок 1. Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19 в 2020–2022 гг. в Российской Федерации (критерий Вальда-Вольфовица, $p < 0,05$)

Figure 1. Dynamics of COVID-19 incidence and mortality in the Russian Federation, 2020–2022 (Wald-Wolfowitz test, $p < 0.05$)



заболеваемость с начала эпидемии в России (3098 на 100 тыс. населения в феврале 2022 г.). Пиковое значение показателя смертности, ассоциированного преимущественно с вариантом Омикрон, было зарегистрировано в феврале 2022 г. (13,9 на 100 тыс. населения). Летальность в этот период составила 0,8%, что в 4,4 раза ниже по сравнению с третьим периодом (3,5%), когда летальность была наиболее высокой за весь период эпидемии в России.

С марта по июнь 2022 г. наблюдалось снижение заболеваемости COVID-19 в РФ (до 67,5 на 100 тыс. населения), в июле произошел рост на 73,4% по сравнению с предыдущим месяцем. Однако, по критерию Вальда-Вольфовица, статистически значимых отличий между показателями заболеваемости, зарегистрированными в июне и июле 2022 г., не наблюдалось ($p \geq 0,05$), в связи с чем июль 2022 г. не был включен в шестой период подъема и спада заболеваемости.

Шестой период подъема и спада заболеваемости составил 4 месяца с пиком в сентябре 2022 г. (994,7 на 100 тыс. населения). Снижение заболеваемости наблюдалось с октября 2022 г., а в ноябре она достигла минимального уровня (110,2 на 100 тыс. населения). В шестой период максимальное значение показателя смертности было зарегистрировано в октябре 2022 г. (2,0 на 100 тыс. населения), летальность составила 0,3%.

Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов

Медиана возраста заболевших составила 49 (36–62) лет. При анализе возрастной структуры

было установлено, что наибольшее количество пациентов регистрировалось в группах 30–39 и 40–49 лет (по 19,2% в каждой группе) (табл. 1), наименьшая – в возрастной группе 18–29 лет (12,3%).

Удельный вес женщин в структуре заболевших составил в среднем 62,7%, увеличиваясь с 58,8% в возрастной группе 18–29 лет до 66,9% в возрастной группе 70 лет и старше. Доля заболевших мужчин, напротив, снижалась с увеличением возраста (рис. 2).

У большинства пациентов (90,0%) заболевание протекало легко. Среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания наблюдалось у 8,5%, 0,9% и 0,6% пациентов соответственно (см. табл. 1). Наиболее высокая частота тяжелой и крайне тяжелой форм заболевания была выявлена в возрастной группе 70 лет и старше (3,8% и 3,1% соответственно), легкая форма в данной возрастной группе наблюдалась у 72,8% пациентов (рис. 3).

Доля пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание или более, составила 8,7%. При этом у 6,3% заболевших COVID-19 пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания, тогда как другие заболевания выявлялись значительно реже (см. табл. 1).

В анализируемый период в связи с COVID-19 были госпитализированы 7,6% пациентов. Медиана возраста госпитализированных составляла 67 (56–75) лет, доля пациентов в возрасте 70 лет и старше составила 43,3%, женщин – 58,9% (рис. 4).

У 70,3% госпитализированных пациентов наблюдалось среднетяжелое течение заболевания,

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 1. Характеристика пациентов, заболевших COVID-19 в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации

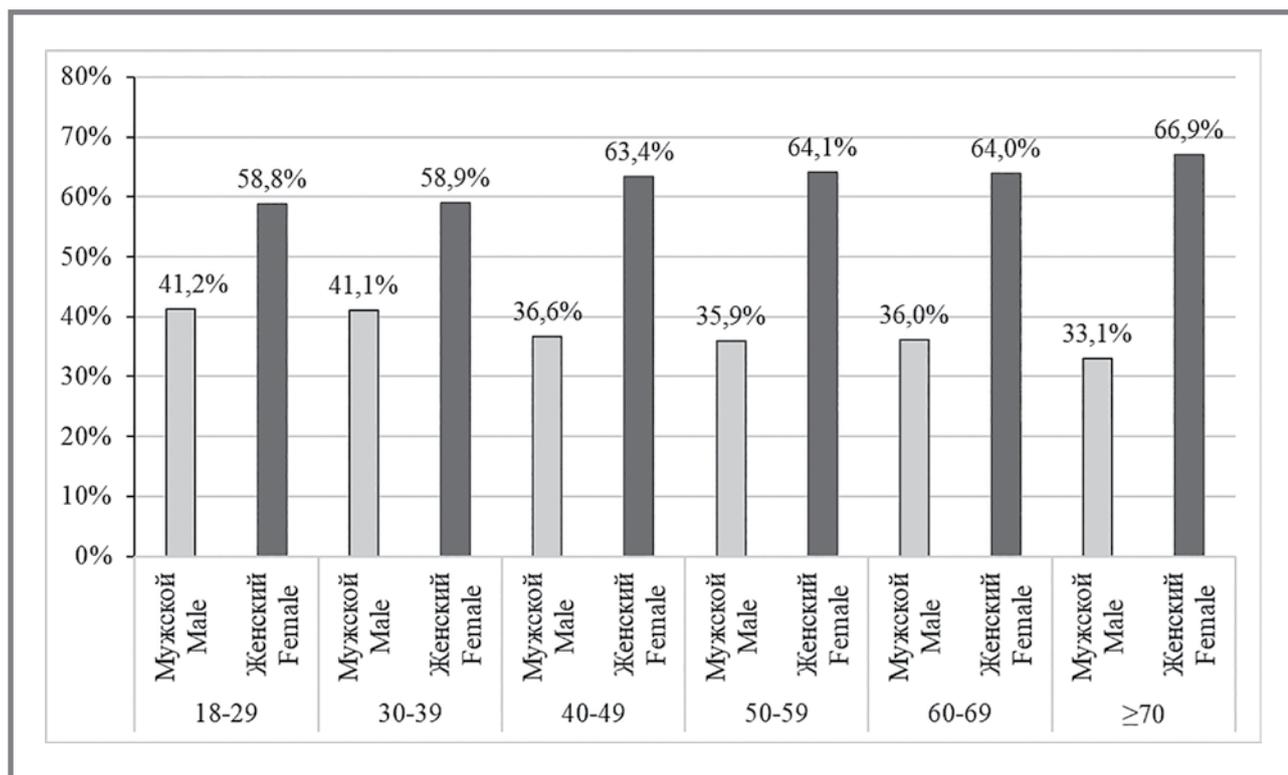
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19 during early Omicron SARS-CoV-2 period in the Russian Federation

Характеристика Feature	Значение Values
Пол (мужской/женский), % Sex (male/female), %	37,3/62,7
Возраст заболевших, медиана, лет Age, median [IQR], years	49 [36–62]
Возрастные группы заболевших, % Age groups, %	
18–29 лет 18–29 years old	12,3
30–39 лет 30–39 years old	19,2
40–49 лет 40–49 years old	19,2
50–59 лет 50–59 years old	18,4
60–69 лет 60–69 years old	18,1
≥70 лет ≥70 years old	12,9
Тяжесть течения заболевания, % Severity, %	
Легкая Mild	90,0
Среднетяжелая Moderate	8,5
Тяжелая Severe	0,9
Крайне тяжелая Critical	0,6
Сопутствующие заболевания, всего, % Comorbidities, total, %	8,7
Сердечно-сосудистые Cardiovascular disease	6,3
Эндокринные Endocrine disease	2,1
Респираторные Pulmonary disease	1,1
Онкологические Oncology	0,6
Туберкулез Tuberculosis	0,05
ВИЧ-инфекция HIV-infection	0,04
Другие Others	2,6
Длительность периода от проявления симптомов до установления диагноза, медиана, дней Length of period from symptoms onset to diagnosis, median [IQR], days	2 [1–3]
Длительность заболевания (от установления диагноза до исхода), медиана, дней Length of disease (from diagnosis to outcome), median [IQR], days	8 [6–10]
Длительность госпитализации, медиана, дней Hospital length of stay, median [IQR], days	10 [7–14]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Характеристика Feature	Значение Values
Частота госпитализаций, % Hospitalization rate, %	7,6
Пол госпитализированных (мужской /женский), % Sex of hospitalized patients (male/female), %	41,1/58,9
Возраст госпитализированных, медиана, лет Age of hospitalized patients, median [IQR], years	67 [56–75]
Доля пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, % от госпитализированных ICU admission of hospitalized, %	9,5
Частота переводов на ИВЛ, % от госпитализированных IMV rate of hospitalized, %	6,7
Пол умерших (мужской/женский), % Sex of deceased (male/female), %	49,2/50,8
Возраст умерших, медиана, лет Age of deceased, median [IQR], years	77 [69–4]

Рисунок 2. Возрастно-половая структура заболевших COVID-19 в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации ($\chi^2, p < 0,05$)
Figure 2. Age and sex structure of patients with COVID-19 during early Omicron SARS-CoV-2 period in the Russian Federation ($\chi^2, p < 0.05$)



у 11,1% – легкое, также у 11,1% – тяжелое, у 7,6% – крайне тяжелое. Более чем у половины пациентов (55,8%) имелось одно или более сопутствующее заболевание. Отношение шансов (ОШ) госпитализации у пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание и более, и пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний, составило 24,5 (95% ДИ: [24,3–24,7]). У 44,7% госпитализированных диагностированы сердечно-сосудистые

заболевания, у 16,7% – эндокринные, у 7,2% – респираторные, у 4,0% – онкологические, у 0,5% – ВИЧ-инфекция и у 0,5% – туберкулез.

Доля пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, составила 9,5% и нуждающихся в ИВЛ – 6,7% от числа госпитализированных. Удельный вес лиц женского пола в ОРИТ достигал 50,8%, среди пациентов на ИВЛ – 50,7%. Среди пациентов в ОРИТ наибольшая доля пациентов была представлена

Рисунок 3. Тяжесть течения COVID-19 в различных возрастных группах в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации ($\chi^2, p < 0,05$)

Figure 3. COVID-19 severity in various age groups during early Omicron SARS-CoV-2 period in the Russian Federation ($\chi^2, p < 0.05$)

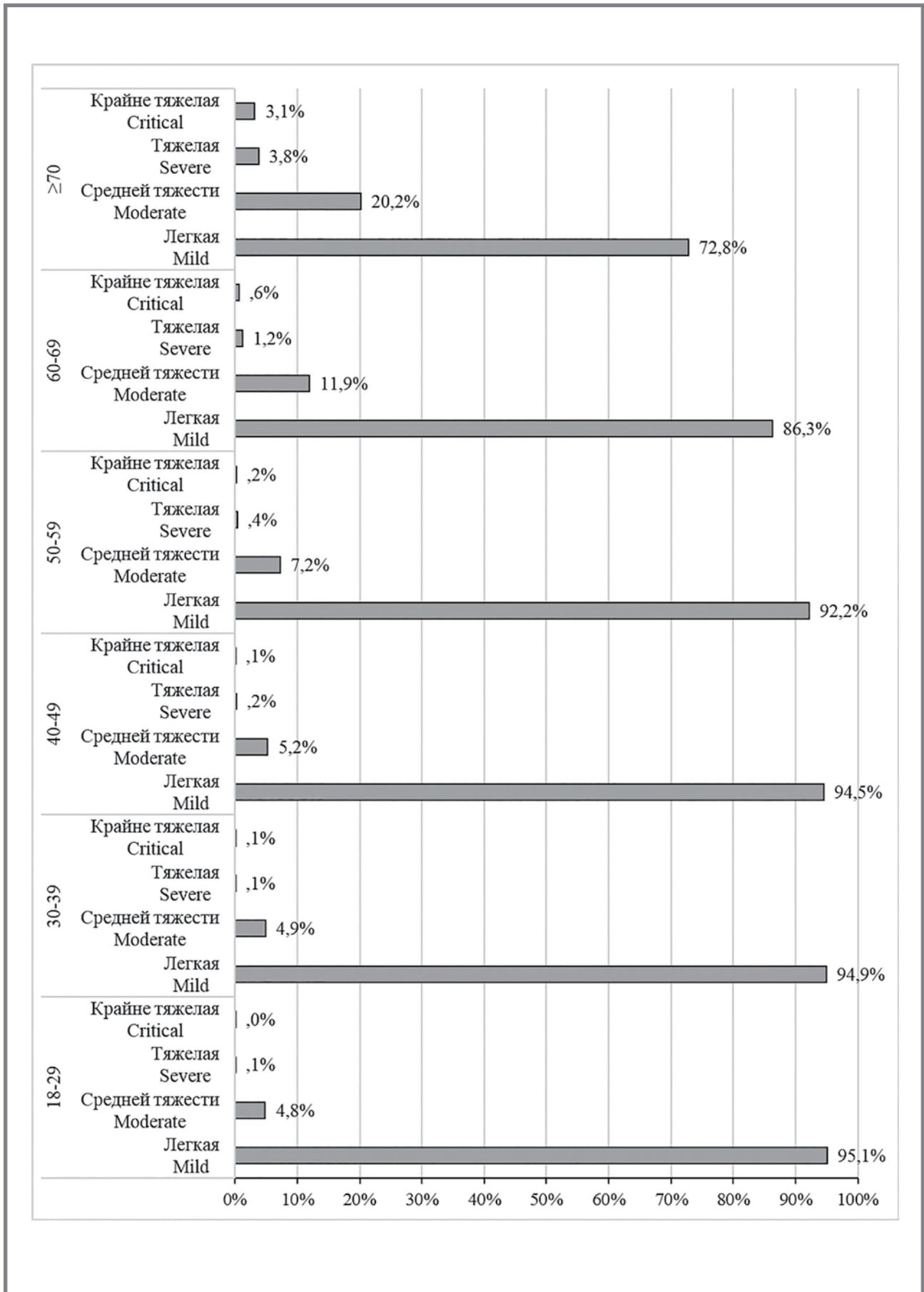
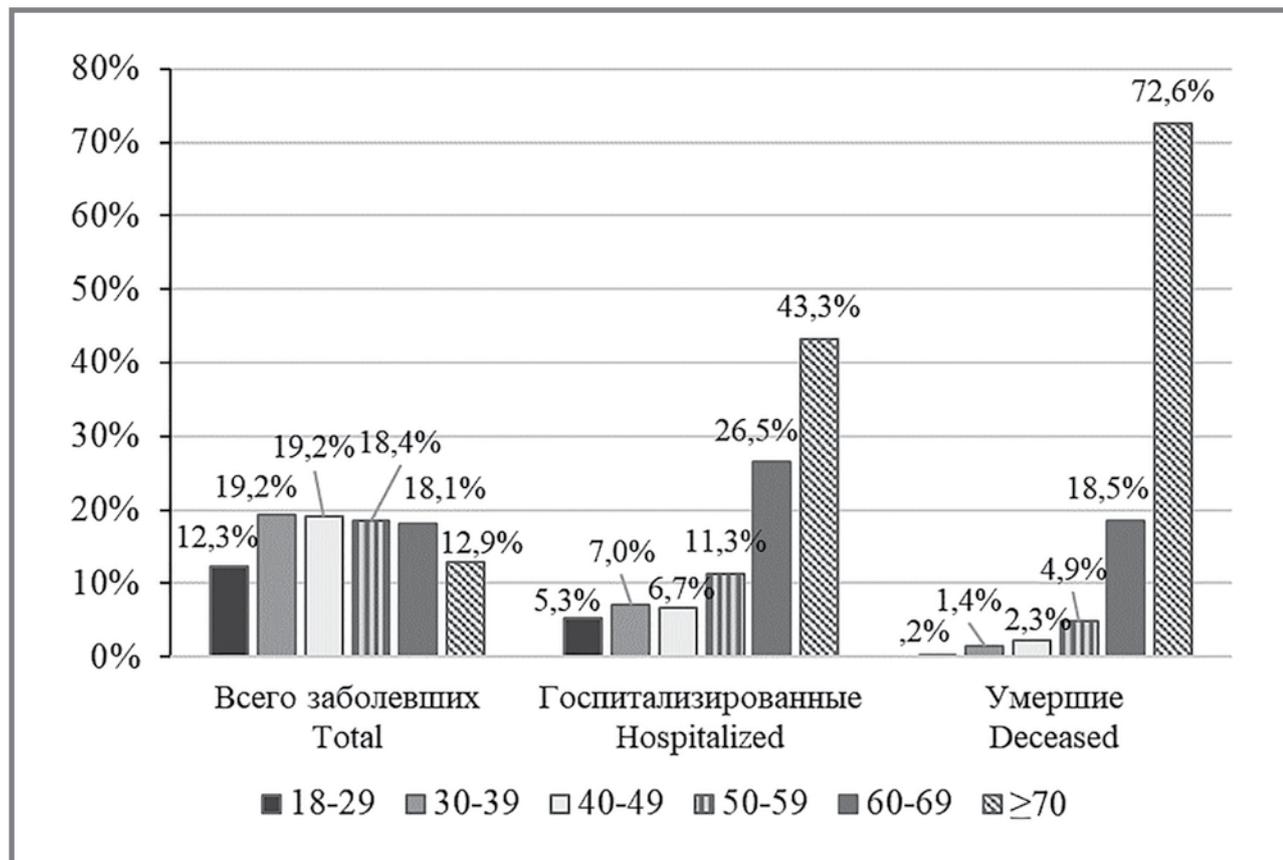


Рисунок 4. Возрастная структура всех заболевших COVID-19, госпитализированных и умерших пациентов, в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации ($\chi^2, p < 0,05$)
Figure 4. Age distribution in all COVID-19 cases, hospitalized and deceased patients during early Omicron SARS-CoV-2 period in the Russian Federation ($\chi^2, p < 0,05$)



лицами в возрасте 70 лет и старше (69,8%), наименьшая – в возрасте 18–29 лет (0,4%). Аналогичная ситуация была при подключении к аппарату ИВЛ (69,8% и 0,3% соответственно). У 78,9% пациентов в ОРИТ и 80,7% пациентов на ИВЛ имелось одно и более сопутствующее заболевание (ОШ 3,2; 95% ДИ [3,1–3,3] и ОШ 3,5; 95% ДИ [3,4–3,6] соответственно). Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдалась наиболее высокая частота поступления в ОРИТ (71,2%) и перевода на ИВЛ (73,1%).

Медиана возраста умерших в общей выборке пациентов составила 77 (69–84) лет. Наиболее высокая доля умерших наблюдалась среди лиц в возрасте 70 лет и старше (72,6%), наименьшая – в возрастной группе 18–29 лет (0,2%). Доля лиц женского пола в структуре умерших пациентов составила 50,8%, однако мужчин было больше в возрастных группах 18–29, 30–39, 40–49 и 50–59 лет (рис. 5).

У 75,8% умерших пациентов имелось одно или более сопутствующее заболевание. Вероятность наступления летального исхода у лиц с сопутствующими заболеваниями была выше в 35,8 раза по сравнению с теми, у кого сопутствующие заболевания не наблюдались (ОШ = 35,8; 95% ДИ [34,9–36,7]). У 68,2% умерших имелись сердечно-сосудистые заболевания, у 23,9% – эндокринные,

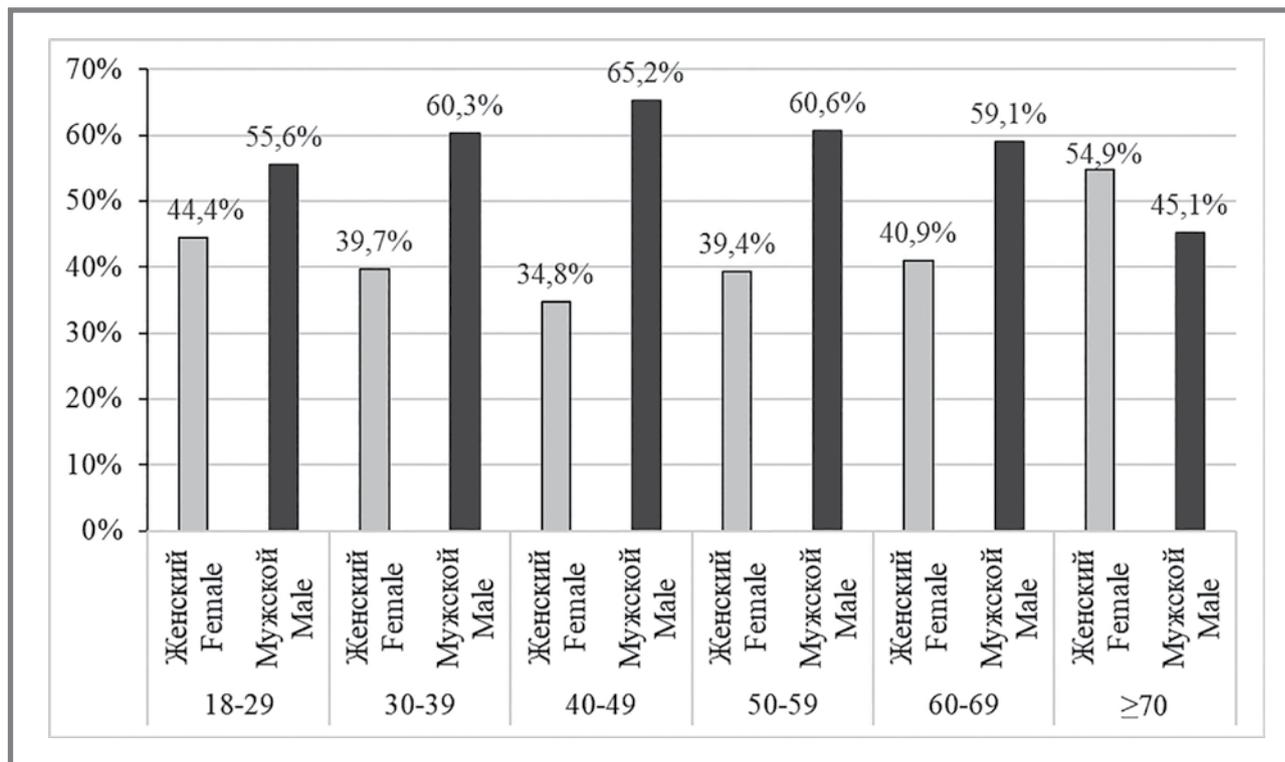
у 10,3% – респираторные, у 7,2% – онкологические, у 0,8% – ВИЧ-инфекция, у 0,3% – туберкулез, у 29,4% – другие.

Обсуждение

Проведенный анализ помесечной динамики заболеваемости COVID-19 с 2020 г. по 2023 г. на территории РФ с применением критерия Вальда-Вольфовица позволил выделить шесть периодов подъема и спада, что согласуется с результатами проведенных ранее исследований [3]. В то же время границы пятого и шестого периодов, выделенных в работе Платоновой Т. А. и соавт., отличаются от определенных нами границ (пятый подъем: январь – июнь 2022 г. и январь – июль 2022 г. соответственно; шестой подъем: июль – декабрь 2022 г. и август – ноябрь 2022 г. соответственно), что обусловлено отличиями в подходах к анализу данных.

Начальный период распространения варианта Омикрон на территории РФ характеризовался наиболее высокой заболеваемостью COVID-19, по сравнению с более ранними периодами [2,3,23,24]. В пятый период показатель заболеваемости на территории РФ составил 3098,0 на 100 тыс. населения, что превысило максимальные значения показателей, зарегистрированных в третий и четвертый периоды на 500,3% и 301,5% соответственно. При этом максимальное значение

Рисунок 5. Возрастно-половая структура умерших пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации ($\chi^2, p < 0,05$)
Figure 5. Age and sex structure of deceased patients with COVID-19 during Omicron SARS-CoV-2 period in the Russian Federation ($\chi^2, p < 0.05$)



показателя смертности населения от COVID-19 в пятый период было ниже, по сравнению с аналогичным показателем в третьем и четвертом периодах на 17,8% и 44,8% соответственно.

Период распространения варианта Омикрон стал первым с начала эпидемии COVID-19 в России, во время которого не наблюдалось подъема смертности на фоне роста заболеваемости, что может быть связано как с более низкой вирулентностью варианта Омикрон, так и накоплением среди населения достаточной большой доли лиц с наличием постинфекционного, поствакцинального и гибридного иммунитета к SARS-CoV-2 [5,6,12].

Более высокая интенсивность эпидемического процесса COVID-19 в период распространения варианта Омикрон также отмечалась в Китайской Народной Республике (КНР). О первой вспышке заболеваемости COVID-19 в КНР, связанной с распространением нового варианта, сообщил муниципалитет г. Тяньцзинь 15 декабря 2021 г. [25]. С начала распространения варианта Омикрон до 31 мая 2022 г. в КНР были зарегистрированы 43 эпидемические вспышки COVID-19, при этом максимальное количество выявленных случаев заболевания в сутки составило 74, что в 1,6 раза выше по сравнению с периодом распространения варианта Дельта, и в 1,7 раза – варианта Альфа [26].

Среди пациентов старше 18 лет, госпитализированных с COVID-19 в период распространения варианта Омикрон в г. Тяньцзинь (КНР), в возрастных группах 19–44 и 45–64 лет преобладали

женщины, среди пациентов в возрасте 65 лет и старше – мужчины. У 60,4% пациентов в возрасте 19–44 года заболевание протекало в легкой форме, в более старших возрастных группах – преимущественно в среднетяжелой [19].

Значительное снижение доли пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания в период распространения варианта Омикрон, по сравнению с периодом циркуляции варианта Дельта, также отмечено в Южной Корее (с 5,4% до 0,8% и с 1,9% до 0,1% соответственно) [27]. При этом в Южной Корее во время распространения варианта Омикрон наблюдалась высокая доля пациентов с сопутствующими заболеваниями (49,2%) в то время, как в нашем исследовании – 8,7%.

Полученные нами результаты показали, что вариант Омикрон вызывал преимущественно неосложненное течение COVID-19 в форме ОРВИ, что подтверждает результаты других исследований [3,19]. В нашем исследовании у большинства пациентов наблюдалось легкое и среднетяжелое течение заболевания (90,0%, и 8,5% соответственно), а доля пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением составила только 1,5%.

Необходимо отметить, что на полученные результаты оказало существенное влияние увеличение в России к началу 2022 г. доли взрослого населения с наличием поствакцинального и/или постинфекционного иммунитета к SARS-CoV-2 [24]. К началу января 2022 г. в России было зарегистрировано 10,6 млн случаев COVID-19, а полный

курс вакцинации против COVID-19 прошло более 75 млн взрослых [16]. Поскольку в исследование были включены пациенты без учета вакцинального анамнеза и данных эпидемиологического анамнеза о наличии ранее перенесенной COVID-19, для установления особенностей клинического течения у привитых и непривитых пациентов необходимо проведение исследований с учетом результатов вакцинального и эпидемиологического анамнеза.

Результаты мета-анализа и систематического обзора 33 исследований, включающих более 6 млн участников всех возрастов, показали, что частота госпитализаций (4,1%), поступления в ОРИТ (12,9%), перевода на ИВЛ (5,8%) и летальных исходов (7,1%) среди госпитализированных пациентов в период распространения варианта Омикрон была значительно ниже, по сравнению с периодом распространения варианта Дельта (10,2%, 20,7%, 10,9% и 10,7% соответственно) [28]. В Южной Корее частота госпитализаций среди взрослых пациентов снизилась с 22,4% до 5,5% в период распространения варианта Омикрон [27]. В России в пятый период подъема и спада заболеваемости COVID-19 также наблюдалась относительно низкая частота госпитализаций (7,6%), поступлений в ОРИТ (9,5%) и подключений к аппарату ИВЛ (6,7%).

Среди поступивших в ОРИТ, нуждающихся в респираторной поддержке и умерших пациентов, преобладали лица в возрасте 70 лет и старше. Кроме этого, наличие одного и более сопутствующих заболеваний резко увеличивало вероятность госпитализации, поступления в ОРИТ, необходимости в ИВЛ и смерти (ОШ: 24,5, 3,2, 3,5 и 35,8 соответственно). Полученные данные подтверждают результаты других исследований, где пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний относятся к факторам риска тяжелого течения COVID-19 [23,27,29]. Также некоторыми исследователями отмечается, что к факторам риска развития неблагоприятных исходов инфекции можно отнести мужской пол [29]. Результаты проведенного нами исследования показали, что, несмотря на преобладание женщин во всех возрастных группах

заболевших, среди умерших было больше мужчин (от 55,6 до 65,2%), исключение составила возрастная группа ≥ 70 лет.

Заключение

Ранний период распространения варианта Омикрон на территории России характеризовался беспрецедентно высоким уровнем заболеваемости на пике пятого подъема (3098,0 на 100 тыс. населения), не сопровождавшегося ростом смертности населения от COVID-19. Летальность в этот период была значительно ниже по сравнению с периодом доминирования варианта Дельта. В результате анализа клинико-эпидемиологических характеристик более 3,5 млн взрослых пациентов с COVID-19 их всех субъектов РФ установлено, что частота тяжелого течения инфекции, госпитализаций, поступлений в ОРИТ и перевода на ИВЛ в исследуемой группе пациентов были на относительно низком уровне. Факторами риска неблагоприятных исходов COVID-19 по-прежнему были пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний. Вероятность госпитализации, поступления в ОРИТ, перевода на ИВЛ и наступления летального исхода у пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание и более были в 24,5, 3,2, 3,5 и 35,8 раза выше соответственно по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний.

Исследование выполнено за счет гранта № 24-45-00060 Российского Научного Фонда (совместно с государственным фондом естественных наук Китая (NSFC), проект № 72361137562) «Теоретическое моделирование с целью наращивания потенциала систем реагирования на медицинские вызовы в Китае и России в контексте сложных сетей».

The research was supported by grant No. 24-45-00060 of the Russian Science Foundation (jointly with the National Natural Science Foundation of China (NSFC), project No. 72361137562) «Theoretical Modeling, Simulation and Capacity Building of Sino-Russian Medical Surge Response System in the Perspective of Complex Networks».

Литература

- Gao L., Zheng C., Shi Q., et al. Evolving trend change during the COVID-19 pandemic // *Frontiers in public health*. 2022. Vol. 10. P.957265.
- 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. Т.22, №2. С.23–36.
- Платонова Т. А., Голубкова А. А., Смирнова С. С. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: детерминанты и проявления. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023. Т.12, №3. С.8–17.
- World health organization [Internet]. Historical working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. Доступно по: <https://www.who.int/publications/m/item/historical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants>. Ссылка активна на 14 апреля 2024.
- Chatterjee A., Bhattacharya M., Nag S., et al. Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*. 2023. Vol. 15. P.167
- Jung C., Kmiec D., Koepke L., et al. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *Viral J*. 2022. Vol. 9, №6. P.e0207721.
- Meo S.A., Meo A.S., Al-Jassir F.F., et al. Omicron SARS-CoV-2 new variant: Global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021. Vol. 25, №24. P. 8012–8018.
- Xia S., Wang L., Zhu Y., et al. Origin, virological features, immune evasion and intervention of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022. Vol. 7. P.241.
- Liu W., Huang Z., Xiao J., et al. Evolution of the SARS-CoV-2 Omicron Variants: Genetic Impact on Viral Fitness. *Viruses*. 2024. Vol. 16, №2. P.184.
- Talpei T.E., Alhumaid S., AlMusa Z., et al. Update on the omicron sub-variants BA.4 and BA.5. *Rev Med Virol*. 2023. Vol. 33, №1. P.e2391.
- Saxena S.K., Kumar S., Ansari S., et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol*. 2022. Vol. 94, №4. P. 1738–1744.
- Manathunga S.S., Abeyagunawardena I.A., Dharmaratne S.D. A comparison of transmissibility of SARS-CoV-2 variants of concern. *Viral J*. 2023. Vol. 20, №1. P.59.

13. Carreño M, Alshammary H, Tcheou J, et al. Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*. 2022. Vol. 602, №7898. P. 682–688.
14. Dejinrattisai W, Huo J, Zhou D, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022. Vol. 185, №3. P. 467–484.e15.
15. Lapa D, Grousova D.M., Matusali G., et al. Retention of Neutralizing Response against SARS-CoV-2 Omicron Variant in Sputnik V-Vaccinated Individuals. *Vaccines (Basel)*. 2022. Vol. 10, №5. P.817.
16. Сизикова Т. Е., Чухряя О. В., Лебедев В. Н. и др. Вариант Омикрон вируса SARS-CoV-2: способность вызывать заболевание у лиц, имеющих иммунитет против COVID-19, сформированный в результате вакцинации или ранее перенесенного заболевания. *Вестник войск РХБ защиты*. 2022. Т.6, №1. С.44–55.
17. Jacobsen H, Katzmarzyk M, Higdon M.M., et al. Post-Vaccination Neutralization Responses to Omicron Sub-Variants. *Vaccines (Basel)*. 2022. Vol. 10, №10. P.1757.
18. Barchuk A., Bulina A., Cherkashin M., et al. Gam-COVID-Vac, EpiVacCorona, and CoviVac effectiveness against lung injury during Delta and Omicron variant surges in St. Petersburg, Russia. *Respir Res*. 2022. Vol. 23, №1. P.276.
19. Yang W, Yang S, Wang L, et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China. *Virologica Sinica*. 2022. Vol. 37, №5. P.704–715.
20. Hyams C., Challen R., Marlow R., et al. Severity of Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 infection among hospitalised adults: A prospective cohort study in Bristol, United Kingdom. *Lancet Reg Health Eur*. 2023. Vol. 25. P.100556.
21. Klink G.V., Danilenko D., Komissarov A.B., et al. An Early SARS-CoV-2 Omicron Outbreak in a Dormitory in Saint Petersburg, Russia. *Viruses*. 2023. Vol. 15, №7. P.1415
22. CoVariants [Internet]. Overview of Variants in Countries. Доступно по: <https://covariants.org/per-country>. Ссылка активна на 14 апреля 2024.
23. Брико Н. И., Коршунов В. А., Краснова С. В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022. Т.99, №3. С.287–299.
24. Гушчин В. А., Почтовый А. А., Кустова Д. Д. и др. Характеристика эпидемического процесса COVID-19 в Москве и поиск возможных факторов, определяющих тенденции наблюдаемых изменений. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Т.100, №4. С.267–284.
25. Niu Y, Luo L, Yang S, et al. Comparison of epidemiological characteristics and transmissibility of different strains of COVID-19 based on the incidence data of all local outbreaks in China as of March 1, 2022. *Frontiers in public health*. 2022. Vol. 10. P.949594.
26. Tang S, Wang X, Tang B, et al. Threshold conditions for curbing COVID-19 with a dynamic zero-case policy derived from 101 outbreaks in China. *BMC public health*. 2023. Vol. 23, №1. P.1084.
27. Lee K.-S., Go M.J., Choi Y.Y., et al. Risk factors for critical COVID-19 illness during Delta- and Omicron-predominant period in Korea; using K-COV-N cohort in the National health insurance service. *PLoS One*. 2024. Vol. 19, №3. P.e0300306.
28. Hu F.-H., Jia Y.-J., Zhao D.-Y., et al. Clinical outcomes of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron and Delta variant: systematic review and meta-analysis of 33 studies covering 6 037 144 coronavirus disease 2019-positive patients. *Clin Microbiol Infect*. 2023. Vol. 29, №7. P.835–844.
29. Colnago M., Benvenuto G.A., Casaca W., et al. Risk Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 during the Omicron Wave in Brazil. *Bioengineering*. 2022. Vol. 9, №10. P.584.

References

1. Gao L, Zheng C, Shi Q, et al. Evolving trend change during the COVID-19 pandemic. *Front Public Health*. 2022;10:957265. doi:10.3389/fpubh.2022.957265.
2. Karpova LS, Komissarov AB, Stolyarov KA, et al. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the of the Five Waves of Morbidity in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):23–36. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36
3. Platonova T.A., Golubkova A.A., Smirnova S.S., et al. COVID-19 epidemic process in the Russian Federation: determinants and manifestations. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023;12(3):8–17. (In Russ.). doi: 10.33029/2305-3496-2023-12-3-8-17
4. World health organization [Internet]. Historical working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/historical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants>. Accessed: 1 Apr 2024.
5. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, et al. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*. 2023;15:167. doi:10.3390/v15010167.
6. Jung C, Kmiec D, Koepke L, et al. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *Virology*. 2022;96(6):e0207721. doi:10.1128/jvi.02077-21.
7. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, et al. Omicron SARS-CoV-2 new variant: Global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(24):8012–8018. doi:10.26355/eurrev_202112_27652.
8. Xia S, Wang L, Zhu Y, et al. Origin, virological features, immune evasion and intervention of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:241. doi:10.1038/s41392-022-01105-9.
9. Liu W, Huang Z, Xiao J, et al. Evolution of the SARS-CoV-2 Omicron Variants: Genetic Impact on Viral Fitness. *Viruses*. 2024;16(2):184. doi:10.3390/v16020184.
10. Talli TE, Alhumaid S, AlMusa Z, et al. Update on the omicron sub-variants BA.4 and BA.5. *Rev Med Virol*. 2023;33(1):e2391. doi:10.1002/rmv.2391.
11. Saxena SK, Kumar S, Ansari S, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol*. 2022;94(4):1738–1744. doi:10.1002/jmv.27524.
12. Manathunga SS, Abeyagunawardena IA, Dharmaratne SD. A comparison of transmissibility of SARS-CoV-2 variants of concern. *Virology*. 2023;20(1):59. doi: 10.1186/s12985-023-02018-x.
13. Carreño JM, Alshammary H, Tcheou J, et al. Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*. 2022;602(7898):682–688. doi: 10.1038/s41586-022-04399-5.
14. Dejinrattisai W, Huo J, Zhou D, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022;185(3):467–484.e15. doi:10.1016/j.cell.2021.12.046.
15. Lapa D, Grousova DM, Matusali G, et al. Retention of Neutralizing Response against SARS-CoV-2 Omicron Variant in Sputnik V-Vaccinated Individuals. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5):817. doi:10.3390/vaccines10050817.
16. Sizikova T.E., Chuhrya O.V., Lebedev V.N., et al. The Omicron Variant of SARS-CoV-2 Virus: the Ability to Cause Disease in Persons with Immunity against COVID-19. *Journal of NBC Protection Corps*. 2022;6(1):44–55. (In Russ.). doi:10.35825/2587-5728-2022-6-1-44-55
17. Jacobsen H, Katzmarzyk M, Higdon MM, et al. Post-Vaccination Neutralization Responses to Omicron Sub-Variants. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(10):1757. doi:10.3390/vaccines10101757.
18. Barchuk A, Bulina A, Cherkashin M, et al. Gam-COVID-Vac, EpiVacCorona, and CoviVac effectiveness against lung injury during Delta and Omicron variant surges in St. Petersburg, Russia: A test-negative case-control study. *Respir Res*. 2022;23(1):276. doi:10.1186/s12931-022-02206-3.
19. Yang W, Yang S, Wang L, et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China. *Virology Sin*. 2022;37(5):704–715. doi:10.1016/j.virs.2022.07.014.
20. Hyams C, Challen R, Marlow R, et al. Severity of Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 infection among hospitalised adults: A prospective cohort study in Bristol, United Kingdom. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;25:100556. doi:10.1016/j.lanep.2022.100556.
21. Klink GV, Danilenko D, Komissarov AB, et al. An Early SARS-CoV-2 Omicron Outbreak in a Dormitory in Saint Petersburg, Russia. *Viruses*. 2023;15(7):1415. doi:10.3390/v15071415.
22. CoVariants [Internet]. Overview of Variants in Countries. Available at: <https://covariants.org/per-country>. Accessed 1 Apr 2024.
23. Briko NI, Korshunov VA, Krasnova SV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(3):287–299. (In Russ.). doi:10.36233/0372-9311-272.
24. Gushchin VA, Pochtovyi AA, Kustova DD, et al. Characterisation of the COVID-19 epidemic process in Moscow and search for possible determinants of the trends of the observed changes. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(4):267–284. (In Russ.). doi:10.36233/0372-9311-375.
25. Niu Y, Luo L, Yang S, et al. Comparison of epidemiological characteristics and transmissibility of different strains of COVID-19 based on the incidence data of all local outbreaks in China as of March 1, 2022. *Front Public Health*. 2022;10:949594. doi:10.3389/fpubh.2022.949594.
26. Tang S, Wang X, Tang B, et al. Threshold conditions for curbing COVID-19 with a dynamic zero-case policy derived from 101 outbreaks in China. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1084. doi:10.1186/s12889-023-16009-8.
27. Lee K-S, Go MJ, Choi YY, et al. Risk factors for critical COVID-19 illness during Delta- and Omicron-predominant period in Korea; using K-COV-N cohort in the National health insurance service. *PLoS One*. 2024;19(3):e0300306. doi:10.1371/journal.pone.0300306.
28. Hu F-H, Jia Y-J, Zhao D-Y, et al. Clinical outcomes of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron and Delta variant: systematic review and meta-analysis of 33 studies covering 6 037 144 coronavirus disease 2019-positive patients. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(7):835–844. doi:10.1016/j.cmi.2023.03.017.
29. Colnago M, Benvenuto GA, Casaca W, et al. Risk Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 during the Omicron Wave in Brazil. *Bioengineering*. 2022;9(10):584. doi:10.3390/bioengineering9100584.

Об авторах

- **Анастасия Александровна Фомичева** – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е. И. Марциновского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). +7 (499) 245-33-89, anastasia.fomichova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0625-0284.
- **Николай Николаевич Пименов** – к. м. н., начальник отдела оперативного взаимодействия, мониторинга и ранжирования рисков Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). +7 (499) 245-33-89, n.pimenov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6138-4330.
- **Светлана Васильевна Комарова** – специалист отдела оперативного взаимодействия, мониторинга и ранжирования рисков Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). +7 (499) 245-33-89, komarova.056@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7681-5455.
- **Александр Валерьевич Уртиков** – главный специалист отдела оперативного взаимодействия, мониторинга и ранжирования рисков Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). +7 (499) 245-33-89, urtikovav@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7319-0712.
- **Наталья Николаевна Цапкова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). +7 (499) 248-30-00, tsapkova.natali@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7823-9287.
- **Артур Рамилевич Сахаутдинов** – аспирант кафедры инфекционных болезней Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). sahautdinov91@gmail.com. ORCID: 0009-0006-3709-3900.
- **Дарья Александровна Стрелкова** – ассистент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). +7 (495) 609-14-00, dashastrelkova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2124-0623.
- **Галина Васильевна Неклюдова** – д. м. н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии. +7 (495) 465-53-84, nekludova_gala@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9509-0867.
- **Светлана Александровна Рачина** – д. м. н., профессор Российской академии наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). +7 (495) 434-53-00, rachina_s_a@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846.
- **Сергей Николаевич Авдеев** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). +7 (495) 708 35 76, serg_avdeev@list.ru. ORCID: 0000-0002-5999-2150.
- **Владимир Петрович Чуланов** – д. м. н., заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; доцент кафедры инфекционных болезней Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет); отдел биотехнологии научно-технологического университета «Сириус». +7 (495) 688-41-85, vladimir@chulanov.ru. ORCID: 0000-0001-6303-9293.

Поступила: 28.05.2024. Принята к печати: 22.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anastasia A. Fomicheva** – junior researcher of Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine of Sechenov University. anastasia.fomichova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0625-0284.
- **Nikolay N. Pimenov** – Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Operational Interaction, Monitoring and Risk Ranking of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety Sechenov University. n.pimenov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6138-4330.
- **Svetlana V. Komarova** – specialist of Department of Operational Interaction, Monitoring and Risk Ranking of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety of Sechenov University. svet056@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7681-5455.
- **Aleksandr V. Urtikov** – chief specialist of Department of Operational Interaction, Monitoring and Risk Ranking of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety of Sechenov University. urtikovav@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7319-0712.
- **Natalya N. Tsapkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University of Sechenov University. tsapkova.natali@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7823-9287.
- **Artur R. Sakhautdinov** – graduate student of Department of Infectious Diseases of Sechenov University. sahautdinov91@gmail.com. ORCID: 0009-0006-3709-3900.
- **Daria A. Strelkova** – assistant of Department of Hospital Therapy No.2 of Sechenov University. dashastrelkova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2124-0623.
- **Galina V. Nekludova** – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods of Federal Pulmonology Research Institute; Associate Professor, Sechenov University. nekludova_gala@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9509-0867.
- **Svetlana A. Rachina** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Therapy No.2 of Sechenov University. rachina_s_a@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846.
- **Sergey N. Avdeev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology of Sechenov University. serg_avdeev@list.ru. ORCID: 0000-0002-5999-2150.
- **Vladimir P. Chulanov** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research and Innovation Development, National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases; Associate Professor of Sechenov University. vladimir@chulanov.ru. ORCID: 0000-0001-6303-9293.

Received: 28.05.2024. Accepted: 22.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Вакцинация подростков – стратегия сохранения демографического потенциала нации

М. П. Костинов*

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. В настоящее время подростки в рамках Национального календаря профилактических прививок защищены против 8 инфекций: туберкулеза, гепатита В, дифтерии, столбняка, кори, краснухи, эпидемического паротита и гриппа (ежегодно). Поствакцинальный иммунитет к коклюшу, сформировавшийся в первые годы жизни, начинает снижаться к возрасту 4–7 лет. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости, в том числе среди подростков, который обусловлен такими возбудителями, как *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, вирус папилломы человека (типы ВПЧ высокой степени онкогенности), вирус герпес Zoster и др. **Цель.** Используя результаты собственных исследований и опубликованных в авторитетных отечественных и мировых изданиях, обосновать стратегию вакцинации подростков как одно из важнейших направлений формирования демографической безопасности нации. **Результаты.** Показано бремя инфекционной патологии менингококковой, пневмококковой, коклюшной этиологии, ВПЧ и герпеса Zoster, ее влияние на здоровье подростков в России и намеченная тактика вакцинации лиц молодого возраста: от индивидуальной до массовой с применением современных иммунобиологических препаратов. **Заключение.** Вакцинация подростков против таких инфекций, как менингококковая, пневмококковая инфекция, коклюш, ветряная оспа, ВПЧ, является стратегической задачей, так как снижение рисков заражения инфекционными заболеваниями этой возрастной группы напрямую влияет на сохранение демографического потенциала нации.

Ключевые слова: подростки, демографический потенциал, менингококк, пневмококк, коклюш, ветряная оспа, ВПЧ, стратегия вакцинации, вакциноуправляемые инфекции

Для цитирования: Костинов М. П. Вакцинация подростков – стратегия сохранения демографического потенциала нации Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):128-137. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-128-137>

Vaccination of Adolescents as an Important Way to Preserve Demographic Nation's Potential

MP Kostinov**

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Vaccines and Serums them. I.I. Mechnikov»
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Abstract

Relevance. Currently, adolescents are protected against 8 infections within the framework of the National Vaccination Schedule: tuberculosis, viral hepatitis B, diphtheria, tetanus, measles, rubella, mumps and influenza (annually). Post-vaccination immunity to whooping cough, acquired in the first years of life, begins to decline since 4–7 years. In recent decades, there has been an increase in the incidence, including among adolescents, of such pathogens as *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, strains of the human papillomavirus (HPV) of high oncogenicity, the herpes zoster virus and etc., that affect the creation of the foundation of future health nation. **Aim.** To substantiate the vaccination strategy for adolescents as one of the most important factors for creating the demographic security of the nation. **Results.** The burden of infectious pathologies of meningococcal, pneumococcal etiology, pertussis, HPV and herpes Zoster, its impact on the development of the health of adolescents in Russia and the intended tactics for implementing vaccination of young people with the help of modern immunobiological drugs are shown.

* Для переписки: Костинов Михаил Петрович, 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. ©Костинов М. П. и др.

** For correspondence: Kostinov Mikhail P, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, 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. © Kostinov MP, et al.

Conclusion. Vaccination of adolescents against infections such as meningococcal and pneumococcal infections, whooping cough, chicken pox, and HPV is a strategic task, since reducing the risk of contracting infectious diseases in this age group directly affects the preservation of the demographic potential of the nation.

Keywords: adolescents, demographic, meningococcus, pneumococcus, pertussis, chicken pox, HPV, vaccination strategy, vaccine-preventable infections

No conflict of interest to declare.

For citation: Kostinov MP. Vaccination of Adolescents – an Important Way to Preserve Demographic Nation's Potential. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):128-137 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-4-128-137>

Актуальность

В основе жизнеспособности человеческой цивилизации лежит способность непрерывного возобновления численности и структуры населения через смену поколений [1]. Демографическая безопасность является неотъемлемой частью эффективного развития государства, а жизнь и здоровье граждан, сохранение потенциала нации становится одной из приоритетных задач государства и общества.

В 2023 г. утверждена «Стратегия комплексной безопасности детей в Российской Федерации (РФ) на период до 2030 г.» (далее – Стратегия). В Стратегии в качестве целей государственной политики в указанной сфере определены: снижение уровня детской смертности и травматизма, сохранение здоровья; защита и обеспечение интересов детей и семей с детьми во всех сферах жизнедеятельности; воспитание гармонично развитой и социально ответственной личности на основе традиционных российских духовно-нравственных ценностей, исторических и национально-культурных традиций [2].

Медико-демографические потери населения РФ определяются рядом факторов, в том числе смертностью по причине некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний. Несмотря на то, что влияние этого фактора снизилось на 5% с 2014 г. к 2023 г., необходимы дальнейшие усилия по предотвращению распространения вакциноуправляемых инфекций [3]. Так, например, в последние годы наблюдается рост летальности вследствие генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ): в 2021 г. летальность составляла 13%, в 2022 г. – 16%, а в 2023 г. – уже 19% [3,4]. Отмечается рост заболеваемости ряда вакциноуправляемых инфекций, не только среди детского населения, но и среди взрослых. Количество случаев заболевания корью, коклюшем, эпидемическим паротитом, гриппом, внебольничными пневмониями лиц старше 14 лет в 2023 г. превысило таковое в 2019 г. (в допандемический COVID-19 период) [5].

Подростковый возраст – период жизни между детством и взрослостью, от 10 до 19 лет. Это уникальный этап развития человека и важное время для закладки основ хорошего здоровья в течение жизни [6]. Здоровье подростков является одним из важнейших факторов, влияющих на формирование демографической безопасности. Согласно данным ВОЗ, инфекционные болезни у лиц

подросткового возраста и молодых взрослых остаются серьезной медико-социальной проблемой [7]. В 2019 г. от инфекционных болезней во всем мире умерло 3,0 млн детей и подростков и 30,0 млн лет здоровой жизни потеряно из-за инвалидности. В подростковом возрасте риск заражения рядом инфекций увеличивается. Отмечен сдвиг инфекционной заболеваемости от детей младшего возраста к детям старшего возраста и подросткам. В структуре инфекционной заболеваемости среди подростков 59,8% приходится на кишечные инфекции, инфекции нижних дыхательных путей и малярию, значительное место занимают туберкулез и ВИЧ-инфекция [8].

В подростковом возрасте ребенок переходит от детской модели поведения к взрослой: курение, поцелуи, скученность (студенты, рекруты) могут увеличить риски заражения рядом инфекций, в частности, менингококковой [9,10].

Цель аналитического исследования – используя результаты собственных исследований и опубликованных в авторитетных отечественных и мировых изданиях, обосновать стратегию вакцинации подростков, как одного из важнейших направлений формирования демографической безопасности нации.

Материалы и методы

Результаты

Генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) – это тяжелое жизнеугрожающее заболевание, вызываемое *Neisseria meningitidis*, чаще серогруппами возбудителя А, В, С, W, Y, X [11,12]. В Российской Федерации в 2022 г. доля серогрупп менингококка А, С, Y, W составила около 82% от установленных штаммов [4,13]. Первые симптомы ГФМИ, как правило, являются неспецифическими, похожими на ОРВИ, что усложняет своевременную постановку диагноза. При этом болезнь может стремительно прогрессировать и в течение 24 часов привести к летальному исходу [14]. Летальность при ГФМИ в среднем составляет 10–15%, несмотря на современную антибиотикотерапию. В зависимости от клинического течения, например, при развитии менингококцемии и связанной с ней полиорганной недостаточности, летальность может достигать 50% [15,16]. В Российской Федерации ГФМИ занимает 1-е место среди причин смерти детей и подростков до 17 лет от инфекционной патологии [17].

У около 20% выживших после ГФМИ остаются серьезные долгосрочные последствия, такие как потеря слуха, неврологические и когнитивные нарушения, отмечены случаи ампутации конечностей (у 3% подростков) [18,19]. Различные аспекты качества жизни, связанные со здоровьем, могут быть снижены как среди выживших пациентов, так и среди лиц, осуществляющих уход [18,19]. В США у 41,0% выживших пациентов наблюдались одно или несколько осложнений ГФМИ в течение 12 месяцев после госпитализации [20]. В систематическом обзоре публикаций 2001–2022 гг., касающихся различных аспектов менингококковой инфекции, приведены следующие данные: в 92% исследований сообщалось о физических/неврологических осложнениях, в 30% – о психологических/поведенческих последствиях [21].

По результатам российского ретроспективного многоцентрового исследования, в котором было проанализировано 1327 случаев ГФМИ, зарегистрированных в 2012–2021 гг. среди детей и подростков в возрасте от 1 мес. до 18 лет, около 30% пациентов на момент выписки имели осложнения, которые могли потребовать серьезной реабилитации. Количество долгосрочных последствий в отдаленном периоде может быть выше с учетом наличия осложнений у 47,5% пациентов в остром периоде [22].

Заболеть ГФМИ может человек любого возраста, при этом определенные возрастные группы подвергаются повышенному риску. Самая высокая заболеваемость в мире среди детей до года и детей раннего возраста (<5 лет), при этом второй пик заболеваемости наблюдается среди подростков и молодых взрослых [23]. В Российской Федерации наблюдается аналогичный тренд: подростки и молодые взрослые находятся на втором месте по заболеваемости ГФМИ после детей первого года жизни [13,24]. За 10-летний период наблюдения (2010–2019 гг.) у подростков 15–19 лет наблюдалось повышение заболеваемости ГФМИ в 2,4 раза [17].

В 2022 г. в России отмечен рост заболеваемости ГФМИ более чем в 2 раза (+105%), по сравнению с 2021 г., в 2023 г. показатель заболеваемости был сопоставим с 2022 г. (0,42 и 0,44 на 100 тыс. контингента соответственно). Среди подростков и взрослых наибольший показатель заболеваемости отмечен в возрастной группе 15–19 лет (1,01 на 100 тыс. контингента) и 20–24 года (1,23 на 100 тыс. контингента). В 2022 г. рост заболеваемости лиц старше 14 лет составил 167% (в 2,6 раза в 2022 г. по сравнению с 2021 г.), и он произошел преимущественно за счет подростков и молодых взрослых, что является одним из признаков осложнения эпидемиологической ситуации по ГФМИ [5,13,24].

Подростки и молодые взрослые являются основными носителями *N. meningitidis*, выступая наиболее частым источником передачи возбудителя в популяции и представляя риск особенно для детей

первых лет жизни. Носоглоточное носительство менингококка является необходимым условием передачи инфекции и возникновения заболевания, носительство достигает максимума в 23,7% в возрасте 19 лет. Таким образом, носительство *N. meningitidis* у подростков поддерживает эпидемиологический процесс [9,11].

Повышенный риск носительства, передачи менингококка и заболеваемости среди подростков и молодых взрослых связаны с такими факторами, как большое количество контактов, особенности социального поведения: увеличение числа посещений общественных мест, а также поцелуев и др. [9,25,26]. Курение также является фактором, способствующим повышению риска носительства у лиц в возрасте 15–24 года: ОШ 1,45 (95% ДИ [1,12–1,88]) при активном курении и ОШ 1,30 (95% ДИ: [1,06–1,59]) при пассивном [10].

В условиях скученности, например, в закрытых и полузакрытых коллективах, таких как общежития, военные казармы, распространенность носительства менингококка может достигать 70% [9,27]. Например, в Великобритании уровень носительства менингококка среди студентов первого курса университетов увеличился с 6,9% до 23,1% в течение первой недели занятий [28]. В условиях закрытых коллективов у новобранцев отмечается более высокий риск носительства *N. meningitidis*, чем у военнослужащих со стажем, распространенность носительства возрастает в первые месяцы военной подготовки, а затем снижается в зависимости от срока службы [29].

Таким образом, подростки и молодые взрослые считаются основными резервуарами и переносчиками менингококковой инфекции, снижение распространенности носительства имеет решающее значение для предотвращения распространения инфекции и контроля заболеваемости ГФМИ.

Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции и ее тяжелой генерализованной формы в подростковой возрастной группе конъюгированными вакцинами обеспечивает не только прямую защиту вакцинируемых, но и способствует формированию популяционного иммунитета за счет снижения передачи инфекции другим возрастным группам [27,30].

Эпидемиология менингококковой инфекции отличается непредсказуемостью: заболеваемость и распределение серогрупп постоянно меняются с течением времени, по регионам и возрастным группам. Заболеваемость ГФМИ, вызванная менингококками серогрупп W и Y, увеличилась в ряде регионов мира в течение 2010–2019 гг. [23,31]. Непрогнозируемая эпидемиология ГФМИ дополнительно осложняется возникновением спорадических вспышек, таких как менингококковой инфекции серогруппы C во Флориде (2021–2023 гг.) и серогруппы B – во Франции в 2022 г. [32].

В Российской Федерации с 2018 г. до 2023 г. доминирующим штаммом менингококка была серогруппа

А, которая привела к вспышкам в г. Новосибирске в 2019 г., и формированию очагов с двумя и более случаев заболевания в Москве и Московской области в 2022 г. [24,33,34]. Среди заболевших лиц 15–19 лет в 2022 г. доминирующей также была серогруппа А, за которой следовали С, W, В и Y [24,33,34].

В 2023 г. в РФ произошла смена лидирующей серогруппы менингококка: отмечено снижение доли серогруппы А и повышение в 2 раза доли серогруппы W. Были выявлены эпидемиологические особенности менингококковой инфекции, вызванной серогруппой В, в РФ: было показано, что в отношении только 36% российских штаммов В активны 4-компонентная и 2-компонентная В-вакцины [3].

Таким образом, клинические особенности менингококковой инфекции (стремительное течение заболевания, высокий уровень летальности, тяжелых долгосрочных осложнений) в сочетании с непредсказуемой эпидемиологией позволяют обосновать вакцинопрофилактику в качестве приоритетной стратегии предотвращения ГФМИ и связанных с ней неблагоприятных исходов [14,32,35].

Пневмококковая инфекция. Пневмококк стоит на втором месте после менингококка в структуре возбудителей гнойного бактериального менингита (34% и 55% соответственно). Заболеваемость пневмококковым менингитом в 2022 г. выросла по сравнению с 2020–2021 гг. (0,16 на 100 тыс. населения), наиболее часто болели дети до 5 лет. Летальность составила 30% [4].

В организованных коллективах пневмококковая инфекция чаще протекает в манифестной форме. Значимость пневмококковой инфекции определяется высоким уровнем заболеваемости, длительной госпитализацией, возможным развитием осложнений и летальных исходов [36].

Грипп. По экономическому ущербу грипп в РФ находится на 5-м месте среди 34 инфекционных заболеваний. В 2023 г. наблюдался рост числа случаев гриппа в 3 раза, зарегистрирован значительный рост заболеваемости гриппом – 166,94 на 100 тыс. населения, что выше показателя предыдущего года в 2,7 раза (2022 г. – 60,80 на 100 тыс. населения) и выше среднеемноголетнего показателя в 4,3 раза (38,93 на 100 тыс. населения). Наибольшая заболеваемость наблюдалась в возрастной группе 1–2 года – 592,65 на 100 тыс. и у детей до 1 года – 544,94 на 100 тыс.

В эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. вирусы гриппа стали обнаруживаться ранее, чем обычно, – уже с сентября 2022 г. Пик заболеваемости гриппом был зарегистрирован в декабре 2022 г. В циркуляции преобладали вирусы гриппа А(Н1N1)рdm09, в единичных случаях выявлялись вирусы гриппа А(Н3N2), с ноября 2022 г. в циркуляцию вошли вирусы гриппа В (линия Виктория) до 20–22 недель 2023 г.

В 2023 г. на территории РФ было зафиксировано 50 эпизодов групповой заболеваемости ОРИ

и гриппом, что в 1,6 раза больше предыдущего года (2022 г. – 31). Наибольшее количество таких случаев было зафиксировано среди детского населения [3].

Коклюш. В последние годы в РФ наблюдается рост случаев коклюша, что связано как с накоплением неиммунной прослойки населения, так и с улучшением диагностики: в 2023 г. зарегистрировано 52 783 случая инфекции.

Заболеваемость коклюшем в 2023 г. составила 35,9 на 100 тыс. населения, превысив в 16,4 раза показатель 2022 г. (2,2 на 100 тыс. населения), и в 7,6 раза – среднеемноголетние показатели (4,76 на 100 тыс. населения). Наибольшая заболеваемость регистрировалась среди детей до 1 года – 476,6 на 100 тыс. населения, все летальные случаи на территории РФ были зарегистрированы среди непривитых детей в данной возрастной группе (10 случаев). Среди детей старшего возраста и подростков заболеваемость составила 172,9 на 100 тыс. населения в группе 7–14 лет; 119,8 на 100 тыс. населения в группе 15–17 лет. Подростки от 15 до 17 лет составляют 10,4 % от всех заболевших коклюшем.

По экономическому ущербу в 2023 г. коклюш занял 10-ю позицию среди 34 инфекционных заболеваний, при этом выросли рейтинговые значения экономического ущерба (плюс 8 пунктов по сравнению с предыдущим годом) [3].

Ветряная оспа. С 2021 г. отмечается тенденция к росту заболеваемости ветряной оспой, что связывается с началом нового многолетнего эпидемического цикла. В 2022 г. и 2023 г. циклический подъем заболеваемости продолжился: в 2022 г. по сравнению с 2021 г. заболеваемость возросла на 24 % (444,76 на 100 тыс. населения), в 2023 г. по сравнению с 2022 г. – на 16 % (516,99 на 100 тыс. населения). В 2023 г. в РФ было зарегистрировано более 758 тыс. случаев заболевания ветряной оспой, 7 случаев заболевания у детей закончились летальным исходом. Данные показатели свидетельствуют о высокой медико-социальной значимости этого заболевания. В соответствии с возрастной структурой заболевших 95,4% случаев приходилось на детей, однако в 2023 г. произошел выраженный рост заболеваемости ветряной оспой подростков в возрасте 15–17 лет – на 56%: с 345,6 на 100 тыс. – в 2022 г. до 539,0 на 100 тыс. – в 2023 г. Чрезвычайно высокая контагиозность возбудителя обуславливает возникновение в организованных коллективах множественных очагов инфекции. В 2023 г. было зарегистрировано 4416 крупных эпидемических вспышек ветряной оспы с общим числом пострадавших 61 291 человек. По экономическому ущербу ветряная оспа занимает 3-ю позицию среди 34 инфекционных заболеваний в РФ [3]. Таким образом, для организованных коллективов ветряная оспа является актуальной инфекцией за счет высокого эпидемического потенциала, способности быстро распространяться и сопровождаться

значительным уровнем заболеваемости и большими сроками временной нетрудоспособности [36].

ВПЧ-инфекция поражает большую часть популяции, живущей половой жизнью, при этом персистирующая ВПЧ-инфекция высокого риска может привести к раку у женщин (например, рак шейки матки, влагалища, вульвы, заднего прохода и ротоглотки) и у мужчин (например, рак ротоглотки, заднего прохода и полового члена) [37]. В 2019 г. ВПЧ стал причиной 620 000 случаев заболевания раком среди женщин и 70 000 случаев рака у мужчин [38]. Результаты проведенного в России исследования с участием 640 девочек-подростков в возрасте 14–17 лет, проживающих в Московской области, показали, что среди обследованных инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска составила 17,2%, при этом среди сексуально активных – 50,5% [39]. Вирус высокого канцерогенного риска был выявлен даже у 4,5% сексуально неактивных девочек-подростков. Известно, что наибольшим онкогенным потенциалом обладают ВПЧ 16-го и 18-го типов (примерно 70% всех случаев рака шейки матки). По данным исследования, у сексуально неактивных девочек-подростков Московской области указанные типы ВПЧ не встречались, в то время как у 19,8% сексуально активных они обнаруживались. Инфицированность низкоонкогенными типами ВПЧ (6-й и 11-й), которые ответственны за образование аногенитальных кондилом и за развитие рецидивирующего вестибулярного папилломатоза у 90% и 100% взрослых и детей соответственно, среди всех обследованных составила 1,4% (среди сексуально активных – 2,8%, среди сексуально неактивных – 0,9%). Полученные данные свидетельствуют о высокой инфицированности ВПЧ сексуально активных девочек-подростков, что диктует необходимость проведения вакцинации против ВПЧ до начала половой жизни. С учетом высокого риска рекомендуется вакцинация против ВПЧ лиц обоего пола в подростковом возрасте [40].

Вакцинация лиц подросткового возраста в Российской Федерации. В РФ в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (приказ МЗ РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н) показана вакцинация подростков против следующих инфекций: дифтерия и столбняк – третья ревакцинация в возрасте 14 лет, грипп – вакцинация обучающихся в школах, профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования, лиц, подлежащих призыву на военную службу. Также в качестве догоняющей проводится вакцинация против кори, краснухи, гепатита В [41].

Согласно календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям (приказ МЗ РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н) предусмотрена вакцинация лиц, подлежащих призыву на военную службу против менингококковой инфекции, пневмококковой инфекции, ветряной оспы, коронавирусной

инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Также может проводиться иммунизация против следующих инфекций контактным лицам: корь, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В, дифтерия [41]. В перспективе целесообразно включить в Календарь прививок для призывников вакцинацию против гепатита А с целью исключения вспышки заболевания при пребывании рекрутантов в условиях повышенного риска развития инфекции.

Специалистами Союза педиатров России в дополнении к Национальному календарю профилактических прививок разработан Идеальный календарь вакцинации. В соответствии с ним рекомендована вакцинация подростков против: ВПЧ в 12–13 лет, менингококковой инфекции, ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка в возрасте 14 лет, гриппа – ежегодно. Также предусмотрена вакцинация групп риска против пневмококковой (если не были вакцинированы ранее), коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2; клещевого энцефалита и догоняющая вакцинация против ветряной оспы, гепатита В, полиомиелита, кори, краснухи, паротита, гепатита А [42].

В соответствии с приложением № 3 к приказу Минздрава России от 06.12.2021 № 1122 при изменении сроков вакцинации ее проводят по схемам, предусмотренным Национальным календарем профилактических прививок (НКПП), утвержденным данным приказом, и в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики. Допускается введение вакцин (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, в один день разными шприцами в разные участки тела.

Особенности вакцинопрофилактики подростков против пневмококковой инфекции, ветряной оспы и ВПЧ. Вакцинация против гриппа, менингококковой и пневмококковой инфекций проводится однократно, против COVID-19 и ветряной оспы – двукратно в соответствии с инструкциями к препаратам. При невозможности по срокам проведения второй прививки против ветряной оспы должна быть сделана одна, так как она 100% эффективно защищает от заболевания тяжелыми формами ветряной оспы и 90% – любыми формами [43,44]. Если вакцинация против пневмококковой инфекции, COVID-19 и ветряной оспы проводилась, дополнительная иммунизация не требуется. Ранее привитым против менингококковой инфекции (с использованием неконъюгированной вакцины) может быть проведена однократная ревакцинация, если с момента предыдущей прививки прошло больше 4 лет [36].

Две прививки против ВПЧ рекомендуются всем подросткам (девочкам с 2007 г. и мальчикам

с 2021 г. рождения) в возрасте от 11 до 14 лет. Также существует программа догоняющих вакцинации из трех прививок для девушек и юношей в возрасте от 15 до 19 лет [37,45]. Все необходимые вакцины могут быть введены одновременно (в течение одного дня в разные места разными шприцами) или с любым интервалом между неживыми или живой и неживой вакцинами, и с интервалом 1 месяц для живых вакцин (согласно Методическим рекомендациям по проведению профилактических прививок в соответствии с приказом Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н и разъяснительным письмом Минздрава России от 21.01.2022 № 15-2/И/2-806). При проведении прививок учитывают медицинские противопоказания к каждой конкретной вакцине, включенные в инструкции к препарату. Сведения о проведенных прививках вносят в медицинские документы – формы 112у и 63у, призывные медицинские документы, журнал проведенных прививок лечебно-профилактической организации, формы 5 и формы 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» [36].

Важно обратить внимание, что вакцины против менингококковой инфекции, ВПЧ и ветряной оспы не входят в Национальный календарь профилактических прививок. Вакцинация против пневмококковой инфекции включена в календарь прививок с 2014 г., соответственно, в настоящем подростки не защищены и восприимчивы к более 96 серотипам пневмококка.

Медицинское сообщество и родители являются ответственными в осуществлении персонализированной вакцинации всех подростков против пневмококковой и менингококковой инфекций, ВПЧ и ветряной оспы вне зависимости от индекса здоровья, выбранной профессии, социальных и экономических условий, веры исповедания и пола. Предупреждение осложнений, связанных с инфекцией, с помощью вакцинопрофилактики – реальный путь сохранения демографического потенциала нации.

Особенности вакцинопрофилактики подростков против менингококковой инфекции. Вакцинации в межэпидемический период в плановом порядке подлежат лица из групп высокого риска инфицирования менингококковой инфекцией [46]. Согласно СанПиН 3.3686-21 и Клиническим рекомендациям «Менингококковая инфекция у детей», подростки в возрасте 13–17 лет входят в группу риска инфицирования и заболевания менингококковой инфекцией в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в данной возрастной группе. Также к группам риска отнесены лица, подлежащие призыву на военную службу, лица, проживающие в общежитиях, которые также по возрасту относятся к категории подростков и молодых взрослых [46,47]. Рост заболеваемости менингококковой инфекцией отмечается в период формирования коллективов образовательных организаций,

осуществляющих образовательную деятельность, в том числе после летних каникул, коллективов лиц, призванных на военную службу [46].

С учетом того, что носительство поддерживает эпидемиологический процесс, вакцинация должна не только обеспечивать прямую защиту вакцинированных лиц, но и снижать уровень распространенности носительства менингококков патогенных серогрупп. В СанПиН 3.3686-21 также подчеркнуто, что «при проведении вакцинации используются вакцины с наибольшим набором серогрупп возбудителя, позволяющим обеспечить максимальную эффективность иммунизации и формирование популяционного иммунитета» [46]. Таким требованиям отвечают конъюгированные вакцины, которые, в отличие от полисахаридных (неконъюгированных) и белковых рекомбинантных вакцин, обеспечивают прямую защиту при вакцинации, а также снижают носительство, влияя на передачу менингококка и тем самым снижая риски для других членов коллектива, и формируют популяционный иммунитет. ВОЗ рекомендует к применению именно конъюгированные вакцины как для контроля вспышек, так и для плановой иммунизации [48].

Конъюгированная четырехвалентная вакцина против серогрупп А, С, W, Y, которая применяется в Российской Федерации, защищает против 4 из 6 серогрупп, покрывая 83% инвазивных штаммов менингококка на территории страны [3].

По данным ВОЗ, вакцинация против менингококковой инфекции четырехвалентной конъюгированной вакциной (против серогрупп А, С, W, Y) включена в программы иммунизации (рутинные и групп риска) в 54 странах мира (включая США, Канаду, Италию, Испанию, Швейцарию, Англию, Аргентину, Бразилию, Грецию, Чехию, Нидерланды и др.), из них в 28 странах были успешно внедрены программы плановой иммунизации четырехвалентными конъюгированными вакцинами детей первых лет жизни, подростков, что существенно снизило бремя менингококковой инфекции [49,50].

Согласно стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, утвержденной постановлением Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р, рекомендовано внедрение в рутинную практику поливалентных конъюгированных вакцин против менингококковой инфекции (в 9 и 12 мес. жизни). В 2023 г. включение в НКПП вакцинации против менингококковой инфекции признано приоритетным [51]. Второй по значимости возрастной группой для вакцинации против менингококковой инфекции после детей первого года жизни являются подростки (юноши и девушки), иммунизация которых одной дозой конъюгированной вакцины против серогрупп А, С, W, Y может быть организована в рамках региональных программ вакцинации.

С учетом поведенческих особенностей подросткового периода (протест, нежелание дополнительных

визитов в медицинское учреждение) важно обеспечить оптимальный охват вакцинацией, который можно улучшить при одновременном введении с вакцинами против других инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок. В НКПП РФ в 14 лет рекомендована ревакцинация против дифтерии и столбняка, в Идеальном календаре вакцинации Союза Педиатров России – прививки против коклюша, дифтерии, столбняка, менингококковой инфекции [41,42].

Юноши, получившие приписное свидетельство в 16 лет, если им не была проведена вакцинация против менингококковой инфекции в 14 лет, должны пройти иммунизацию, начиная с 16 лет и до момента призыва (до 18 лет) [36].

Таким образом, вакцинация подростков (юношей и девушек) против менингококковой инфекции конъюгированной четырехвалентной вакциной будет способствовать не только снижению бремени заболевания, но и формированию популяционного иммунитета за счет снижения уровня носительства, внося свой вклад в демографическую безопасность [48,52].

Особенности вакцинопрофилактики подростков против коклюша. Коклюш является потенциально тяжелой, высококонтагиозной респираторной инфекцией (один больной коклюшем может заразить до 17 человек в близком окружении) [53]. Младенцы первого года жизни – группа самого высокого риска тяжелого течения и осложнений коклюша, но коклюшем могут болеть люди всех возрастов. Ни вакцинация, ни перенесенная инфекция не дают пожизненного иммунитета [54,55].

Плановая вакцинация против коклюша в Российской Федерации проводится в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев, затем следует первая ревакцинация в 18 месяцев [39], но защитный иммунитет после проведенной в раннем детстве вакцинации снижается со временем, и школьники становятся группой риска по заболеваемости коклюшем в связи с утратой иммунитета. По официальным данным, в 2023 г. заболеваемость детей 7–14 лет составляла 172,9 на 100 тыс. контингента, 15–17 лет – 119,8 на 100 тыс. данного возраста [56].

Несмотря на то, что дети старшего возраста могут заражаться и заболевать коклюшем, распространенность врачей в отношении коклюша у подростков часто невелика, и инфекция идет под другими диагнозами [55].

Недоучет заболеваемости коклюшем в рамках пассивного эпиднадзора, по сравнению с серологическим мониторингом (т.е. по оценке уровня антител), может достигать трехзначных цифр в возрастной группе 12–18 лет [57]. По данным консультативно-диагностического центра Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского за 2010–2020 гг. у 51,3% школьников 7–17 лет с жалобами на длительный кашель была выявлена коклюшная инфекция [58].

Дети с неустановленным коклюшем в этом возрасте – активные источники инфекции, продолжающие посещать школу, являются основным источником инфекции в семье, где есть младшие дети, новорожденные и беременные женщины [58]. По той же причине высоких социальных контактов подростки могут подвергаться большему риску заразиться коклюшем [59], особенно в период высокой распространенности коклюша в популяции [55,56].

Несмотря на частоту легкого и атипичного течения коклюша у подростков, даже в этом возрасте коклюш далеко не всегда «просто легкий кашель». По данным Роспотребнадзора, с 2020 г. по 2022 г. среди детей с установленным диагнозом «Коклюш» среднетяжелая форма составляла 51,6% среди детей 7–14 лет и 47,4% – среди детей 15–17 лет [55]. По данным ряда исследований, почти у всех подростков кашель может продолжаться 3 недели и более, а у половины до 9 недель, а это в среднем 14 дней нарушенного сна, пропущенных в среднем 5 дней учебы. Вследствие нарушения сна у ребенка из-за ночного кашля возможны: упадок сил, нервное истощение и т.п. [54,60]. Длительный хронический кашель может также влиять на эмоциональное состояние семьи, вызывая стресс у родителей в связи с тревогой за здоровье и учебу ребенка [61].

Бронхиальная астма связана с повышенным риском заболевания коклюшем у подростков, в свою очередь коклюш приводит к более тяжелому течению бронхиальной астмы у подростков [60–63].

Национальный календарь профилактических прививок не предусматривает проведения ревакцинаций против коклюша среди детей школьного возраста и старше, решить вопрос об увеличении продолжительности защитного иммунитета в этих возрастных группах можно было бы в рамках региональных программ иммунизации или используя услуги частных медицинских организаций [64,65].

В то же время во многих странах мира, в том числе в Казахстане и Грузии, в национальную программу иммунизации внесена ревакцинация против коклюша детей 4–7 лет [66].

Ряд стран ревакцинирует и подростков 11–16 лет бесклеточной коклюшной вакциной со сниженным содержанием анатоксина [66,67]. По данным многоцентровых исследований, бустерная иммунизация подростков бесклеточной вакциной против коклюша вызывает выраженный сывороточный ответ (IgG) на коклюшные антигены [68].

По нашим данным, ревакцинация против коклюша, дифтерии и столбняка подростков с использованием препарата АбКДС-М, содержащего бесклеточный коклюшный компонент, не вызывает повышения частоты системных реакций, а количество местных реакций достоверно ниже по сравнению с их встречаемостью при применении давно используемой на практике вакцины с уменьшенным содержанием дифтерийного и столбнячного анатоксинов АДС-М [64,69].

Для снижения заболеваемости коклюшем среди подростков и внедрения подхода профилактики коклюша в течение жизни национальные эксперты в области детских инфекционных заболеваний и их профилактики, педиатры, пульмонологи и организаторы здравоохранения рекомендуют ревакцинацию против коклюша всех детей до 14 лет и особенно подростков: с хронической бронхолегочной патологией, бронхиальной астмой; с иммунодефицитными состояниями (в том числе ВИЧ-инфицированным, с онкологическими заболеваниями); из многодетных семей; проживающим в закрытых учреждениях; из семей, где есть новорожденные и не привитые дети до 1 года [70]. При этом у подростков, относящихся к указанной выше когорте, прививку против коклюша можно сочетать с другими, в особенности – против пневмококковой инфекции и гриппа [71–76]. Возрастные ревакцинации могут быть проведены одной дозой вакцины АБКДС-М в рамках региональных программ и индивидуальной вакцинопрофилактики [77].

Так как поздний подростковый возраст рассматривается до 19 лет, необходимо также обратить внимание на рекомендации по иммунизации вакциной АБКДС-М беременных против коклюша для выработки сывороточных противокклюшных

антител у женщины с последующей трансплацентарной передачей и профилактикой коклюша у младенцев первых месяцев жизни, не достигших возраста иммунизации (пассивная защита). Возможно проводить вакцинацию беременных против коклюша во 2-м или 3-м триместрах, но не позднее 15 дней до даты родов [78,79]. Изучена эффективность вакцинации беременных для защиты младенцев первых месяцев жизни против коклюша, она составляет 91–93% [80,81]. При этом необходимо обратить внимание, что возможна сочетанная или последовательная вакцинация против коклюша и гриппа беременных, которая будет способствовать повышению сопротивляемости расширенному спектру респираторных инфекций на период беременности и в паре мать-ребенок [83–85].

Заключение

Обеспечение вакцинации подростков против менингококковой, пневмококковой инфекций, гриппа, коклюша, ветряной оспы, ВПЧ является стратегической задачей, так как снижение рисков заражения вышеуказанными инфекционными заболеваниями подростков напрямую влияет на сохранение их здоровья и таким образом обеспечивает демографический потенциал нации.

Литература

- Самыгин С. И., Верещагина А. В. Демографическая безопасность российского общества: критерии и оценка. Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2013; 2:39–45.
- Указ Президента РФ от 17.05.2023 N 358 «О Стратегии комплексной безопасности детей в Российской Федерации на период до 2030 года»
- Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.
- Королева М. А., Грицай М. И., Чурилова Н. С., Королева И. С. Эпидемиологические особенности знойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):67–74. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74.
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 2), 2019–2023
- WHO. Adolescent health. Доступно на: https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1 Дата обращения: 04.07.2024
- ВОЗ. Здоровье подростков и молодежи. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions> Дата обращения: 04.07.2024
- GBD 2019 Child and Adolescent Communicable Disease Collaborators. The unfinished agenda of communicable diseases among children and adolescents before the COVID-19 pandemic, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2023 Jul 22;402(10398):313–335. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00860-7.
- Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010 Dec;10(12):853–61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6.
- Pilat EK, Stuart JM, French CE. Tobacco smoking and meningococcal disease in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2021 May;82(5):135–144. doi: 10.1016/j.jinf.2021.02.018.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med. 2001 May 3;344(18):1378–88. doi: 10.1056/NEJM200105033441807
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. Popul Health Metr. 2013 Sep 10;11(1):17. doi: 10.1186/1478-7954-11-17.
- Костинов М. П., Зверев В. В., Свечин О. А., Мухачев И. С. Вакцинация лиц, подлежащих призыву на военную службу. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(5):58–62. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-5-58-62.
- Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet. 2006 Feb 4;367(9508):397–403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67932-4.
- CDC. Pink Book 14th edition. Chapter 14: Meningococcal disease. 2021:207–224.
- Dretler AW, Roupael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. Hum Vaccin Immunother. 2018 May 4;14(5):1146–1160. doi: 10.1080/21645515.2018.1451810.
- Королева М. А., Грицай М. И., Королева И. С. И др. Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: эпидемиология и вакцинопрофилактика // Здоровье населения и среда обитания. 2022;30(12):73–80. doi:10.35627/2022-30-12-73-80
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. Vaccine. 2012 May 30;30 Suppl 2:B3-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.062.
- Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. Infect Dis Ther. 2018 Dec;7(4):421–438. doi: 10.1007/s40121-018-0213-2.
- Davis KL, Misurski D, Miller J, Karve S. Cost impact of complications in meningococcal disease: evidence from a United States managed care population. Hum Vaccin. 2011 Apr;7(4):458–65. doi: 10.4161/hv.7.4.14434.
- Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application - a systematic and clinical review. BMC Public Health. 2022 May 31;22(1):1078. doi: 10.1186/s12889-022-13342-2.
- Вильниц А. А., Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В. и др. Менингококковая инфекция у детей в период 2012–2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня. Журнал инфектологии. 2023;15(4):5–13. doi:10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13.
- Pardo de Santayana C, Tin Tin Htar M, Findlow J, Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010–2019: a literature review. Epidemiol Infect. 2023 Mar 6;151:e57. doi: 10.1017/S0950268823000328.
- Менингококковая инфекция и знойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2022 г. Информационно-аналитический обзор. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, 2023
- McMillan M, Walters L, Mark T, Lawrence A, et al. Part of It study: a longitudinal study to assess carriage of Neisseria meningitidis in first year university students in South Australia. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(4):987–994. doi: 10.1080/21645515.2018.1551672
- Watle SV, Caugant DA, Tunheim G, et al. Meningococcal carriage in Norwegian teenagers: strain characterisation and assessment of risk factors. Epidemiol Infect. 2020 Mar 31;148:e80. doi: 10.1017/S0950268820000734
- Vetter V, Baxter R, Denizer G, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. Expert Rev Vaccines. 2016 May;15(5):641–58. doi: 10.1586/14760584.2016.1130628
- Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N, et al. Changing carriage rate of Neisseria meningitidis among university students during the first week of term: cross sectional study. BMJ. 2000 Mar 25;320(7238):846–9. doi: 10.1136/bmj.320.7238.846
- Millar BC, Moore PJA, Moore JE. Meningococcal disease: has the battle been won? J R Army Med Corps. 2017 Aug;163(4):235–241. doi: 10.1136/jramc-2016-000695.15
- Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. Expert Rev Vaccines. 2017;16(4):313–328.
- Soumahoro L, Abitbol V, Vicin N, et al. Meningococcal Disease Outbreaks: A Moving Target and a Case for Routine Preventative Vaccination. Infect Dis Ther. 2021 Dec;10(4):1949–1988. doi: 10.1007/s40121-021-00499-3.
- Presa J, Findlow J, Zimet GD. Meningococcal Vaccination of Adolescents in the United States: Past Successes and Future Considerations. J Adolesc Health. 2024 Jun;74(6):1068–1077. doi: 10.1016/j.jadohealth.2024.01.016.
- Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
- Королева М. А., Грицай М. И., Миронов К. О. и др. Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной Neisseria meningitidis серогруппы А, в Новосибирске в 2019 г. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2021; 11(2): 13–21. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.13–21
- Presa J, Findlow J, Vojcic J, et al. Epidemiologic Trends, Global Shifts in Meningococcal Vaccination Guidelines, and Data Supporting the Use of MenACWY-TT Vaccine: A Review. Infect Dis Ther. 2019; 8:307–333. doi:10.1007/s40121-019-0254-1 20.
- Вакцинопрофилактика лиц, подлежащих призыву и поступающих по контракту на военную службу: Руководство для врачей. Под ред. М. П. Костинова, В. В. Зверева, О. А. Свечин. М.: Группа МДВ, 2024. – 48 с.
- Gaudelus R, Cohen J, P. Stahl, et al. Vaccination of teenagers in France over a 10-year period (2012–2021). Infectious Diseases Now, 2024;54(6):104952. doi:10.1016/j.idnow.2024.104952.

38. WHO. Human papillomavirus and cancer. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer> up-date 5 March 2024, Дата обращения: 07.07.2024
39. Краснополский В. И., Логутова Л. С., Зароченцева Н. В. и др. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2015; 37: 105–110.
40. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Федеральные клинические рекомендации. М.: ПедиатрЪ, 2016:40 с.
41. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря по эпидемиологическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (с изм. 2023)
42. Идеальный календарь вакцинации. Союз педиатров России. Доступно на: <https://www.pediatr-russia.ru/information/vaktsinatsiya/kalendar-vaktsinatsii/> Дата обращения: 07.07.2024
43. Баранов А. А., Брико Н. И., Горелов А. В. и др. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.). Вопросы современной педиатрии. 2010;9(3):5–12.
44. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И. и др. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: Методические рекомендации для педиатров; Союз педиатров России. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательство «ПедиатрЪ», 2022: 56 с. ISBN 978-5-6046792-0-3.
45. Анохин О. И., Баранов А. А., Барчук А. А. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Методические рекомендации для педиатров. М.: ПедиатрЪ, 2021:72с.
46. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXIX. Профилактика менингококковой инфекции
47. Клинические рекомендации: «Менингококковая инфекция у детей». Москва, 2023
48. Meningococcal vaccines: WHO position paper - November 2011. WER No. 47, 2011; 86:521–540
49. Taha MK, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Changing patterns of invasive meningococcal disease and future immunization strategies. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2186111 doi: 10.1080/21645515.2023.2186111.
50. WHO Immunization data. Vaccination schedule for Meningococcal disease. Доступно на: [https://immunizationdata.who.int/global/wise-detail-page/vaccination-schedule-for-meningococcal-disease?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=\(на 27.06.2024\)](https://immunizationdata.who.int/global/wise-detail-page/vaccination-schedule-for-meningococcal-disease?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=(на 27.06.2024))
51. Распоряжение Правительства РФ № 343-р от 15.02.2023 «Об утверждении изменении, которые вносятся в план мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года»
52. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application - a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1078. doi:10.1186/s12889-022-13342-2
53. ECDC. Expert consultation on pertussis. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis>
54. Pertussis vaccines. In Plotkin's Vaccines ed8th © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved. ISBN 978-0-323-79058-1
55. Басов А. А., Высоцкая С. О., Цвирун О. В. и др. Критерии оценки эпидемиологической ситуации по коклюшу в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(1):4–13. doi:10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13
56. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024
57. Versteegen P, Berbers GAM, Smits G, et al. More than 10 years after introduction of an acellular pertussis vaccine in infancy: a cross-sectional serosurvey of pertussis in the Netherlands. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Sep 6;10:100196. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100196.
58. Skirida T. A., Борисова О. Ю., Комбарова С. Ю. и др. Определение противокклюшных антител у школьников с длительным кашлем. *Журнал инфектологии*. 2023;1:93–100. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-93-100
59. Macina D, Mathur S, Dvaretskaya M, Ekhtiar S, Hayat P, Montmerle M, Daluwatte C. Estimating the pertussis burden in adolescents and adults in the United States between 2007 and 2019. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2208514. doi: 10.1080/21645515.2023.2208514.
60. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000 Jul;182(11):174-9. doi: 10.1086/315648.
61. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008 Aug;134(2):303–309. doi: 10.1378/chest.07-2236.
62. Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Heidberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):957–63. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.020.
63. Buck PO, Meyers JL, Gordon LD, et al. Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims. *Epidemiol Infect*. 2017 Jul;145(10):2109–2121. doi: 10.1017/S0950268817000887.
64. Костинов М. П., Пруцкова Е. В., Черданцев А. П. и др. Безопасность применения коклюшных вакцин у подростков. *Журнал инфектологии*. 2020; 4:29–36. doi:10.22625/2072-6732-2020-12-4-29-36.
65. Костинов М. П., Харсеева Г. Г., Чепусова А. В. Национальный календарь профилактических прививок: настоящее и будущее (материал для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(2):12–119. doi:10.33029/2305-3496-2022-11-2-12-119
66. WHO. Immunization data. Доступно на: <https://immunizationdata.who.int/global/topic=Vaccination-schedule&location=>
67. Macina D, Evans KE. Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. *Infect Dis Ther*. 2021 Dec;10(4):2071–2118. doi: 10.1007/s40121-021-00520-9.
68. Versteegen P, Valente Pinto M, Barkoff AM, et al. Responses to an acellular pertussis booster vaccination in children, adolescents, and young and older adults: A collaborative study in Finland, the Netherlands, and the United Kingdom. *EbioMedicine*. 2021 Mar;65:103247. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103247.
69. Пруцкова Е. В., Черданцев А. П., Костинов М. П. Иммунологические аспекты дополнительной вакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(4):77–81. doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-77-81.
70. Драпкина О. М., Авдеев С. Н., Брико Н. И. и др. Вакцинация в период пандемии COVID-19. Методические рекомендации. М.: РОПНИЗ, ООО «Силиция-Полиграф», 2022, 96 с.
71. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей. Под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. – М.: Группа МДВ, 2020: 32с.
72. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями. Костинов М. П. Автореф. дис. д. м. н. ... М., 1993:47 с.
73. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Под редакцией Драпкиной О. М. Пособие для врачей-терапевтов. М.: 2019:34с.
74. Маркелова Е. В., Гуциня Я. С., Костинов М. П., Журавлева Н. В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с atopической бронхиальной астмой. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005;2:83–85.
75. Чучалин А. Г., Билченко Т. Н., Зверев В. В. и др. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции. Методические рекомендации. М.: 2008:14 с.
76. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации. Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, Н. И. Брико. М.: ПедиатрЪ, 2023:92 с.
77. Черданцев А. П., Пруцкова Е. В., Костинов М. П. Новые возможности вакцинопрофилактики коклюша. *Детские инфекции*. 2020;19(2):58–63. doi:10.22627/2072-8107-2020-19-2-58-63.
78. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Минздрава России, 2023, 75 с.
79. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ – август 2015 с. Ежедневный эпидемиологический бюллетень. 2015;35: 433-460
80. Clark LR, Johnson DR. Safety and Clinical Benefits of Adacel® and Adacel®-Polio Vaccination in Pregnancy: A Structured Literature Review. *Infect Dis Ther*. 2023 Aug;12(8):1955–2003. doi: 10.1007/s40121-023-00847-5.
81. Вакцинация и экстренная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у беременных и кормящих женщин. Под ред. М. П. Костинова, Л. В. Адамян, А. П. Черданцева, Н. А. Озеркоцко. М.: Группа МДВ, 2022:98 с.
82. Зароченцева Н. В., Баранов И. И., Костинов М. П., Башанкаева Ю. Н. Иммунизация женщины в разные возрастные периоды. *Доктор.ру*. 2021; 20(8): 70–78. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-70-78.
83. Черданцев А. П., Кусельман А. И., Синицына М. Н. и др. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных. *Медицинский альманах*. 2011;4(17):120–122.
84. Костинов М. П., Черданцев А. П., Сависко А. А. и др. Истинные и ложные реакции у беременных на введение вакцины против гриппа. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(6):44–48.
85. Черданцев А. П., Костинов М. П., Кусельман А. И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей, изд. 2-е, доп. М.: группа МДВ, Арт студия «Созвездие», 2014:112 с.

References

1. Samygin SI, Vereschagina AV. Demographic safety of the russian society: criteria and assessment. *Humanities, social-economic and social sciences*. 2013; 2:39–45. (In Russ.).
2. Ukaz Prezidenta RF от 17.05.2023 N 358 «О Стратегии комплексной безопасности детей в Российской Федерации на период до 2030 года». (In Russ.).
3. State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. 364 p. (In Russ.).
4. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Churilova N.S., Koroleva I.S. Epidemiological Features of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation at the Present Stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):67–74 (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74.
5. Information on infectious and parasitic diseases (form 2), 2019–2023. (In Russ.).
6. WHO. Adolescent health. Available at: https://www.who.int/health-topics/adolescent-#tab=tab_1. Date of access: 04.07.2024.
7. WHO. Health of adolescents and young people. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions> Date of access: 04.07.2024..
8. GBO 2019 Child and Adolescent Communicable Disease Collaborators. The unfinished agenda of communicable diseases among children and adolescents before the COVID-19 pandemic, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2023 Jul 22;402(10398):313–335. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00860-7.
9. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Dec;10(12):853–61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6.
10. Pilat EK, Stuart JM, French CE. Tobacco smoking and meningococcal disease in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2021 May;82(5):135–144. doi: 10.1016/j.jinf.2021.02.018.
11. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1378–88. doi: 10.1056/NEJM200105033441807
12. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr*. 2013 Sep 10;11(1):17. doi: 10.1186/1478-7954-11-17.
13. Kostinov M.P., Zverev V.V., Svitchik O.A., Mukhachev I.S. Vaccination of Persons Subject to Call-up for Military Service. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(5):58-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-58-62>
14. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397–403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)7932-4.
15. CDC. Pink Book 14th edition. Chapter 14: Meningococcal disease. 2021:207–224.
16. Dretler AW, Rouphael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1146–1160. doi: 10.1080/21645515.2018.1451810.
17. Koroleva M. A., Gritsay M. I., Koroleva I. S., et al. Purulent bacterial meningitis in the Russian Federation: epidemiology and vaccine prevention Population health and habitat. 2022;30(12):73–80. doi:10.35627/2022-30-12-73-80
18. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012 May 30;30 Suppl 2:B3-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.062.
19. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther*. 2018 Dec;7(4):421–438. doi: 10.1007/s40121-018-0213-2.
20. Davis KL, Misurski D, Miller J, Karve S. Cost impact of complications in meningococcal disease: evidence from a United States managed care population. *Hum Vaccin*. 2011 Apr;7(4):458–65. doi: 10.4161/hv.7.4.14434.
21. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application - a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022 May 31;22(1):1078. doi: 10.1186/s12889-022-13342-2.
22. Vilnits A.A., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., et al. Meningococcal infection in children in the period 2012–2021. Main results of a retrospective multicenter study, issues of the day. *Journal Infectology*. 2023;15(4):5-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13>.
23. Pardo de Santayana C, Tin Tin Htar M, Findlow J, Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010–2019: a literature review. *Epidemiol Infect*. 2023 Mar 6;151:e57. doi: 10.1017/S0950268823000328.
24. Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation 2022. Information and analytical review. Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор of the Russian Federation, 2023. (In Russ.).
25. McMillan M, Walters L, Mark T, Lawrence A, et al. Part of It study: a longitudinal study to assess carriage of Neisseria meningitidis in first year university students in South Australia. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(4):987–994. doi: 10.1080/21645515.2018.1551672
26. Watle SV, Caugant DA, Tunheim G, et al. Meningococcal carriage in Norwegian teenagers: strain characterisation and assessment of risk factors. *Epidemiol Infect*. 2020 Mar 31;148:e80. doi: 10.1017/S0950268820000734

27. Vetter V, Baxter R, Denizer G, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines*. 2016 May;15(5):641–58. doi: 10.1586/14760584.2016.1130628
28. Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N, et al. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ*. 2000 Mar 25;320(7238):846–9. doi: 10.1136/bmj.320.7238.846
29. Millar BC, Moore PJA, Moore JE. Meningococcal disease: has the battle been won? *J R Army Med Corps*. 2017 Aug;163(4):235–241. doi: 10.1136/jramc-2016-000695.15
30. Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(4):313–328.
31. Soumahoro L, Abitbol V, Vici N, et al. Meningococcal Disease Outbreaks: A Moving Target and a Case for Routine Preventative Vaccination. *Infect Dis Ther*. 2021 Dec;10(4):1949–1988. doi: 10.1007/s40121-021-00499-3.
32. Presa J, Findlow J, Zimet GD. Meningococcal Vaccination of Adolescents in the United States: Past Successes and Future Considerations. *J Adolesc Health*. 2024 Jun;74(6):1068–1077. doi: 10.1016/j.jadohealth.2024.01.016.
33. State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779 (In Russ.).
34. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Mironov K.O., et al. Epidemiological manifestations of the outbreak of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup A in Novosibirsk in 2019. *Epidemiological manifestations of the outbreak of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup A in Novosibirsk in 2019*. 2021; 11(2): 13–21. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.13–21. (In Russ.).
35. Presa J, Findlow J, Vojcic J, et al. Epidemiologic Trends, Global Shifts in Meningococcal Vaccination Guidelines, and Data Supporting the Use of MenACWY-TT Vaccine: A Review. *Infect Dis Ther*. 2019; 8:307–333. doi:10.1007/s40121-019-0254-1 20.
36. Vaccinal prophylaxis of persons subject to conscription and entering under a contract for military service: A guide for doctors. Ed.: M. P. Kostinov, V. V. Zverev, O. A. Svitch. M.: MDV Group, 2024. – 48 p. (In Russ.).
37. Gaudelus R, Cohen J, P. Stahl, et al. Vaccination of teenagers in France over a 10-year period (2012–2021). *Infectious Diseases Now*, 2024;54(6):104952. doi:10.1016/j.idnow.2024.104952.
38. WHO. Human papillomavirus and cancer. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer-up-date-5-March-2024>, Date of access: 07.07.2024
39. Krasnopolskiy V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V., et al. Efficacy of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. 2015; 37: 105–110. (In Russ.).
40. Vaccinal prevention of diseases caused by the human papillomavirus. Federal clinical guidelines. M.: *Pediatr*, 2016;40 p. (In Russ.).
41. Order of the Ministry of Health of Russia dated December 6, 2021 No. 1122n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar for epidemic indications and the procedure for carrying out preventive vaccinations» (as amended in 2023). (In Russ.).
42. Ideal vaccination calendar. Union of Pediatricians of Russia. Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/vaktsinatsiya/kalendar-vaktsinatsii/> Date of access: 07.07.2024
43. Baranov A., Briko N., Gorelov A., et al. Strategies of control of varicella in Russia. Resume of international conference of expert council «Working against varicella in Europe» (W.A.V.E.). *Current Pediatrics*. 2010;9(3):5–12. (In Russ.).
44. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Briko N. I., et al. Vaccine prevention of chickenpox: Guidelines for pediatricians; Union of Pediatricians of Russia. – Moscow: Limited Liability Company Publishing House «Pediatri», 2022: 56 p. ISBN 978-5-6046792-0-3. (In Russ.).
45. Anokhin O.I., Baranov A.A., Barchuk A.A. et al. Vaccine prevention of diseases caused by the human papillomavirus. Methodological recommendations for pediatricians. M.: *Pediatr*, 2021;72 p. (In Russ.).
46. SanPIN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases.» XXXIX. Prevention of meningococcal infection. (In Russ.).
47. Clinical guidelines: «Meningococcal infection in children», Moscow, 2023. (In Russ.).
48. Meningococcal vaccines: WHO position paper - November 2011. WER No. 47, 2011; 86:521–540
49. Taha MK, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Changing patterns of invasive meningococcal disease and future immunization strategies. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2186111 doi: 10.1080/21645515.2023.2186111.
50. WHO Immunization data, Vaccination schedule for Meningococcal disease. Доступно на: [https://immunizationdata.who.int/global/wise-detail-page/vaccination-schedule-for-meningococcal-disease?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=\(на 27.06.2024\)](https://immunizationdata.who.int/global/wise-detail-page/vaccination-schedule-for-meningococcal-disease?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=(на 27.06.2024))
51. Order of the Government of the Russian Federation No. 343-r dated February 15, 2023 «On approval of changes to be made to the action plan for the implementation of the Strategy for the development of immunoprevention of infectious diseases for the period until 2035». (In Russ.).
52. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application - a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1078. doi:10.1186/s12889-022-13342-2
53. ECDC. Expert consultation on pertussis. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis>
54. Pertussis vaccines. In Plotkin's Vaccines ed8th © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved. ISBN 978-0-323-79058-1
55. Basov A.A., Vysochanskaya S.O., Tsvirkun O.V., et al. Criteria for Assessing the Epidemiological Situation of Pertussis in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(1):4-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.31611/2073-3046-2024-23-1-4-13>
56. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023». Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. (In Russ.).
57. Versteegen P, Berbers GAM, Smits G, et al. More than 10 years after introduction of an acellular pertussis vaccine in infancy: a cross-sectional serosurvey of pertussis in the Netherlands. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Sep 6;10:100196. doi: 10.1016/j.lanep.2021.100196.
58. Skirda T. A., Borisova O. Yu., Borisova A. B., Determination of anti-pertussis antibodies in schoolchildren with long-term cough. *Journal Infectology*. 2023;1:93–100. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-93-100
59. Macina D, Mathur S, Dvaretskaya M, Ekhtiari S, Hayat P, Montmerle M, Daluwatte C. Estimating the pertussis burden in adolescents and adults in the United States between 2007 and 2019. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2208514. doi: 10.1080/21645515.2023.2208514.
60. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults *J Infect Dis*. 2000 Jul;182(1):174-9. doi: 10.1086/315648.
61. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008 Aug;134(2):303–309. doi: 10.1378/chest.07-2236.
62. Capili CR, Hettlinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):957–63. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.020.
63. Buck PO, Meyers JL, Gordon LD, et al. Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims. *Epidemiol Infect*. 2017 Jul;145(10):2109–2121. doi: 10.1017/S0950268817000887.
64. Kostinov M.P., Prutszkova E.V., Cherdantsev A.P., Safety of pertussis vaccines for adolescents. *Journal Infectology*. 2020;12(4):29-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-29-36>
65. Kostinov M.P., Kharseeva G.G., Chepusova A.V. National calendar of preventive vaccinations: present and future. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2022;11(2):112–119. doi:10.33029/2305-3496-2022-11-2-112-119
66. WHO. Immunization data. Available at: <https://immunizationdata.who.int/global/topic=Vaccination-schedule&location=>
67. Macina D, Evans KE. Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. *Infect Dis Ther*. 2021 Dec;10(4):2071–2118. doi: 10.1007/s40121-021-00520-9.
68. Versteegen P, Valente Pinto M, Barkoff AM, et al. Responses to an acellular pertussis booster vaccination in children, adolescents, and young and older adults: A collaborative study in Finland, the Netherlands, and the United Kingdom. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103247. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103247.
69. Prutszkova E.V., Cherdantsev A.P., Kostinov M.P. Immunological aspects of additional revaccination of adolescents against whooping cough, diphtheria and tetanus. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2023;68(4):77–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-4-77-XX>
70. Drapkina O. M., Avedev S. N., Briko N. I., et al. Vaccination during the COVID-19 pandemic. Methodological recommendations. M.: ROPNIZ, Silicea-Poligraf LLC. 2022. 96 p. (In Russ.).
71. Priority vaccination of respiratory infections during the SARS-CoV-2 pandemic and after its completion. A manual for doctors. Ed. M. P. Kostinova, A. G. Chuchalina. – M.: MDV Group, 2020: 32 p. (In Russ.).
72. Kostinov M.P. Clinical and immunological features of vaccination with DTP-M and ADS-M preparations for children with allergic diseases. *Authors abstract. dis. D.M.N.*... M, 1993:47 p. (In Russ.).
73. Brief algorithms for patient management at the stage of primary health care. Edited by O. M. Drapkina. A manual for general practitioners. M.: 2019:34. (In Russ.).
74. Markelova E. V., Gushchina Ya. S., Kostinov M. P., Zhuravleva N. V. Clinical and immunological effect of vaccination «PNEUMO 23» in children with atopic bronchial asthma. *Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology*. 2005;2:83–85. (In Russ.).
75. Chuchalina A.G., Bilchenko T.N., Zverev V.V., et al. Immunization with a polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection. *Methodological recommendations*. M.: 2008: 14 p. (In Russ.).
76. Vaccinal prevention of pneumococcal infection in children and adults. *Methodological recommendations*. Ed. A. A. Baranova, L. S. Namazova-Baranova, N. I. Briko. M.: *Pediatr*, 2023:92 p. (In Russ.).
77. Cherdantsev A.P., Prutszkova E.V., Kostinov M.P. New features of pertussis vaccination. *Detskie Infektsii=Childrens Infections*. 2020;19(2):58–63. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-58-63 (In Russ.).
78. Normal pregnancy. *Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia*, 2023, 75 p. (In Russ.).
79. Pertussis vaccines: WHO position paper - August 2015 *Epidemiology Weekly Bulletin*. 2015;35: 433–460. (In Russ.).
80. Clark LR, Johnson DR. Safety and Clinical Benefits of Adacel® and Adacel®-Polio Vaccination in Pregnancy: A Structured Literature Review. *Infect Dis Ther*. 2023 Aug;12(8):1955–2003. doi: 10.1007/s40121-023-00847-5.
81. Vaccination and emergency immunoprophylaxis of infectious diseases in pregnant and lactating women. Ed.: M. P. Kostinov, L. V. Adamyan, A. P. Cherdantsev, N. A. Ozeretsky. M.: MDV Group, 2022:98 p. (In Russ.).
82. Zarochentseva N.V., Baranov I.I., Kostinov M.P., Bashankaeva Yu.N. Female Immunisation During Various Age Periods. *Doctor.Ru*. 2021;20(8): 70–78. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-8-70-78. (In Russ.).
83. Cherdantsev A.P., Kuseiman A.I., Sinitsyna M.N. et al. Study of the clinical safety of influenza vaccination in pregnant women. *Medical almanac*. 2011;4(17):120–122. (In Russ.).
84. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Savisko A.A., et al. True and false reactions in pregnant women to the administration of the influenza vaccine. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2011;10(6):44–48.
85. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuseiman A.I. Vaccine prevention of influenza in pregnant women. *Guide for Physicians*, ed. 2nd, additional M.: MDV group, Art studio «Constellation», 2014: 112 p. (In Russ.).

Об авторе

- **Михаил Петрович Костин** – 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 иммуно-терапии 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.

Поступила: 06.06.2024.. Принята к печати: 06.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Mikhail P. Kostinov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, 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.

Received: 06.06.2024. Accepted: 06.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



**Доцент кафедры госпитальной
эпидемиологии,
медицинской паразитологии и тропических
болезней РМАНПО,
кандидат медицинских наук, доцент
Марина Ивановна ПЕТРУХИНА
отметила в августе юбилей**

Марина Ивановна Петрухина окончила 1 ММИ им Сеченова (ныне – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) санитарно-гигиенический факультет в 1981 г., в 1984 г. – ординатуру на кафедре эпидемиологии ЦОЛИУВ (ныне – ФГБОУ ДПО РМАНПО). В 1992 г. под руководством профессора Е. П. Ковалевой защитила кандидатскую диссертацию на тему «Характеристика путей и факторов передачи внутрибольничных инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами в родовспомогательных учреждениях».

Марина Ивановна, придя после окончания школы в 1971 г. в ЦОЛИУВ, прошла путь от лаборантки на кафедре микробиологии до доцента кафедры госпитальной эпидемиологии, медицинской паразитологии и тропических болезней РМАНПО. На протяжении шести лет была секретарем Ученого совета факультета профилактической медицины и организации здравоохранения.

Марина Ивановна успешно сочетает практическую деятельность с научной и педагогической, активно участвует в подготовке ординаторов по специальности «Эпидемиология», оказывает консультативную помощь организациям здравоохранения. В 2010–2024 гг. Марина Ивановна заведовала учебной частью кафедры эпидемиологии РМАНПО, в 2021–2023 гг. исполняла обязанности заведующей кафедрой

М. И. Петрухина – автор 67 научных работ, 5 учебных пособий и методических рекомендаций, с ее участием разработаны учебные планы по повышению квалификации по теме «Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций» для врачей и среднего медицинского персонала (цикл проводится с 1990 г.), а также учебные программы по первичной переподготовке, повышению квалификации, подготовке кадров в аспирантуре и ординатуре.

Марина Ивановна является членом НАСКИ со дня образования ассоциации. Как докладчик принимает активное участие в работе школ НАСКИ, научно-практических конференций с международным участием.

С введением первичной аккредитации для выпускников медицинских вузов является бессменным секретарем аккредитационной комиссии Сеченовского Университета по специальности «Медико-профилактическое дело», также она член комиссии первичной специализированной аккредитации по специальности «Эпидемиология» на базе РМАНПО.

За многолетний добросовестный труд, верность профессии Марина Ивановна Петрухина награждена медалью «В память 850-летия Москвы», знаком «Отличник здравоохранения», благодарностью комитета Государственной Думы по охране здоровья, Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации и грамотами РМАНПО.

Активная жизненная позиция, профессионализм, доброжелательность и готовность делиться знаниями снискали ей заслуженное уважение и любовь обучающихся и коллег.

**Желаем Марине Ивановне крепкого здоровья, благополучия,
достижения намеченных целей и радости жизни!**



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

ЦИКЛ ОНЛАЙН-СЕМИНАРОВ ФБУН ЦНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

АККРЕДИТОВАНО В СИСТЕМЕ НМО



**XIV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**



ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ – ДОСТИЖЕНИЯ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

12-13 сентября 2024 г.



Подробности на сайте:
www.expodata.info

г. Москва, ТК Альфа, Измайловское ш. д. 71-А

~ **8**
КАЖДЫЙ
заболевший ГФМИ* в РФ умирает².

~ **20%**
ПАЦИЕНТОВ
выживших после перенесенной
инфекции, сталкиваются
с необратимыми серьезными
осложнениями³.

**МЕНИНГОКОККОВАЯ
ИНФЕКЦИЯ
МОЖЕТ УНЕСТИ
ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА
ЗА 24 ЧАСА¹**

**ДЕТИ
ДО 5 ЛЕТ**

являются одной из основных групп
риска по ГФМИ*. В 2021 г. уровень
смертности в данной возрастной группе
превысил средний показатель в 9 раз².



Вакцинация является одним
из основных способов борьбы
с менингококковой инфекцией⁴.



Ранняя иммунизация против
менингококковой инфекции
(в 9 и 12 месяцев жизни)
направлена на защиту детей
до 5 лет, которые наиболее
уязвимы к менингококковой
инфекции среди всех
возрастных групп^{5, 6}.



Согласно СанПин 3686-21,
в условиях большого
серогруппового разнообразия
циркулирующих штаммов
N. meningitidis, иммунизацию
населения следует проводить
вакцинами с наибольшим
набором серогрупп возбудителя,
что, в свою очередь, нацелено на
достижение максимальной
эффективности иммунизации
и формирование популяционного
иммунитета⁷.

* Генерализованная форма менингококковой инфекции.

1. Thompson M.J., Ninis N., Perera R. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // Lancet. 2006. Vol. 367 (9508). P. 397–403. 2. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2021 г. – Информационно-аналитический обзор. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, 2022. 3. Sadarangani M et al., Clin Infect Dis. 2015;60(8):e27–e35. 4. Позиция ВОЗ по менингококковому вакцинам, 2011 // Ежегодный эпидемиологический отчет. № 47, том 86. С. 521–540. 5. Сайт Союза педиатров России. Информация для родителей. Вакцинация. Идеальный календарь вакцинации // Электронный ресурс: https://www.pediatr-russia.ru/parents_information/vaktsinatziya/kalendar-vaktsinatzii/index.php (дата обращения: 29.05.2023). 6. Методические рекомендации «Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей», Союз педиатров России, 2019. 7. СПЗ 3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXIX «Профилактика менингококковой инфекции».

АО «Санофи Россия». 125375, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495)721-14-00, факс: (495)721-14-11.
СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
MAT-RU-2203460_v2.0_12_2022.

Научно-практическая конференция

«СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА 2024»



Документация по данному мероприятию
будет представлена в Комиссию по оценке
учебных мероприятий и материалов для НМО.



Подробности на сайте:
www.exprodata.info

10-11 октября 2024 г.

Кластер «Ломоносов»
Раменский бульвар, 1

