

2024

СЕНТЯБРЬ–ОКТЯБРЬ
SEPTEMBER–OCTOBER

Том 23, № 5

Vol. 23, No 5

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)

Биобезопасность и геномный
эпидемиологический надзор

4

Серологический мониторинг как индикатор
популяционного иммунитета против гепатита В
у населения Российской Федерации
в 2017–2022 гг.

24

Эпидемиологические проявления
гнойного бактериального менингита
в Российской Федерации

33

Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника
беременных женщин (обзор литературы)

99

12+

www.epidemvac.ru

100 лет

научному периодическому изданию

«Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии»

За годы своего существования «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии» (ЖМЭИ) был и остается авторитетнейшим научным периодическим изданием.

Виднейшие отечественные ученые возглавляли журнал. Первым Главным редактором был Л. А. Тарасевич, затем его возглавляли И. Л. Кричевский, В. А. Любарский, А. М. Криницкий, И. И. Рагозин, Л. В. Громашевский, В. Д. Тимаков, И. И. Елкин, Б. Ф. Семенов, В. В. Зверев (с 2011 г.).

ЖМЭИ имеет уникальную историю, научные основы, заложенные корифеями отечественной медицинской науки, укреплены и расширяются.

В журнале находят отражение современные научные и прикладные тенденции развития микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии, что делает ЖМЭИ востребованным медицинским сообществом

**Желаем журналу успешного сохранения традиций,
дальнейшего совершенствования
на благо российской медицинской науки и практики.**

Главный редактор
журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»
Заслуженный деятель науки РФ,
Академик РАН, профессор,
зав. кафедрой эпидемиологии
и доказательной медицины
института общественного здоровья
им. Ф.Ф. Эрисмана
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова



Н. И. БРИКО

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

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

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

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: Ботвинкин А. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Ковалишена О. В., д. м. н., профессор (Нижний Новгород, Россия); Костинов М. П., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Кузин А. А., д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия); Полибин Р. В., к. м. н., доцент (Москва, Россия); Савилов Е. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); 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. Erismann Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University (Moscow, Russia)

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

SCIENTIFIC EDITOR: Elena B. Brusina, 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); Fengmin Zhang, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); Vitaliy V. Zverev, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vladimir I. Zlobin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Aidar A. Ishmuhametov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Natalia D. 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, Russia); Irina V. Mikheeva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Patricia Nattell, Professor (Oxford, UK); Gennadiy G. Onishchenko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Bogdan Petrunov, Academician of the Bulgarian, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Sofia, Bulgaria); Anna Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolay V. Rudakov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Vladimir L. Stasenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor (Gomel, Republic of Belarus); Leonid P. Titov, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Areg A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

A. M. Saardak – editor-in-chief.

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



В НОМЕРЕ

Проблемная статья

Биобезопасность и геномный
эпидемиологический надзор
В. Г. Акимкин, Т. А. Семенов, К. Ф. Хафизов,
С. В. Углева, Д. В. Дубоделов, Е. Д. Свердлов,
А. С. Черкашина, Г. А. Гасанов, М. И. Надтока,
Н. П. Румянцев, Ю. В. Михайлова,
А. А. Шеленков, А. С. Есьман, И. В. Алексеенко,
Л. Г. Кондратьева, Р. М. Береговых 4

Актуальные проблемы эпидемиологического
надзора за лихорадкой Западного Нила в России
и пути его совершенствования
С. К. Удовиченко, Е. В. Путинцева,
Е. А. Гусев, А. В. Топорков 13

Оригинальные статьи

Серологический мониторинг
как индикатор популяционного иммунитета
против гепатита В у населения
Российской Федерации
в 2017–2022 гг.
Д. В. Соловьев, М. С. Корабельникова,
Е. Н. Кудрявцева, Н. В. Власенко, Я. В. Панасюк,
З. С. Родионова, В. В. Клушкина, Д. В. Дубоделов,
В. М. Глиненко, Т. А. Семенов, С. Н. Кузин,
В. Г. Акимкин 24

Эпидемиологические проявления
гнойного бактериального менингита
в Российской Федерации
М. А. Давыденко, Н. С. Чурилова,
И. С. Королева 33

Комплексная оценка факторов риска
развития рака толстой кишки у населения
Северо-Запада России
В. Н. Шумилова, А. Е. Гончаров, Э. Л. Латария,
Р. Э. Топузов, М. А. Бобраков,
В. В. Колоджиева, Т. С. Филь, Б. И. Асланов 42

Первая находка эмерджентного патогена
Escherichia marmotae в Арктике
Б. И. Асланов, А. Е. Гончаров,
В. В. Колоджиева, Д. В. Азаров 50

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Оценка эффективности риск-ориентированной
технологии обработки рук в кардиохирургии
Е. Е. Садовников, Н. В. Кондрикова,
О. Л. Барбараш, Е. Б. Брусиная 56

Спектр вируснейтрализующих антител у пациентов
с COVID-19, заболевших во время циркуляции
различных вариантов SARS-CoV-2
С. К. Пылаева, Л. И. Козловская,
А. А. Еровиченков, Д. И. Сиразова, Е. Ю. Шустова,
Е. А. Артамонова, А. А. Синюгина, И. В. Гордейчук,
Д. В. Трошанский, Е. В. Косарева,
О. Н. Солодовникова, Р. К. Коготыжев,
А. Ю. Берестовская, И. Н. Тюрин, Д. Н. Проценко,
А. А. Ишмухаметов 63

Инфицирование пациентов с ВИЧ-инфекцией
M. tuberculosis и заболеваемость туберкулезом:
8-летнее наблюдение
Е. М. Богородская, Е. М. Белиловский,
Л. Б. Аюшеева, Е. Н. Посадская 73

Обзор

Эпидемиологический анализ заболеваемости
геморрагической лихорадкой с почечным
синдромом и клещевым энцефалитом
в Российской Федерации
Т. К. Дзагурова, Е. А. Ткаченко, Д. В. Транквиловский,
Н. М. Колясникова, Р. Д. Теодорович, С. С. Курашова,
М. Ф. Воронич, П. Е. Ткаченко, А. С. Балкина,
М. С. Егорова, Ю. В. Попова, А. В. Белякова,
А. А. Ишмухаметов 84

Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника
беременных женщин (обзор литературы)
Б. О. Бембеева, Т. В. Припутневич, Н. В. Долгушина 92

Юбилей

Николай Викторович Рудаков 99
Николай Петрович Мамчик 100

Информация для авторов:

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

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

CONTENTS

Problem-Solving Article

Biosafety and Genomic
Epidemiological Surveillance
VG Akimkin, TA Semenenko,
KF Khafizov, SV Ugleva, DV Dubodelov,
ED Sverdlov, AS Cherkashina, GA Gasanov,
MI Nadtoke, NP Romyantseva,
YuV Mikhailova, AA Shelenkov, AS Esman,
IV Alekseenko, LG Kondratyeva,
RM Beregovykh 4

Actual Problems of Epidemiological
Surveillance of West Nile fever
in Russia and Ways of Its Improvement
SK Udovichenko, EV Putintseva, EA Gusev,
AV Toporkov 13

Original Articles

Serological Monitoring as an Indicator
of Population Immunity against Hepatitis B
in the Population of the Russian Federation
in 2017–2022
DV Soloviev, MS Korabelnikova,
EN Kudryavtseva, NV Vlasenko,
YV Panasyuk, ZS Rodionova,
VV Klushkina, DV Dubodelov, VM Glinenko,
TA Semenenko, SN Kuzin, VG Akimkin 24

Epidemiological Manifestations of Purulent
Bacterial Meningitis in the Russian Federation
MA Davydenko, NS Churilova, IS Koroleva 33

Comprehensive Assessment
of Risk Factors for Colon Cancer
in the Population of the North-West
of Russia
VN Shumilova, AE Goncharov, EL Latariya,
RE Topuzov, MA Bobrakov, VV Kolodzhieva,
TS Fil, BI Aslanov 42

First Finding of the Emerging Pathogen
Escherichia marmotae in the Arctic
BI Aslanov, AE Goncharov,
VV Kolodzhieva, DV Azarov 50

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Assessing the Effectiveness of Risk-Oriented
Handwashing in Cardiac Surgery
EE Sadovnikov, NV Kondrikova,
OL Barbarash, EB Brusina 56

Neutralizing Antibody Spectrum in COVID-19
Patients who Became Ill During the Circulation
of Different SARS-CoV-2 Variants
SK Pylaeva, LI Kozlovskaya, AA Erovichenkov,
DI Sirazova, EY Shustova, EA Artamonova,
AA Sinyugina, IV Gordeychuk, DV Troshyanskiy,
EV Kosareva, ON Solodovnikova, RK Kogotzyhev,
AU Berestovskaia, IN Tyurin, DN Protsenko,
AA Ishmukhametov 63

M. tuberculosis Infection in Patients with HIV
Infection and Incidence of Tuberculosis:
8-year Follow-up
EM Bogorodskaya, EM Belilovskiy,
LB Ayusheeva, EN Posadskaya 73

Review

Epidemiological Analysis of the Incidence
of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome
and Tick-Borne Encephalitis
in the Russian Federation
TK Dzagurova, EA Tkachenko, DV Trankvilevsky,
NM Koliashnikova, RD Teodorovich, SS Kurashova,
MF Vorovich, PE Tkachenko, AS Balkina,
MS Egorova, YuV Popova, AV Belyakova,
AA Ishmukhametov 84

Effect of COVID-19 on the Gut Microbiota of
Pregnant Women (review)
BO Bembeeva, TV Pripitnevich, NV Dolgushina ... 92

Anniversary

Nikolai V. Rudakov 99
Nikolai P. Mamchik 100

Information for Authors:

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

Биобезопасность и геномный эпидемиологический надзор

В. Г. Акимкин¹, Т. А. Семенов², К. Ф. Хафизов¹, С. В. Углева^{*1}, Д. В. Дубоделов¹,
Е. Д. Свердлов³, А. С. Черкашина¹, Г. А. Гасанов¹, М. И. Надтока¹, Н. П. Румянцева¹,
Ю. В. Михайлова¹, А. А. Шеленков¹, А. С. Есьман¹, И. В. Алексеенко³,
Л. Г. Кондратьева³, Р. М. Береговых¹

¹ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи», Москва

³НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Резюме

Актуальность. Проблема биологической безопасности сегодня крайне актуальна для всех стран мира из-за расширения спектра реальных и потенциальных угроз, вызванных биологическими агентами, что наглядно продемонстрировала пандемия COVID-19, повлиявшая на все аспекты жизни людей и обнажившая уязвимость системы здравоохранения. **Цель.** Определить приоритетные направления совершенствования системы эпидемиологического надзора и предотвращения дальнейших пандемий на территории Российской Федерации. **Результаты и обсуждение.** Для противодействия новым биологическим угрозам в России создана научная концепция будущей биобезопасности, делающая акцент на развитии геномного эпидемиологического надзора, цифровой трансформации и мобильных технологий. Эффективное управление эпидемическим процессом требует постоянного мониторинга мутационной изменчивости возбудителей инфекций с пандемическим потенциалом и оперативного реагирования на новые биологические угрозы, что обеспечивает созданная в России платформа VGARus. **Заключение.** Геномный эпидемиологический надзор становится ключевым элементом обеспечения биологической безопасности и научно-технологического развития России.

Ключевые слова: биобезопасность, эпидемиология, геномный эпидемиологический надзор, COVID-19, SARS-CoV-2, молекулярно-генетический мониторинг, глобальные угрозы

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Акимкин В. Г., Семенов Т. А., Хафизов К. Ф. и др. Биобезопасность и геномный эпидемиологический надзор. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):4-12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-4-12>

Biosafety and Genomic Epidemiological Surveillance

VG Akimkin¹, TA Semenenko², KF Khafizov¹, SV Ugleva^{*1}, DV Dubodelov¹, ED Sverdlov³, AS Cherkashina¹, GA Gasanov¹, MI Nadтока¹, NP Rumyantseva¹, YuV Mikhailova¹, AA Shelenkov¹, AS Esmen¹, IV Alekseenko³, LG Kondratyeva³, RM Beregovykh¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Abstract

The problem of biological safety is extremely relevant today for all countries of the world because of the real and potential threats caused by biological agents that are dangerous to public health and the environment. Modern microorganisms are becoming increasingly aggressive towards humans, as clearly demonstrated by the COVID-19 pandemic, which has affected all aspects of people's lives and exposed the vulnerability of the healthcare system. According to the Decree of the President of the Russian Federation «On the Fundamentals of the State policy of the Russian Federation in the field of chemical and biological safety for the period up to 2025 and beyond» and the Federal Law «On Biological Safety in the Russian Federation», the main objectives of state policy are to reduce the risks of negative effects of biological factors on the population and the environment. Antimicrobial resistance, the emergence of new infections and the overcoming of interspecific barriers by microorganisms are of particular concern. Infectious disease agents with epidemic potential, such as Ebola, Zika, Marburg, Lassa, MERS-CoV and SARS-CoV viruses, continue to pose a high threat. To counteract new biological threats, Russia has created a scientific concept of future biosafety, focusing on the development of genomic epidemiological surveillance, digital transformation and mobile technologies. Effective management of epidemic processes

* Для переписки: Углева Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, руководитель научно-аналитического отдела ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7 (495) 974-96-46 (доб. 1122), uglevas@bk.ru. ©Акимкин В. Г. и др.

** For correspondence: Svetlana V. Ugleva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Scientific and analytical department. Central Research Institute for Epidemiology, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46 (доб. 1122), uglevas@bk.ru. ©Akimkin VG, et al.

requires constant monitoring of genetic changes in infectious agents and prompt response to new threats, which allows the VGARus platform created in Russia to monitor virus mutations. Thus, genomic epidemiological surveillance is becoming a key element of ensuring biological safety and scientific and technological development in Russia.

Keywords: biosafety, epidemiology, genomic epidemiological surveillance, COVID-19, SARS-CoV-2, molecular genetic monitoring, global threats

No conflict of interest to declare.

For citation: Akimkin VG, Semenenko TA, Khafizov KF, et al. Biosafety and Genomic Epidemiological Surveillance. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):4-12 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-4-12>.

Введение

В настоящее время проблема биологической безопасности является чрезвычайно актуальной для всех стран мира в связи с расширением спектра реальных и потенциальных угроз, вызванных воздействием агентов биологической природы опасных для здоровья и благополучия общества и окружающей среды. Мир микроорганизмов становится все более агрессивным по отношению к человеку, что наглядно продемонстрировала пандемия COVID-19, оказавшая комплексное воздействие на все аспекты жизнедеятельности населения, выходя далеко за пределы сферы здравоохранения. В связи с этим ведущую роль в контексте обеспечения биологического суверенитета приобретает необходимость противостоять агрессивным биологическим вызовам, способным привести (обладающих потенциалом) к возникновению и распространению заболеваний с развитием эпидемий, эпизоотий, эпифитотий, массовых отравлений, а также возможность предупреждать и купировать биологические риски.

Формированию современных взглядов на проблему биологической безопасности в России содействовали широкие научные дискуссии на организованных Роспотребнадзором и МИД РФ Международных научно-практических конференциях «Глобальные угрозы биологической безопасности. Проблемы и решения» (2017–2023 гг.); общих собраниях и заседаниях Президиума Российской академии наук; в научных публикациях ведущих специалистов страны по обоснованию концепции и основополагающих позиций по проблемам биологического суверенитета и др. [1–5].

В соответствии с Указом Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу»* и Федеральным законом от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации»** целью государственной

политики является поддержание допустимого уровня риска негативного воздействия опасных факторов на население и окружающую среду.

К основным биологическим угрозам отнесены риски, связанные с распространением антимикробной резистентности; появлением новых инфекций, вызываемых неизвестными патогенами; преодолением микроорганизмами межвидовых барьеров в сочетании с возникающими под воздействием внешней среды изменениями генотипа и фенотипа организма человека и животных и др.

Основная сложность борьбы с инфекционными агентами, особенно вирусной природы, заключается в их разнообразии, в связи с чем не существует универсального терапевтического средства. В условиях пандемии COVID-19 лечение огромных контингентов пациентов проводилось с широким и зачастую избыточным использованием антибиотиков, формируя практически неограниченный резервуар генов устойчивости, что обострило интерес к проблеме антибиотикорезистентности, которая уже достигла критического уровня [6,7]. По оценкам ООН, около 5 млн смертельных исходов в мире были связаны с инфекциями, вызываемыми микроорганизмами, устойчивыми к лекарственным средствам. К 2050 г. это число удвоится, что сопоставимо с числом смертельных исходов от онкологических заболеваний в 2020 г. [8]. Мероприятия по снижению устойчивости патогенов к антибиотикам различного спектра действия отражены в разработанной ВОЗ классификационной базе данных «AWaRe» (Access – доступные, Watch – поднадзорные и Reserve – резервные) с указанием их фармакологических классов [9]. Правовой основой борьбы с этой проблемой, которая рассматривается в качестве одной из глобальных биологических угроз XXI века, в нашей стране является «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утвержденная Распоряжением Правительства Российской Федерации***.

Высокий риск для общественного здравоохранения представляют также возбудители инфекционных болезней с эпидемическим потенциалом,

* Указ Президента РФ от 11.03.2019 № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу». Собрание законодательства РФ. 2019. № 11. Ст. 1106.

** Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации». Собрание законодательства РФ. 2021. № 1 (часть I).

*** Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»

такие как геморрагические лихорадки, вызываемые вирусами Эбола, Зика, Марбург, Ласса и др.; ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) и тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV). По-прежнему на повестке дня остается реальная опасность и со стороны традиционных особо опасных инфекций, характеризующихся возникновением вспышек или эпидемий, отдельные из которых в истории развития человеческой цивилизации сыграли опустошительную роль (оспа, чума, холера, туляремия, сибирская язва, сепсис, а также другие заболевания, вызываемые микроорганизмами I–II групп патогенности).

Пандемия COVID-19 наглядно продемонстрировала миру, что эпидемические и эпизоотические вспышки новых и вновь возникающих инфекций (emerging-reemerging infectious diseases), большинство которых характеризуется внезапностью возникновения, высокой смертностью, отсутствием специфических методов диагностики и лечения, а также значительным уровнем затрат на проведение противоэпидемических и противоэпизоотических мероприятий, представляют серьезную угрозу национальной безопасности.

В феврале 2018 г. ВОЗ включила «болезнь X», вызванную неким потенциальным патогеном, в обновленный список заболеваний (Blueprint List of Priority Diseases), инвестиции в изучение и борьбу с которыми должны стать международным приоритетом [10]. По мнению экспертов, на роль возбудителей неизвестной инфекции, представляющую угрозу для человечества, претендуют РНК-содержащие коронавирусы или ортомиксовирусы, способные вызывать эпидемии эксплозивного характера. В январе 2024 г. в рамках Всемирного экономического форума (ВЭФ) в Давосе при обсуждении новой гипотетической болезни отмечено, что она в ближайшем будущем вызовет мировой хаос, унесет в 20 раз больше жизней, чем COVID-19, и будет серьезным вызовом международной системе биобезопасности. И ключевое слово здесь – «будет», а не «может» [11]. В связи с этим в пресс-службе Роспотребнадзора заявили, что включение «болезни X» в повестку дня ВЭФ и финансово заинтересованный состав участников, включающий крупные фармацевтические компании, свидетельствует о намерении ВОЗ продвинуть идею о неизбежности реформы глобальной архитектуры здравоохранения, говоря о будущих угрозах и неготовности мира к ним и призывая увеличить финансирование организации. Возможно, что использование термина «болезнь X» также является попыткой сосредоточить внимание на подготовке усилий к гипотетической пандемии, повышению эффективности и надежности системы эпидемиологического надзора и разработке превентивных мер противодействия потенциальной угрозе [12].

Необходимость защиты населения от воздействия опасных биологических агентов в полной

мере подтвердила объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г. пандемия COVID-19, которая повлекла тяжелые глобальные последствия для здравоохранения и экономики. В настоящее время в мировом масштабе подтверждено 775 678 436 случаев инфекции и установлено 7 052 476 случаев летальных исходов. Лидирующие позиции по общему количеству выявленных случаев COVID-19 занимает Европа (279 404 655), а по числу летальных исходов – Американский регион (3 020 756).

В соответствии с решением Комитета по коронавирусной инфекции 5 мая 2023 г. ВОЗ объявила о том, что COVID-19 более не представляет собой чрезвычайную ситуацию международного значения в связи со спадом эпидемии. Это событие в очередной раз подтвердило правильность теории академика В. Д. Белякова, согласно которой основу развития эпидемического процесса составляет фазовое изменение гетерогенности биологических свойств популяций возбудителя и человека, основанной на обратных связях в процессе взаимодействия на фоне лабильных социальных и природных условий [3]. Иллюстрацией ключевого положения теории саморегуляции паразитарных систем о фазном характере развития эпидемического процесса явилась динамика заболеваемости COVID-19 в России и мире в 2020–2024 гг., которая практически полностью доказала надежность исходной парадигмы (рис. 1).

Биологический фактор, являющийся движущей силой развития эпидемического процесса, связан с генетической вариабельностью и другими полидетерминантными характеристиками возбудителя. Этиологический агент COVID-19 SARS-CoV-2, адаптируясь к своим новым хозяевам – людям, подвержен генетической эволюции, что приводит к мутациям в вирусном геноме, которые могут изменять патогенный потенциал вируса. Поскольку сохранение возбудителя как биологического вида невозможно без эволюционного развития, начинается расширение диапазона гетерогенности популяции коронавируса за счет циркуляции как маловирулентных, так и вирулентных вариантов с последующим стабилизирующим отбором и становлением эпидемического варианта. Влияние изменения биологических и генетических свойств геновариантов вируса SARS-CoV-2 на заболеваемость и смертность в России в 2020–2024 гг. представлены на рисунке 2.

Многочисленные мутации, которым подвержены РНК-вирусы на фоне высокой репродуктивной активности, привели к значимой адаптационной изменчивости популяции SARS-CoV-2, обладающей высокой контагиозностью, но умеренной вирулентностью, что обусловлено реализацией возбудителем стратегии выживания в условиях давления нарастающего иммунитета популяции хозяина в ходе эпидемического процесса [13–17]. Доказательством этого утверждения служит изменение контагиозности и летальности в зависимости от появления

Рисунок 1. Динамика периодов подъема и спада заболеваемости COVID-19 в мире и России (в показателях на млн населения) с января 2020 по июль 2024 гг.

Figure 1. Dynamics of the periods of rise and decline in the incidence of COVID-19 in the world and Russia (in terms of per million population) for January 2020 to July 2024

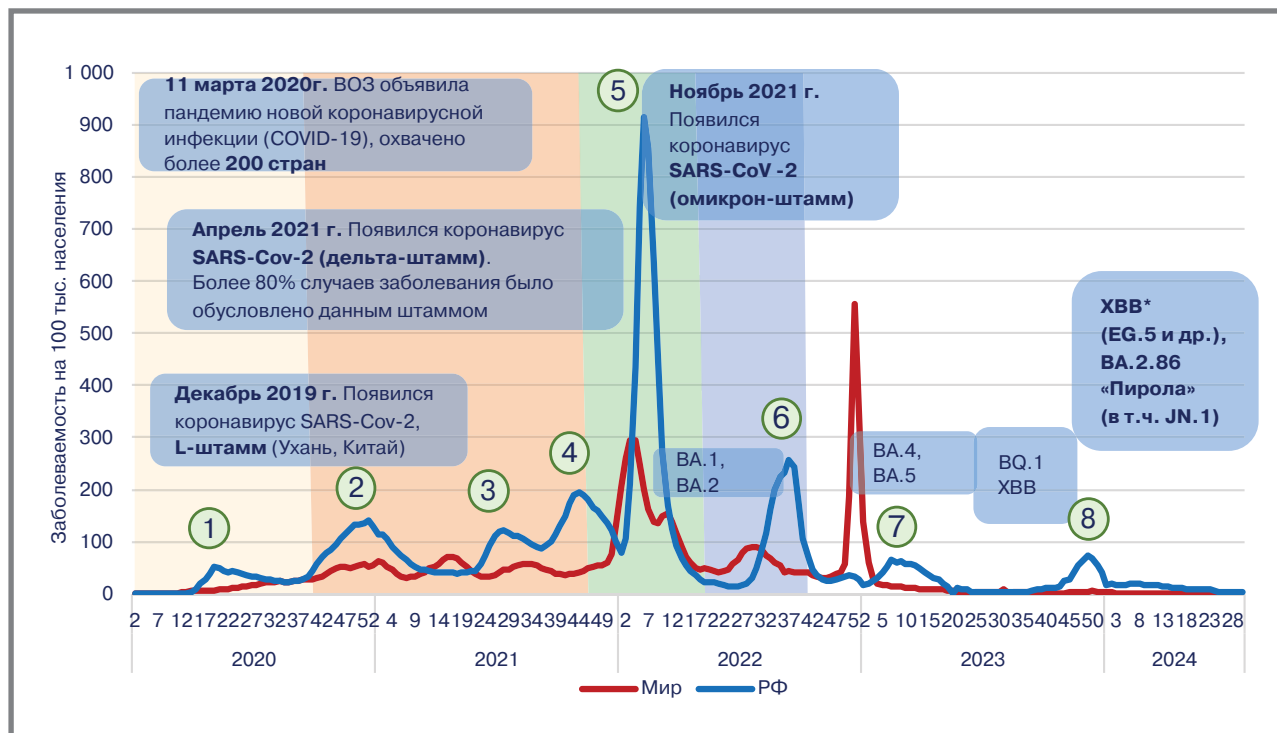
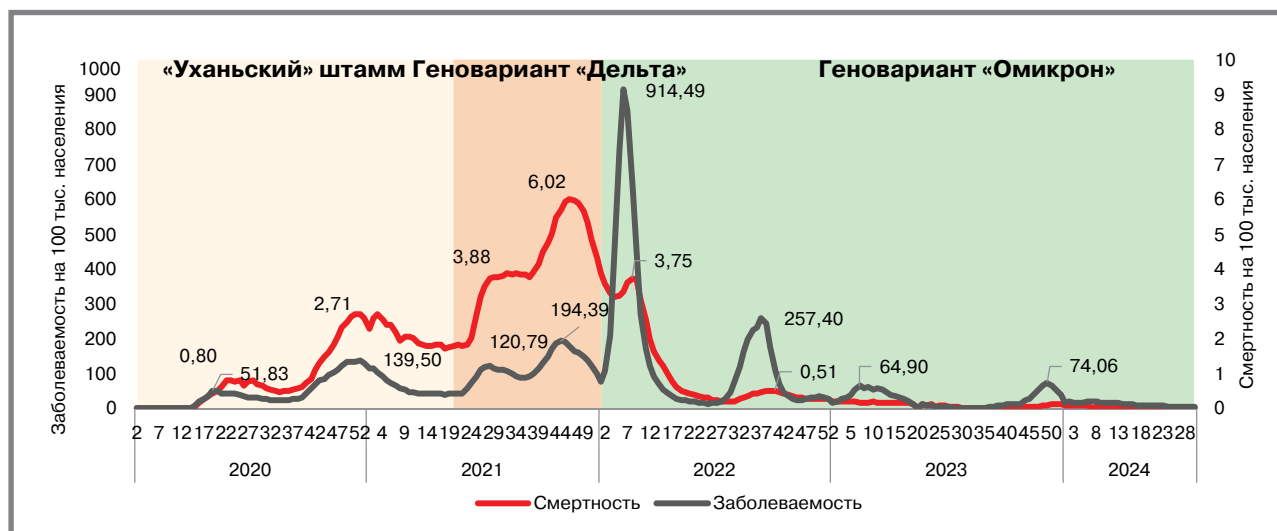


Рисунок 2. Показатели заболеваемости COVID-19 и смертности в России в 2020–2024 гг.

Figure 2. Indicators of COVID-19 morbidity and mortality in Russia, 2020–2024

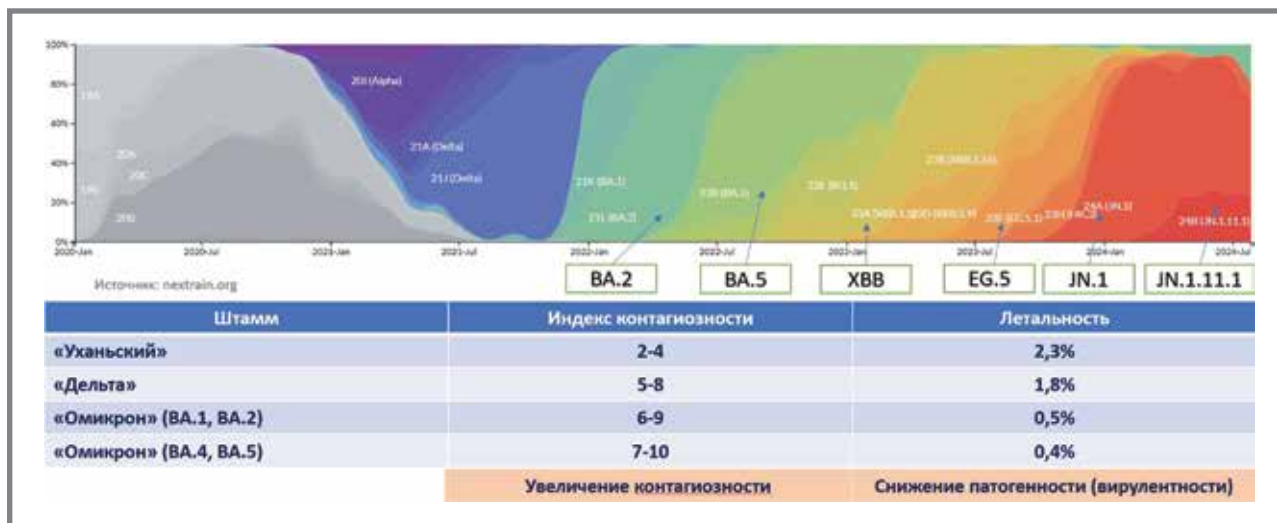


«значимых» геновариантов SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации в 2020–2024 гг. (рис. 3).

Для обеспечения биологической безопасности и предотвращения дальнейших пандемий необходимо проведение как фундаментальных, так и прикладных исследований, направленных на изучение генетических свойств известных вирусов; мониторинг и поиск новых возбудителей инфекционных болезней человека; совершенствование и расширение методов диагностики и ее качества; создание

современных вакцин; изучение генома человека и поиск генетических, эпигенетических и клеточных механизмов противодействия инфекциям и другие аспекты. В выступлении на Форуме будущих технологий 2024 г. руководитель Роспотребнадзора А. Ю. Попова отметила, что в России для своевременного прогноза и оперативного реагирования на будущие биологические угрозы и анализа санитарно-эпидемиологической обстановки разработана уникальная научная концепция, включающая триаду будущей биобезопасности: геномный

Рисунок 3. Динамика индекса contagiозности и летальности в зависимости от появления «значимых» геновариантов SARS-CoV-2 в мире в 2020–2024 гг.
Figure 3. Dynamics of the contagiousness and mortality index depending on the appearance of «significant» SARS-CoV-2 gene variants in the world, 2020–2024



эпидемиологический надзор, цифровая трансформация с аналитикой больших массивов данных и мобильные технологии [18].

Глобальная стратегия эпидемиологического надзора на 2022–2032 гг., разработанная ВОЗ с учетом предыдущего опыта и уроков пандемии COVID-19, делает ставку на особую роль геномики в системе общественного здравоохранения. Она не ограничивается каким-либо одним возбудителем болезни, а направлена на мобилизацию усилий в области геномного надзора за любыми патогенами, несущими пандемическую или эпидемическую угрозу, путем укрепления всех лабораторий, выполняющих геномное секвенирование, и объединения их в единую глобальную сеть [19]. Целью стратегии геномного надзора является выработка единой концепции использования геномики в качестве мощного дополнительного инструмента для решения задач общественного здравоохранения по обеспечению готовности и осуществлению мер реагирования на пандемии и эпидемии самого широкого спектра [20].

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 23.03.2021 № 448 «Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*» для обеспечения быстрой оценки динамики распространения известных и новых геновариантов SARS-CoV-2, циркулирующих на территории страны, специалистами ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора была разработана и внедрена Российская платформа агрегации данных о геномах вирусов (Virus Genome Aggregator of Russia — VGARus), которая

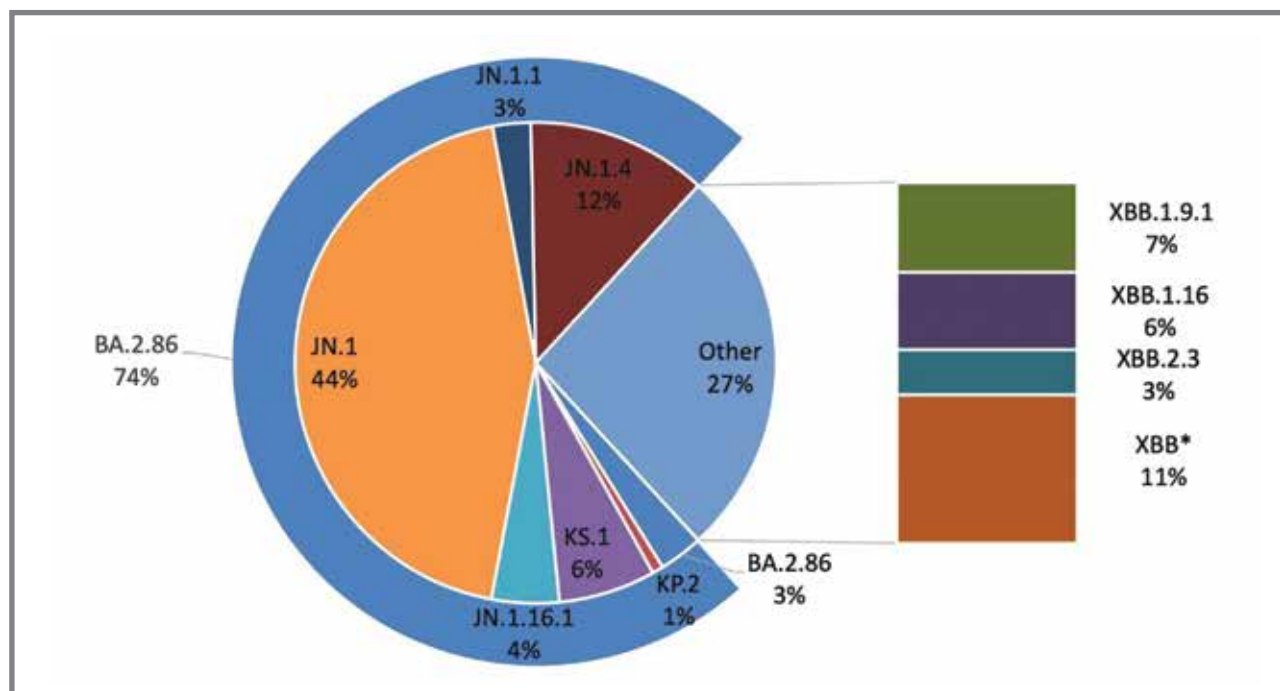
содержит информацию о нуклеотидных последовательностях коронавирусов и их мутациях. Программное обеспечение, интегрированное в платформу VGARus, позволяет анализировать результаты секвенирования, определять вероятный штамм вируса, формировать стандартизированные отчеты, загружать образцы, предназначенные для дальнейшего секвенирования [21].

Динамический мониторинг мутационной изменчивости циркулирующих коронавирусов позволил установить, что с декабря 2020 г. циркулировали варианты Alpha (B.1.1.7) и Beta (B.1.351), а с мая по декабрь 2021 г. на территории России преобладал геновариант Delta (B.1.617.2 + AY.*), который сопровождался значительным ростом числа заболевших и госпитализированных больных, тяжелым течением коронавирусной инфекции, высокими показателями летальности. С декабря 2021 г. начал стремительно распространяться вариант Omicron (B.1.1.529 по классификации PANGO) с диссоциацией генетической линии и наибольшей частотой циркуляции субвариантов BA.1, BA.1.1 и BA.2. Во второй половине 2022 г. Omicron эволюционировал с появлением субвариантов BA.4 и BA.5, а в начале 2023 г. отмечено возрождение «новых форм старых штаммов», таких как Omicron BA.2, который трансформировался в рекомбинантные формы XBB*. Внутри линии XBB появились собственные «лидеры», такие как XBB.1.5 (Kraken), XBB.1.16 (Arcturus), XBB.1.9.2.1 (EG.5, Eris) и другие. С конца 2023 г. начал свое распространение вариант BA.2.86 (Pirola), отличающийся от предыдущих форм большим числом изменений в геноме. По данным платформы VGARus, в России выявлено более 700 сублиний варианта Omicron. Появление новых геновариантов, включая доминирующий в настоящее время Omicron JN.1 и его потомков KP.2 и KP.3. (FLiRT), изменили пейзаж циркулирующих

* Постановление Правительства Российской Федерации №448 от 23.03.2021 г. «Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

Рисунок 4. Геноварианты SARS-CoV-2, представленные на территории Российской Федерации в январе–июле 2024 г.

Figure 5. SARS-CoV-2 gene variants presented on the territory of the Russian Federation in January–September 2024



вариантов и субвариантов SARS-CoV-2 в 2024 г. (рис. 4).

Во исполнение Постановления Правительства РФ № 2178 от 02.12.2021 г.* и № 2395 от 23.12.2022 г.** об утверждении Положения о федеральной государственной информационной системе (ФГИС) сведений санитарно-эпидемиологического характера и передачи данных расшифровки генома возбудителей инфекционных заболеваний специалистами ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора на базе платформы VGARus разработан модуль подсистемы ФГИС сведений санитарно-эпидемиологического характера с возможностью загрузки и биоинформатического анализа последовательностей геномов различных возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний. С января 2023 г. разработан 41 раздел для загрузки последовательностей генома различных возбудителей инфекционных заболеваний: вирусов гриппа А и В, вирусов гепатита А, В, С, D, E, энтеровирусов А, В, С, D, вируса кори, норовируса, цитомегаловируса, папилломавируса, сальмонелл, вируса ветряной оспы и др. К августу 2024 г. в российскую базу генетической информации VGARus уже загружено свыше 360 тыс. геномных последовательностей, полученных в результате полногеномного и фрагментного секвенирования, в том числе 326 тыс. сиквенсов SARS-CoV-2.

* Постановление Правительства Российской Федерации от 02.12.2021 № 2178 «Об утверждении Положения о федеральной государственной информационной системе сведений санитарно-эпидемиологического характера»

** Постановление Правительства Российской Федерации от 23.12.2022 № 2395 «О внесении изменения в приложение к Положению о федеральной государственной информационной системе сведений санитарно-эпидемиологического характера»

Расширенная возможность загрузки последовательностей геномов различных возбудителей, увеличение скорости работы существующих биоинформационных скриптов, применение искусственного интеллекта, нейронной сети, возможность интеграции в рабочие процессы других подразделений (центров секвенирования) и другие базы данных, а также полная автоматизация позволяют использовать платформу VGARus в реализации программы импортозамещения и делают ее важным инструментом для обеспечения биобезопасности страны.

Таким образом, платформа VGARus дает возможность вести постоянный мониторинг мутационной изменчивости вирусов, предоставляя важнейшие данные для обнаружения новых геновариантов, и осуществлять оперативный и ретроспективный анализ их распространенности на территории России [22,23]. В настоящее время все научные учреждения России, занимающиеся секвенированием геномов коронавируса и зарегистрировавшиеся на портале genome.crie.ru в качестве пользователей, имеют возможность представить в VGARus свои изучаемые геномные последовательности. Полученные на портале регистрационные удостоверения позволяют участникам VGARus использовать информацию национальной базы данных.

В Указе Президента Российской Федерации от 28.02.2024 № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации»***

*** Указ Президента Российской Федерации от 28.02.2024 № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации»

отмечается, что создание широкого спектра технологических решений общего назначения (научно-технологических платформ) в цифровой и биологической сферах приобретает особую актуальность для реализации намеченных приоритетов, основных направлений и мер реализации государственной политики. В связи с тем, что эпидемии и пандемии остаются мировой реальностью, очевидно, что геномный эпидемиологический надзор, базирующийся на знаниях о молекулярно-генетических свойствах возбудителей инфекционных болезней, является важнейшей составляющей биобезопасности Российской Федерации и стратегическим направлением научно-технологического развития.

Именно своевременная и точная диагностика инфекционных заболеваний в сжатые сроки является в настоящее время важнейшим условием эпидемиологического благополучия населения, а также критерием оценки влияния биологических угроз на общественные отношения в части экономических, социальных и политических последствий [24,25].

Управление эпидемическим процессом на основе системных данных об изменении генетических свойств возбудителей инфекций, обладающих значительным эпидемическим потенциалом, и принятие оперативных управленческих решений, опережающих формирование фенотипических свойств патогенов, возможно при решении следующих основных задач геномного эпидемиологического надзора:

- анализ изменений генетических свойств циркулирующих и возникающих вариантов патогенов, позволяющий динамически отслеживать смену доминирующих геновариантов;
- оценка влияния структуры циркулирующих возбудителей (с учетом особенностей их территориального распространения) на характеристики эпидемического процесса;
- выявление предикторов неблагоприятного развития эпидемиологической ситуации на основе молекулярно-генетического мониторинга;
- прогнозирование развития эпидемического процесса инфекционных болезней с использованием инновационных платформенных решений и применения цифровых технологий;
- обеспечение оперативного реагирования на инфекции, вызываемые патогенами с пандемическим и эпидемическим потенциалом;
- управление эпидемическим процессом на основе осуществления и корректировки профилактических и противоэпидемических мероприятий.

На состоявшейся в мае 2024 г. семьдесят седьмой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения Генеральный директор ВОЗ Тедрос Гебрейесус в числе главных угроз человечеству выделил возможное возникновение новых эпидемий, требующих обеспечения соответствующей готовности и принятия мер реагирования в целях недопущения

пандемического распространения инфекционных заболеваний [26]. Критически важным решением является принятие пакета целевых поправок к Международным медико-санитарным правилам (ММСП), которые придадут мощный импульс развитию эпидемиологического надзора и позволят оперативно реагировать на чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, связанные с продолжающейся эволюцией возбудителей и факторов, определяющих их возникновение и распространение [27,28].

В России накоплена выдержавшая проверку временем обширная информация описательного и аналитического характера, обобщение которой позволило в значительной степени раскрыть общие причины и механизм развития эпидемического процесса и разработать концепцию борьбы с распространением инфекционных болезней. Без преувеличения можно сказать, что российская школа эпидемиологии является сильнейшей в мире, лидерство которой подтверждено актуальными и востребованными в настоящее время результатами научных исследований и их практической реализацией.

Дальнейшее совершенствование системы управления эпидемическим процессом на территории Российской Федерации предполагает прежде всего разработку и внедрение новых технологий, в частности, использование инструментов геномного эпидемиологического надзора. Благодаря теоретическим основам эпидемиологии, сформированным отечественными учеными, и возможности широкого использования молекулярно-биологических и генетических исследований в полном объеме внедряются инновационные разработки для предотвращения пандемического распространения новых и вновь возвращающихся инфекций. Происходит смена парадигмы диагностики и надзора за инфекционными болезнями: вместо поиска отдельных этиологических агентов возникает возможность выявить в любого рода биологическом образце весь спектр генетического материала микроорганизмов (метагеном) с последующей его идентификацией по видам, субтипам и генетическим вариантам благодаря технологии амплификации и методов секвенирования нового поколения.

Таким образом, стратегия геномного эпидемиологического надзора как мощного инструмента управления эпидемическим процессом на основе системных данных об изменении генетических свойств возбудителей инфекций, обладающих значительным эпидемическим потенциалом, является важнейшей составляющей биологической безопасности Российской Федерации и приоритетным направлением научно-технологического развития.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда №22–14–00308, <https://rscf.ru/project/22-14-00308/>

Литература

1. Акимкин В. Г., Зверев В. В., Кирпичников М. П. и др. Эпидемиологические, клеточные, генетические и эпигенетические аспекты биобезопасности. Вестник Российской академии наук. 2024; 94 (3): 287–298. doi:10.31857/S0869587324030127.
2. Ляпин М. Н., Кутырев В. В. Актуальные проблемы биобезопасности. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013; 90 (1): 97–102.
3. Акимкин В. Г., Семенов Т. А., Дубоделов Д. В. и др. Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19. Вестник РАМН. 2024;79(1):33–41. doi:10.15690/vramn11607
4. Белащенко Д. А., Шоджонов И. Ф. К вопросу об обеспечении биологического суверенитета Российской Федерации. *Via in tempore*. История. Политология. 2023; 50(4): 1084–1094. doi:10.52575/2687-0967-2023-50-4-1084-1094
5. Семенов Т. А. Роль банка сывороток крови в системе биологической безопасности страны. Вестник Росздравнадзора. 2010;(3):55–8.
6. Орехов С. Н., Мохов А. А., Яворский А. Н. Устойчивость к антимикробным средствам - фактор риска системы биобезопасности. Безопасность и риск фармакотерапии. 2023;11(3):336–347. doi:10.30895/2312-7821-2023-11-3-336-347
7. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion; 2022. doi:10.15620/cdc:117915
8. Bracing for Superbugs. Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. 2023 United Nations Environment Programme. <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>. Ссылка активна на 4 августа 2024.
9. WHO. 2021 AWaRe classification. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. Ссылка активна на 4 августа 2024.
10. WHO Updates Blueprint List of Priority Diseases. Доступно на: <https://globalbiodefense.com/2018/02/12/who-updates-blueprint-list-of-priority-diseases/>. Ссылка активна на 4 августа 2024.
11. What Is Disease X? The Pandemic Threat Discussed At Davos 2024. Доступно на: <https://www.forbes.com/sites/brucelee/2024/01/27/what-is-disease-x-the-pandemic-threat-discussed-at-davos-2024/>. Ссылка активна на 4 августа 2024.
12. Роспотребнадзор прокомментировал заявления о «болезни X». Доступно на: <https://ria.ru/20240114/bolezni-1921282909.html>. Ссылка активна на 4 августа 2024.
13. Suzuki, R., Yamasoba, D., Kimura, I. et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature* 603, 700–705 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04462-1>
14. Willett, B.J., Grove, J., MacLean, O.A. et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat Microbiol* 7, 1161–1179 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01143-7>
15. Willett, B.J., Grove, J., MacLean, O.A., et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat Microbiol* 7, 1161–1179 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01143-7>
16. Dejnirattisai 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. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.046>
17. Tegally, H., Moir, M., Everatt, J., et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat Med* 28, 1785–1790 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01911-2>
18. Будущее биобезопасности на Форуме будущих технологий 13.02.2024 г. Доступно на: https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26987. Ссылка активна на 4 августа 2024.
19. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022–2032. Доступно на: <https://www.who.int/initiatives/genomic-surveillance-strategy>. Ссылка активна на 4 августа 2024.
20. Carter L.L., Yu M.A., Sacks J.A., et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential, 2022–2032. *Bull. World Health Organ*. 2022;100(4):239–A. doi:10.2471/blt.22.288220
21. Акимкин В. Г., Семенов Т. А., Улева С. В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022;77(4):254–60. doi:10.15690/vramn2121
22. Akimkin, V.; Semenenko, T.A.; Ugleva, S.V.; Dubodelov, D.V.; Khafizov, K. COVID-19 Epidemic Process and Evolution of SARS-CoV-2 Genetic Variants in the Russian Federation. *Microbiol. Res.* 2024, 15, 213–224. doi:10.3390/microbiolres15010015
23. Котов И. А., Алетдинов М. Р., Роев Г. В. и др. Геномный надзор за SARS-CoV-2 в Российской Федерации: возможности платформы VGARus. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2024;101(4):435–447. doi:10.36233/0372-9311-554
24. Берман А. М. Влияние биологических вызовов на общественно-политические отношения: проблемы и перспективы. Территория новых возможностей. Вестник Владивостокского государственного университета экономики и сервиса. – 2020; 12(4): 79–87. doi:10.24866/VVSU/2023-3984/2020-4/079-087
25. Акимкин В. Г., Семенов Т. А., Хафизов К. Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2024;101(2):163–172. doi:10.36233/0372-9311-507
26. WHO Director-General's High-Level Welcome at the Seventy-seventh World Health Assembly – 27 May 2024. Доступно на: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-high-level-welcome-at-the-seventy-seventh-world-health-assembly-27-may-2024>. Ссылка активна на 4 августа 2024.
27. Pandemic prevention, preparedness and response accord. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/pandemic-prevention-preparedness-and-response-accord>. Ссылка активна на 4 августа 2024.
28. World Health Assembly agreement reached on wide-ranging, decisive package of amendments to improve the International Health Regulations. Доступно на: <https://www.who.int/news/item/01-06-2024-world-health-assembly-agreement-reached-on-wide-ranging-decisive-package-of-amendments-to-improve-the-international-health-regulations-and-sets-date-for-finalizing-negotiations-on-a-proposed-pandemic-agreement>. Ссылка активна на 4 августа 2024.

References

1. Akimkin V.G., Zverev V.V., Kirpichnikov M.P., et al. Epidemiological, cellular, genetic and epigenetic aspects of biosafety. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. - 2024. - Vol. 94. - N. 3. - P. 287–298. (In Russ). doi:10.31857/S0869587324030127.
2. Lyapin M.N., Kutyrev V.V. Actual problems of biosafety. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2013; 90 (1): 97–102. (In Russ).
3. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Dubodelov D.V., et al. The Theory of Self-Regulation of Parasitary Systems and COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(1):33–41. (In Russ). doi:10.15690/vramn11607
4. Belashchenko D.A., Shodzhonov I.F. Revisiting the Guarantees of the Bio-Political Sovereignty of the Russian Federation. *Via in tempore*. History and political science 2023; 50(4): 1084–1094. (In Russ). doi:10.52575/2687-0967-2023-50-4-1084-1094
5. Semenenko T.A. The role of the blood serum bank in the biological safety system of the country. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2010;(3):55–8. (In Russ.)
6. Orekhov S.N., Mokhov A.A., Yavorsky A.N. Antimicrobial resistance: a risk factor for the biosafety system. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):336–347. (In Russ). doi:10.30895/2312-7821-2023-11-3-336-347
7. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion; 2022. doi:10.15620/cdc:117915
8. Bracing for Superbugs. Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. 2023 United Nations Environment Programme. Available at: <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>. Accessed: 4 August 2024.
9. WHO. 2021 AWaRe classification. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. Accessed: 4 August 2024.
10. WHO Updates Blueprint List of Priority Diseases. Available at: <https://globalbiodefense.com/2018/02/12/who-updates-blueprint-list-of-priority-diseases/>. Accessed: 4 August 2024.
11. What Is Disease X? The Pandemic Threat Discussed At Davos 2024. Available at: <https://www.forbes.com/sites/brucelee/2024/01/27/what-is-disease-x-the-pandemic-threat-discussed-at-davos-2024/>. Accessed: 4 August 2024.
12. Rospotrebnadzor commented on the statements about «disease X». Available at: <https://ria.ru/20240114/bolezni-1921282909.html>. Accessed: 4 August 2024.
13. Suzuki, R., Yamasoba, D., Kimura, I. et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature* 603, 700–705 (2022). doi:10.1038/s41586-022-04462-1
14. Willett, B.J., Grove, J., MacLean, O.A. et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat Microbiol* 7, 1161–1179 (2022). doi:10.1038/s41564-022-01143-7
15. Willett, B.J., Grove, J., MacLean, O.A. et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat Microbiol* 7, 1161–1179 (2022). doi:10.1038/s41564-022-01143-7
16. Dejnirattisai 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
17. Tegally, H., Moir, M., Everatt, J. et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat Med* 28, 1785–1790 (2022). doi:10.1038/s41591-022-01911-2
18. The future of Biosafety at the Forum of Future Technologies on 02/13/2024 Available at: https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26987. Accessed: 4 August 2024.
19. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022–2032. Available at: <https://www.who.int/initiatives/genomic-surveillance-strategy>. Accessed: 4 August 2024.
20. Carter L.L., Yu M.A., Sacks J.A., et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential, 2022–2032. *Bull. World Health Organ*. 2022;100(4):239–A. doi:10.2471/blt.22.288220

21. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Ugleva S.V., et al. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(4):254–60. (in Russ). doi:10.15690/ramn2121
22. Akimkin V., Semenenko T.A., Ugleva S.V., et al. COVID-19 Epidemic Process and Evolution of SARS-CoV-2 Genetic Variants in the Russian Federation. *Microbiol. Res.* 2024, 15, 213–224. doi:10.3390/microbiolres15010015
23. Kotov I.A., Agletdinov M.R., Roev G.V., et al. Genomic Surveillance of SARS-CoV-2 in Russia: Insights from the VGARus Platform. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. - 2024. - Vol. 101. - N. 4. - P. 435–447. doi:10.36233/0372-9311-554
24. Berman A.M. Impact of biological challenges on social and political relations: issues and prospects, *The Territory of New Opportunities. The Herald of Vladivostok State University of Economics and Service*, 2020, Vol. 12, № 4, pp. 79–87. doi:10.24866/VVSU/2073-3984/2020-4/079-087
25. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Khafizov K.F., et al. Genomic surveillance strategy. Problems and perspectives. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(2):163–172. (in Russ). doi:10.36233/0372-9311-507
26. WHO Director-General's High-Level Welcome at the Seventy-seventh World Health Assembly – 27 May 2024. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-high-level-welcome-at-the-seventy-seventh-world-health-assembly-27-may-2024>. Accessed: 4 August 2024.
27. Pandemic prevention, preparedness and response accord. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/pandemic-prevention--preparedness-and-response-accord>. Accessed: 4 August 2024.
28. World Health Assembly agreement reached on wide-ranging, decisive package of amendments to improve the International Health Regulations. Available at: <https://www.who.int/news/item/01-06-2024-world-health-assembly-agreement-reached-on-wide-ranging-decisive-package-of-amendments-to-improve-the-international-health-regulations--and-sets-date-for-finalizing-negotiations-on-a-proposed-pandemic-agreement>. Accessed: 4 August 2024.

Об авторах

- **Василий Геннадьевич Акимкин** – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. vgakimkin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела эпидемиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, Москва, Россия. semenenko@gamaleya.org meddy@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Камиль Фаридович Хафизов** – к. б. н., заведующий лабораторией геномных исследований ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. khafizov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>.
- **Светлана Викторовна Углева** – д. м. н., доцент, руководитель научно-аналитического отдела ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. ugleva@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Дмитрий Васильевич Дубоделов** – к. м. н., с. н. с. лаборатории вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. dubodelov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>.
- **Евгений Давидович Свердлов** – д. х. н., профессор, академик РАН, руководитель Центра геномных исследований мирового уровня НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия. edsverd@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-0684-2503>.
- **Анна Сергеевна Черкашина** – к. х. н., руководитель научной группы геномной инженерии и биотехнологии, отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. cherkashina@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>.
- **Гасан Алиевич Гасанов** – специалист научно-аналитического отдела ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. gasanov@cmd.su. <http://orcid.org/0000-0002-0121-521X>.
- **Максим Игоревич Надтока** – младший научный сотрудник лаборатории геномных исследований ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. maximnadтока@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-3217-0963>.
- **Надежда Петровна Румянцева** – лаборант научной группы геномной инженерии и биотехнологии, отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. nadejda.rumiantceva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3612-9095>.
- **Юлия Владимировна Михайлова** – заведующая лабораторией молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. mihailova@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-5646-538X>.
- **Андрей Александрович Шеленков** – старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. shelenkov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-7409-077X>.
- **Анна Сергеевна Есман** – научный сотрудник лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. esman@cmd.su. <http://orcid.org/0000-0002-5456-7649>.
- **Ирина Васильевна Алексеенко** – к. б. н., старший научный сотрудник, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия. irina.alekseenko@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5357-7685>.
- **Лия Германовна Кондратьева** – к. б. н., младший научный сотрудник, НИЦ Курчатовский институт, Москва, Россия. liakondratyeva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3990-8262>.
- **Роман Михайлович Береговых** – специалист по анализу и обработке данных ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. beregovykh@cmd.su. <https://orcid.org/0009-0000-3956-2148>.

Поступила: 08.08.2024. Принята к печати: 27.09.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vasily G. Akimkin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of RAS, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. vgakimkin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Tatyana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief researcher, Department of epidemiology, N.F. Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. semenenko@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Kamil F. Khafizov** – Cand. Sci. (Biol.), Head, Genomic research laboratory, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. khafizov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>.
- **Svetlana V. Ugleva** – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Scientific and analytical department. Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. ugleva@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Dmitry V. Dubodelov** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. dubodelov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>.
- **Evgeny D. Sverdlov** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Full Member of RAS, Head, World-Class Genomic Research Center, NRC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia. edsverd@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-0684-2503>.
- **Anna S. Cherkashina** – Cand. Sci. (Chem.), Head, Research group of genetic engineering and biotechnology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. cherkashina@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>.
- **Gasan A. Gasanov** – specialist, Scientific and Analytical Department, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. gasanov@cmd.su. <http://orcid.org/0000-0002-0121-521X>.
- **Maksim I. Nadтока** – junior researcher, Genomics research laboratory, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. maximnadтока@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-3217-0963>.
- **Nadezhda P. Rumyantseva** – laboratory assistant, Research group of genetic engineering and biotechnology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. nadejda.rumiantceva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3612-9095>.
- **Yulia V. Mikhailova** – Head of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. mihailova@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-5646-538X>.
- **Andrey A. Shelenkov** – senior research officer at the Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. shelenkov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-7409-077X>.
- **Anna S. Esman** – Researcher, Laboratory of Molecular Methods for Genetic Polymorphisms Research, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. esman@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-5456-7649>.
- **Irina V. Alekseenko** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, NRC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia. irina.alekseenko@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5357-7685>.
- **Liya G. Kondratyeva** – Cand. Sci. (Biol.), junior researcher, NRC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia. liakondratyeva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3990-8262>.
- **Roman M. Beregovykh** – data scientist Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. beregovykh@cmd.su. <https://orcid.org/0009-0000-3956-2148>.

Received: 08.08.2024. Accepted: 27.09.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-13-23>

Актуальные проблемы эпидемиологического надзора за лихорадкой Западного Нила в России и пути его совершенствования

С. К. Удовиченко*, Е. В. Путинцева, Е. А. Гусев, А. В. Топорков

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

Резюме

Актуальность настоящей работы определяет получение новых данных о географии распространения и проявлениях эпидемического процесса лихорадки Западного Нила в России в результате поисковых научных исследований и систематизации результатов многолетнего (с 2010 г.) мониторинга возбудителя этой инфекции. **Цель.** Оценка состояния и эффективности эпидемиологического надзора за ЛЗН и оптимизация его методического и научно-практического обеспечения. **Материалы и методы.** Использованы отчетные данные Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, поступившие в Референс-центр по мониторингу за возбудителем лихорадки Западного Нила, материалы научных публикаций и результаты собственных исследований. Основной метод исследования – эпидемиологический ретроспективно-аналитический. **Результаты и обсуждение.** Обозначены проблемы мониторинга возбудителя лихорадки Западного Нила, затрудняющие получение объективных данных о проявлениях эпидемического и эпизоотического процессов, частоте контактов населения с возбудителем болезни, и возможность разработки эпидемиологических прогнозов. Рассмотрены ключевые направления совершенствования системы мониторинга возбудителя лихорадки Западного Нила: проведение активных рекогносцировочных обследований, направленных на уточнение нозоареала; выполнение оценочного районирования территории России; установление минимальных объемов эпизоотологического мониторинга; обеспечение готовности медицинских организаций к выявлению и диагностике случаев заболеваний; усиление организационной и контрольной функций Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, периодичность проведения на административных территориях исследований по изучению уровня иммунной прослойки населения к вирусу Западного Нила и дифференциации иммунного ответа к вирусу клещевого энцефалита. **Заключение.** Предложенный комплекс мер позволит повысить объективность и достоверность информации, получаемой в рамках функционирования системы эпидемиологического надзора, своевременно скорректировать профилактические мероприятия и максимально взять под контроль развитие эпидемиологической ситуации на территории. Все предложения по совершенствованию мероприятий эпидемиологического надзора за ЛЗН нашли отражение в ежегодных методических письмах Референс-центра в Управления Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, а также в проекте методических указаний федерального уровня внедрения «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика лихорадки Западного Нила».

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, эпидемиологический надзор, эпизоотологический мониторинг, иммунная прослойка, районирование территории

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Удовиченко С. К., Путинцева Е. В., Гусев Е. А., Топорков А. В. Актуальные проблемы эпидемиологического надзора за лихорадкой Западного Нила в России и пути его совершенствования. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):13-23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-13-23>

Actual Problems of Epidemiological Surveillance of West Nile fever in Russia and Ways of Its Improvement

SK Udovichenko**, EV Putintseva, EA Gusev, 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. The relevance of this work is determined by obtaining new data on the geography of distribution and manifestations of the epidemic process of West Nile fever in Russia as a result of exploratory scientific research and systematization of the results of long-term (since 2010) monitoring of the causative agent of this infection. **Aims:** assessment of the state and effectiveness

* Для переписки: Удовиченко Светлана Константиновна, к. м. н., ведущий 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, Волгоград, ул. Голубинская, 7. +7 (988) 036-79-55, +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ©Удовиченко С. К. и др.

** For correspondence: Udovichenko Svetlana K., Cand. Sci. (Med.), leading 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 (988) 036-79-55, +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ©Udovichenko SK, et al.

of epidemiological surveillance of WNV and optimization of its methodological, scientific and practical support. **Materials & Methods.** We used the reporting data of the Rospotrebnadzor Directorates for the constituent entities of the Russian Federation, received by the Reference Center for monitoring the causative agent of West Nile fever, materials from scientific publications, monographic publications and dissertation research. The main research method is epidemiological. **Results and discussion.** The problems of monitoring the causative agent of West Nile fever are identified, which make it difficult to obtain objective data on the manifestations of epidemic and epizootic processes, the frequency of contacts of the population with the causative agent of the disease, and the possibility of developing epidemiological forecasts. The key areas for improving the monitoring system for the causative agent of West Nile fever are considered: conducting active reconnaissance surveys aimed at clarifying the nosoarea, performing an assessment zoning of the territory of Russia, establishing minimum volumes of epizootological monitoring, ensuring the readiness of medical organizations to identify and diagnose cases of diseases, strengthening organizational and control functions Directorates of Rospotrebnadzor for the constituent entities of the Russian Federation, the frequency of studies in administrative territories to study the immune layer of the population to the West Nile virus and the differentiation of the immune response to the tick-borne encephalitis virus. **Conclusions.** The proposed set of measures will improve the objectivity and reliability of information received within the framework of the functioning of the epidemiological surveillance system, timely adjust preventive measures and take maximum control over the development of the epidemiological situation in the territory.

Keywords: West Nile fever, epidemiological surveillance, epizootological monitoring, study of the immune layer to West Nile virus, zoning of the territory

No conflict of interest to declare.

For citation: Udovichenko SK, Putintseva EV, Gusev EA, Toporkov AV. Actual Problems of Epidemiological Surveillance of West Nile fever in Russia and Ways of Its Improvement. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):13-23 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-13-23>

Введение

В Российской Федерации лихорадка Западного Нила (ЛЗН) отнесена к числу энзоотичных природно-очаговых болезней, ассоциированных с риском возникновения чрезвычайной ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения и требующих проведения мероприятий эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории [1,2]. Основными аргументами, определившими необходимость изучения природных очагов ЛЗН и проведения усиленного эпидемиологического надзора на национальном уровне, послужили продолжающаяся территориальная экспансия возбудителя, вспышечный характер проявлений эпидемического процесса, возникновение заболеваний с тяжелым клиническим течением и высокой летальностью (до 30% при нейроинвазивных формах) [3,4].

Учету и регистрации в статистических отчетных формах как самостоятельная нозологическая форма ЛЗН стала подлежать с 2002 г. Однако значимость ЛЗН для национального эпидемиологического надзора нормативно закреплена несколько позднее, в 2008 г., когда в СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации» каждый случай заболевания определен как чрезвычайная ситуация санитарно-эпидемиологического характера. В тот же временной период на функциональной основе создана трехуровневая структура диагностики возбудителей инфекционных болезней I–IV групп патогенности, включая ВЗН, а также организован Референс-центр по мониторингу за возбудителем ЛЗН. Комплекс мероприятий эпидемиологического

надзора за ЛЗН и его лабораторного обеспечения в России впервые регламентирован нормативно-методическими документами только в 2010 г. В качестве основных направлений мониторинга возбудителя ЛЗН обозначены: мероприятия по выявлению больных ЛЗН, наблюдение за численностью и инфицированностью популяций основных носителей и переносчиков; изучение иммунной прослойки выборочных групп населения. Впервые был определен круг подлежащих обследованию на наличие маркеров ЛЗН в сезон возможной передачи возбудителя больных – пациентов с серозными менингитами, менингоэнцефалитами, а также с проявлениями инфекций вирусной этиологии с общим интоксикационным синдромом без выраженных катаральных явлений [5]. Таким образом, точкой отсчета при проведении оценки качества осуществления мероприятий эпидемиологического надзора за ЛЗН на национальном уровне фактически является 2010 г. С этого момента организации системы надзорных мероприятий за ЛЗН в России накоплен большой массив данных о структуре, объемах и результатах мониторинговых исследований эпидпроцесса ЛЗН, требующих обобщения и оценки [6,7]. Необходимо проанализировать причины отсутствия регистрации заболеваемости ЛЗН населения в регионах России с ранее установленным эпизоотическим процессом и/или выявленной иммунной прослойкой к возбудителю ЛЗН (более 30 субъектов РФ), а также существования так называемых «белых пятен» – территорий, где циркуляция вируса Западного Нила (ВЗН) не подтверждена. Результаты таких исследований позволят поставить новые задачи по мониторингу

возбудителя ЛЗН и наметить пути совершенствования эпидемиологического надзора с учетом современных эпидемиологических реалий.

Цель – оценка состояния и эффективности эпидемиологического надзора за ЛЗН и оптимизация его методического и научно-практического обеспечения.

Материалы и методы

В качестве материалов использованы отчетные данные Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, которые поступили в Референс-центр по мониторингу за возбудителем лихорадки Западного Нила, функционирующий на базе ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, материалы научных публикаций и также результаты собственных исследований. Основной метод исследования – эпидемиологический ретроспективно-аналитический. Анализировались данные за 2010–2023 гг. о количестве обследованных пациентов на наличие маркеров болезни, объемах и результатах серологических исследований с целью изучения иммунной прослойки к ВЗН в субъектах Российской Федерации, поскольку сведения за более ранний временной период отсутствуют. Оценка эпизоотологического мониторинга выполнена по его результатам за 2013–2023 гг. (до 2013 г. данные представлены отдельными субъектами и потому не репрезентативны). Собственные исследования клинического и зоо-энтомологического материала на наличие маркеров ЛЗН с целью изучения интенсивности циркуляции ВЗН в центральных и южных регионах европейской части России проведены в 2020–2023 гг.

Статистическая обработка результатов исследований выполнена путем расчета стандартных ошибок показателей, коэффициента корреляции Пирсона (R) при 95% доверительном интервале (ДИ) и уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ отчетных форм, представленных в Референс-центр по мониторингу за возбудителем ЛЗН Управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, показал, что в 2010–2023 гг. активный мониторинг заболеваемости ЛЗН осуществлялся в среднем ежегодно в $43,2 \pm 4,1$ субъектах, изучение иммунной структуры населения – $42,9 \pm 5,1$, эпизоотологическое обследование – $66,5 \pm 2,0$. Таким образом, несмотря на включение ЛЗН в перечень нозологий, представляющих реальную угрозу для санитарно-эпидемиологического благополучия населения, эпидемиологический надзор за этой инфекционной болезнью на системном уровне до настоящего времени не проводится в 44 (52%) административных территориях России (новые субъекты в анализ не включены). Обращает на себя внимание

различие в 1,5 раза в количестве территорий, осуществляющих соответственно эпидемиологический и эпизоотологический мониторинги. Из представленных данных можно сделать вывод, что, несмотря на проведение зоо-энтомологических исследований, в отдельных субъектах не организована работа по изучению интенсивности контакта населения с возбудителем болезни.

Ведущей причиной, препятствующей адекватному планированию и проведению мониторинговых исследований, на наш взгляд, является отсутствие свидетельств циркуляции ВЗН на территории. Получение таких данных служит основанием для разработки мероприятий по профилактике ЛЗН и их включения в Комплексный план мероприятий по санитарной охране территории субъекта Российской Федерации. В то же время при отсутствии на территории программы мониторинговых исследований подтвердить циркуляцию ВЗН не представляется возможным, т. е. возникает замкнутый круг.

Здесь необходимо отметить, что наши представления о территориальном распространении ВЗН в России претерпели изменения и продолжают расширяться. На начальных этапах изучения ЛЗН (1970-е гг.) сформулировано предположение, согласно которому ареал арбовирусов, передающихся комарами, к числу которых относится и ВЗН, расположен в пределах изотермы 20°C (возможно 18°C) для наиболее теплого месяца, что соответствует южной части умеренного климатического пояса [8]. Обнаружение иммунной прослойки к ВЗН в середине 1980-х гг. у населения центральной части России (Липецкой, Тамбовской, Рязанской, Владимирской, Ивановской областей) позволяло предполагать более широкое распространение возбудителя [9]. В современный период самыми северными территориями выявления маркеров ВЗН в зоо-энтомологическом материале в России являются Республики Карелия и Коми [10], а местного случая заболевания – Ханты-Мансийский автономный округ – Югра. Очевидно, что на территориях, расположенных южнее установленных границ нозоареала, также имеются условия для формирования очагов ЛЗН.

За прошедший от момента первой изоляции ВЗН в России многолетний период отмечены существенные климатические изменения, которые способствовали появлению на территориях умеренно климатической зоны более благоприятных условий для циркуляции ВЗН. В Европе, включая Россию, произошла и смена доминирующего варианта ВЗН с первого генотипа на второй, который, по всей видимости, способен к эффективному размножению и накоплению в переносчиках при более низких температурах, чем предполагалось ранее [11]. Подтверждением этому является регистрация случаев местного заражения ВЗН 2 генотипа людей в северной части Европы (Нидерланды

и Германия), в то время как область распространения ВЗН 1 генотипа ограничивалась южными регионами [12,13].

Таким образом, глобальные климатические изменения, повлиявшие на экологию вируса, способствовали изменению географии распространения ЛЗН, а расширение области поисковых научных исследований – получению новых данных о циркуляции ВЗН в России. Не вызывает сомнений, что известный ареал ЛЗН в России в настоящее время не ограничивается только югом европейской части страны. В центральных и северных регионах подтверждены факты заносов ВЗН с регистрацией случаев заражения населения, что необходимо учитывать профильным специалистам при планировании программы мониторинговых исследований. Вместе с тем, недостаточно ясны условия формирования и продолжительность существования таких местных очагов ЛЗН, а также возможность сохранения в них возбудителя в межэпизоотический период. Комплексное изучение этого вопроса, вероятно, будет способствовать пересмотру тактики и сроков проведения мониторинга возбудителя ЛЗН.

Возвращаясь к причинам отсутствия убедительных доказательств циркуляции ВЗН на значительной территории России, обозначим и такую ключевую составляющую, как недостаточно эффективно проводимый с учетом изменяющейся эпидемиологии этой инфекции мониторинг.

При детальной оценке качества выявления больных ЛЗН в России установлено, что в среднем в $15,7 \pm 1,0$ субъектах ($41,6 \pm 3,6\%$ от общего числа территорий, осуществляющих мониторинг заболеваемости), обследуются в эпидемический сезон только единичные пациенты. Таким образом, требования нормативных документов, касающихся обследования на наличие маркеров ЛЗН всех пациентов с серозными менингитами, менингоэнцефалитами, тяжелыми формами респираторных инфекций, медицинскими организациями не выполняются.

Объемы обследования на ЛЗН больных, обратившихся за медицинской помощью в 2010–2023 гг., характеризуются общей тенденцией к снижению ($y = -252,2x + 5101,9$, среднегодовой темп прироста = $-6,1\%$) при расширении территорий с установленной циркуляцией ВЗН с 6 до 42. Данный фактор может быть одной из основных причин снижения уровня официально зарегистрированной заболеваемости ($Y = -0,0138x + 0,2135$, среднегодовой темп прироста = $-0,2\%$). На пропуск значительного числа заболевших ЛЗН косвенно указывает отсутствие закономерной цикличности в проявлениях эпидемического процесса в России в сравнении с другими эндемичными странами. В США циклические подъемы заболеваемости прослеживаются с интервалом от 3 до 5 лет, в Канаде – от 4 до 6 лет, в странах Европы (Италия) – от 3 до 4 лет, а в России – от 1 до 8 лет.

В последние годы в России существенно изменился подход к выявлению случаев заболеваний,

закрывающийся в обследовании на наличие маркеров ЛЗН преимущественно пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением болезни на фоне снижения настороженности медицинских специалистов к легким формам. Установленная тенденция утяжеления клинического течения ЛЗН в России ($Y = 0,5396x + 5,389$ в 2010–2023 гг.), на наш взгляд, не является объективной. В частности, наиболее высокий удельный вес тяжелых форм в структуре заболеваемости ЛЗН зафиксирован в России в 2021 г. (19,7%) и 2023 г. (19%). Однако результаты изучения патогенности штаммов ВЗН свидетельствуют о снижении вирулентности вариантов возбудителя, циркулирующих в России в 2018–2023 гг. [14].

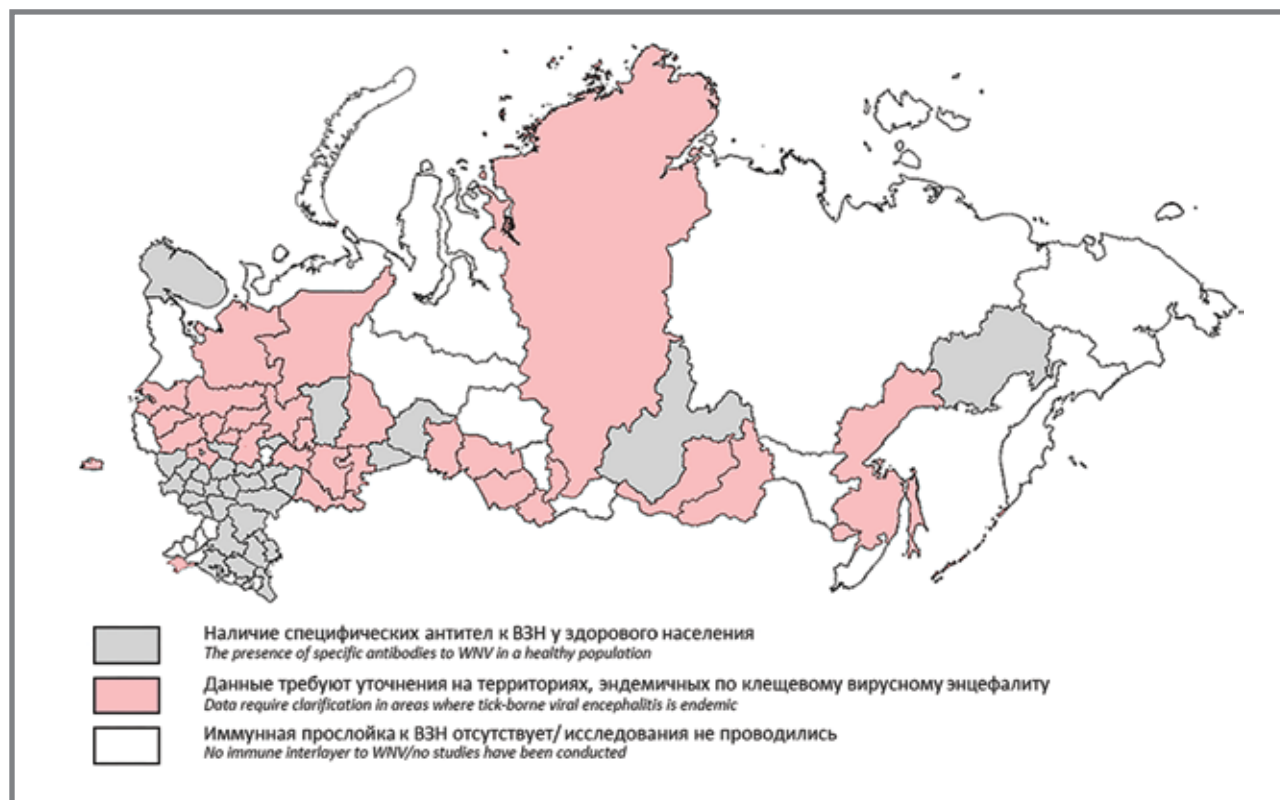
При анализе понедельной заболеваемости ЛЗН установлены факты регистрации случаев вне так называемого эпидемического сезона. Известно, что для ЛЗН свойственна летне-осенняя сезонность, связанная с периодом активности комаров-переносчиков. Пик регистрации случаев заболеваний ЛЗН в России, как и других эндемичных странах, приходится на август (45,6%; 95% ДИ: 43,4–47,8; $p < 0,001$) и сентябрь (38,1%, 95% ДИ: 35,9–40,2; $p < 0,001$). Вместе с тем местные случаи заражения ВЗН в 2010–2023 гг. регистрировали также в марте (Воронежская область, 2019 г.), апреле (Липецкая и Тамбовская область, в 2017 г. и 2022 г. соответственно), мае (Самарская область, 2013 г. и 2014 г., Белгородская область, 2014 г., Омская и Пензенская области, 2023 г.). Заражение ВЗН, вероятно, произошло при контакте с перезимовавшими самками комаров, вылетевшими с зимовок, а также первой генерацией переносчиков. Обращает внимание, что на юге России, где вылет комаров объективно начинается раньше, случаи заболевания в весенний период не регистрируются, поскольку обследовать пациентов на наличие маркеров ЛЗН в большинстве территорий начинают только в июле.

Самыми общими причинами недостаточно выявляемости больных ЛЗН являются: отсутствие или относительно низкая готовность медицинских организаций (подготовка кадров медицинских специалистов, особенно терапевтического и педиатрического профиля, контактирующих с потенциально наибольшим количеством пациентов с ЛЗН, оснащенность средствами диагностики болезни) и снижение организационной и контрольной функций Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации.

В подтверждение наших предположений приведем конкретные показатели, характеризующие готовность субъектов к эпидемическому сезону ЛЗН в 2022 г. Об обеспеченности лабораторий медицинских организаций диагностическими тест-системами для выявления маркеров ЛЗН методами ИФА и ПЦР сообщили 10 субъектов Российской Федерации; об организации областных конференций для медицинских специалистов по вопросам

Рисунок 1. Дифференциация территории России по фактическим данным серологического мониторинга в 2010–2023 гг.

Figure 1. Differentiation of the territory of Russia according to actual data from serological monitoring in 2010–2023.



клиники и диагностики особо опасных и природно-очаговых инфекций, включая ЛЗН, – 33 субъекта; о проведенном Управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации контроле противоэпидемической готовности медицинских организаций – 32 субъекта.

Качество и эффективность изучения иммунной прослойки населения к ВЗН в России схематично представлены на рисунке 1. Контакт населения с возбудителем ЛЗН при проведении планового серологического мониторинга в 2010–2023 гг. не подтвержден в 18 субъектах, что может быть связано с отсутствием и/или низким объемом исследований. Количественный анализ ежегодно выполняемых серологических исследований показал, что в 70,3% субъектов их число не соответствует регламентированному в действующем нормативно-методическом документе показателю (не менее 100 обследуемых в каждой выборочной группе) [7]. Следует также отметить, что одна из утвержденных выборочных групп здорового населения – животноводы – обследуется в среднем ежегодно только в $7 \pm 0,7$ субъектах, что требует подбора Управлениями Роспотребнадзора перечня групп риска.

Результаты исследований по изучению серопревалентности к ВЗН на территориях, очаговых по клещевому вирусному энцефалиту, требуют верификации ввиду возможных перекрестных реакций антигенов ВЗН с сыворотками, содержащими антитела к родственному флавивирусу. Однако

исследования по дифференциации иммунного ответа к вирусам клещевого энцефалита и Западного Нила выполнены к настоящему времени только на 10 из 49 территорий с сочетанной циркуляцией двух возбудителей, поскольку их проведение носит лишь характер рекомендаций Референс-центра.

Проблемными вопросами остаются объемы и качество проведения зоо-энтомологического мониторинга. Основных носителей ВЗН (птиц) на инфицированность исследуют в среднем ежегодно только $21,7 \pm 1,7$ субъекта, в $20,0 \pm 2,6\%$ из которых это единичные (не более 10) особи. Мониторинг инфицированности ВЗН комаров ежегодно проводится в среднем в $60,7 \pm 2,0$ субъектах. Вместе с тем, фактически на всей территории России (за исключением 8 субъектов) комаров не дифференцируют до вида, что не позволяет получать данные о доминирующих видах переносчиков, сезонной динамике их численности и ее влиянии на заболеваемость населения. Во многих субъектах отсутствуют среднесезонные показатели численности членистоногих, энтомологические наблюдения ведутся не на протяжении всего сезона. Крупных млекопитающих, выступающих в роли индикаторов активности циркуляции возбудителя ЛЗН, ежегодно обследуют в среднем только $4,8 \pm 0,5$ субъектов, клещей – $45,1 \pm 1,9$ субъектов, мелких млекопитающих – $31,8 \pm 2,9$ субъекта.

Маркеры ВЗН в зоо-энтомологическом материале в течение анализируемого периода ежегодно обнаруживались в среднем в $7,4 \pm 0,7$ субъектах

Рисунок 2. Структура мониторинговых исследований зоо-энтомологического материала в 2013–2023 гг.
Figure 2. Structure of monitoring studies of zoo-entomological material in 2013–2023



(12,0% от числа территорий, проводящих исследования носителей и переносчиков). Заболеваемость населения в течение анализируемого периода выявлялась в среднем в $14,0 \pm 1,7$ субъектах. Таким образом, на большинстве территорий России, где регистрировалась случаи заболевания ЛЗН, не установлены признаки активизации эпизоотического процесса, что не позволило своевременно принять управленческие решения.

Обобщенная структура мониторинговых исследований зоо-энтомологического материала на инфицированность ВЗН в 2013–2023 гг. представлена на рисунке 2. Как видно из данных, объемы неосновных переносчиков (клещи) преобладают над основными (комары), несмотря на существенное различие в количестве территорий, где эти виды исследовались на зараженность ВЗН. В целом наблюдается невысокий удельный вес птиц, индикаторных видов животных в структуре исследований и недостаточный – кровососущих комаров.

В эндемичных по ЛЗН странах мира с эффективно функционирующей системой эпидемиологического надзора (США, Канада, Европейские страны) прежде всего осуществляется эпизоотологический мониторинг птиц (определенных видов), лошадей и комаров [15]. Мелких млекопитающих и клещей на этих территориях исследуют на зараженность ВЗН в рамках выполнения научных работ. В России представленная структура исследований формируется, вероятно, вследствие сложившейся за многолетний период системы эпидемиологического надзора, нацеленной, в первую очередь, на мониторинг природно-очаговых инфекций (клещевой

вирусный энцефалит, ГЛПС и др.) с высоким уровнем регистрируемой заболеваемости населения. При ожидаемо меньшем уровне зараженности ВЗН неосновных носителей и переносчиков маркеры возбудителя в них выявляются, однако, как и в случае обследования птиц и комаров, их преимущественно регистрируют специалисты противочумных и научно-исследовательских учреждений. Вклад практических учреждений Роспотребнадзора, выполняющих функцию обеспечения мероприятий эпизоотологического надзора за природными очагами инфекции, остается недостаточным (до 20% всех положительных находок маркеров ЛЗН).

Учитывая вышеизложенное, причинами низкой выявляемости маркеров ЛЗН могут быть не только недостаточные объемы полевого материала и исследование нецелевых видов, но и несоблюдение надлежащих температурных условий при транспортировке и хранении полевого материала. ВЗН, как показывает многолетний опыт работы Референс-центра, достаточно термолабилен, и несоблюдение холодовой цепи может привести к его гибели.

В настоящем исследовании нами не затронуты вопросы вирусологического, молекулярно-генетического мониторинга возбудителя, поскольку он осуществляется Референс-центром и отдельными научно-исследовательскими учреждениями, в результате имеются отрывочные данные по отдельным территориям, которые нельзя экстраполировать на национальный уровень.

Суммируя вышеизложенное, цель эпидемиологического надзора за ЛЗН, заключающаяся в получении объективной информации об эпизоотическом

и эпидемическом процессах, достаточной для рационального планирования и осуществления противоэпидемических (профилактических) мероприятий, прогнозирования развития ситуации, на сегодняшний день не в полной мере достигнута.

Референс-центром определены следующие действия для совершенствования эпидемиологического надзора за ЛЗН:

- 1) уточнить нозоареал, характер и интенсивность циркуляции ВЗН путем проведения активных рекогносцировочных обследований собственными силами Референс-центра;
- 2) выполнить оценочное районирование территории России на основе фактических данных (полученных практическими и научно-исследовательскими учреждениями) мониторинга;
- 3) определить эффективные и целесообразные объемы мониторинговых исследований зоо-эпидемиологического материала;
- 4) разработать конкретные мероприятия по оптимизации мониторинга заболеваемости и серологического мониторинга.

В рамках реализации первого направления в 2020–2023 гг. силами специалистов Референс-центра во взаимодействии с учреждениями Роспотребнадзора исследован клинический и полевой материал из 37 субъектов европейской части России на наличие маркеров ВЗН. Суммируя кратко результаты исследований, поскольку подробные данные представлены в отдельных работах [14], отметим, что впервые подтверждены: местные случаи заболевания ЛЗН в 13 субъектах, наличие иммунной прослойки к ВЗН – в 5 субъектах, эпизоотический процесс – 6 субъектах (представлены далее по тексту). На территориях с ранее неустановленной циркуляцией ВЗН получены современные данные об уровне иммунной прослойки населения и активности эпизоотического процесса. Высокие значения серопревалентности установлены для Запорожской (24,5%; 95% ДИ: 18,8–30,3; $p < 0,001$), Волгоградской (22,0%; 95% ДИ: 14,9–29,0; $p < 0,001$), Астраханской (27,0%; 95% ДИ: 18,3–35,7; $p < 0,001$), Тульской (15,4%; 95% ДИ: 8,5–22,3; $p < 0,001$), Курской (11,1%; 95% ДИ: 5,4–16,8; $p < 0,001$) областей, Республик Крым (11,6%; 95% ДИ: 5,1–18,0; $p < 0,001$) и Северная Осетия-Алания (14,0%; 95% ДИ: 7,2–20,8; $p < 0,001$), Чеченской Республики (10,0%; 95% ДИ: 4,1–15,9; $p < 0,001$). У населения 17 субъектов в образцах сывороток крови обнаружены низкоавидные IgG (2,0%; 95% ДИ: 1,6–2,4; $p < 0,001$), подтверждающие активный эпидемический процесс ЛЗН на этих территориях. Интенсивная циркуляция ВЗН в эпизоотическом цикле установлена на юге России (Волгоградская, Ростовская, Астраханская области и Республика Калмыкия), не соответствующая низкому (спорадическому) количеству официально зарегистрированных случаев заболевания в этих субъектах. Таким образом, получены объективные доказательства фактически повсеместного распространения ЛЗН

на обследованных территориях европейской части России.

Работа в указанном направлении Референс-центром будет продолжена. Однако рекогносцировочные выезды специалистов Референс-центра на территории Западной и Восточной Сибири, а также Дальнего Востока очень затруднены. По всей видимости, получение объективной информации о характере проявлений ЛЗН в отдаленных регионах России может быть достигнуто в рамках тесного взаимодействия практических учреждений Роспотребнадзора и курирующих научно-исследовательских и противочумных организаций, выполнения совместных научных тематик и программ.

С учетом полученных данных о циркуляции ВЗН, а также ретроспективных исследований и результатов программы изучения известных, новых и вновь появляющихся на территории Российской Федерации вирусов, реализуемой в 2021–2023 гг. в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, нами все субъекты сгруппированы в 4 группы. К 1-й группе отнесены субъекты с зарегистрированной (или лабораторно подтвержденной) заболеваемостью ЛЗН среди людей или установленным в ходе эпидемиологического расследования фактом заражения ВЗН на этой территории: все субъекты Южного федерального округа, Республики Дагестан, Ингушетия*, Чувашия*, Мордовия*, Марий Эл*, Татарстан, Башкортостан, Ставропольский край, Карачаево-Черкесская*, Кабардино-Балкарская* и Чеченская* Республики, Донецкая Народная Республика, Москва, Белгородская, Владимирская*, Воронежская, Ивановская*, Калужская, Костромская*, Курская, Липецкая, Тамбовская, Тульская, Московская, Тверская*, Пензенская, Самарская, Саратовская, Нижегородская*, Ульяновская, Челябинская, Новосибирская, Омская, Запорожская* области, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра.

Во 2-ю группу включены субъекты, на территориях которых выявлена циркуляция ВЗН в эпизоотическом цикле и иммунная прослойка населения к ВЗН при отсутствии официально зарегистрированной заболеваемости и/или неуточненном (местный или завозной) ее характере. В их число вошли: Республики Северная Осетия-Алания*, Карелия, Коми, Тыва, Хакасия, Луганская Народная Республика, Брянская, Орловская, Рязанская, Смоленская, Ярославская, Херсонская, Архангельская, Новгородская, Тюменская, Курганская, Сахалинская, Томская области, Пермский, Приморский, Хабаровский и Забайкальский края.

В 3-ю группу отнесены территории, на которых результаты мониторинга требуют уточнения в связи с циркуляцией вируса клещевого энцефалита и необходимостью проведения исследований, подтверждающих специфичность выявленных

* Субъекты, на территории которых циркуляция ВЗН/заболеваемость населения подтверждена Референс-центром.

антител у населения и/или антигенов ВЗН в полевом материале. К этой группе определены следующие субъекты: Вологодская, Калининградская, Ленинградская, Оренбургская, Кировская, Иркутская, Амурская, Магаданская области, Санкт-Петербург, Алтайский, Красноярский, Камчатский края, Республики Бурятия, Саха, Алтай, Удмуртская Республика, Еврейская автономная область.

В 4-ю группу включены субъекты, на территории которых мониторинг за возбудителем ЛЗН не проводился или в настоящее время не получено объективных данных, подтверждающих циркуляцию ВЗН. К ним относятся Псковская, Мурманская, Кемеровская, Свердловская области, Ямало-Ненецкий и Чукотский автономные округа.

В качестве параметров, используемых при районировании, были выбраны только те данные, которые могут прямо или косвенно подтвердить циркуляцию ВЗН на территории. Даже при наличии такого небольшого набора критериев, выбранных для районирования, в совокупности достоверными сведениями располагают около 2/3 субъектов Российской Федерации. Отдельные территории, несмотря на близость их географического местоположения и климатических условий, отнесены к разным группам, поскольку в одних субъектах получены убедительные данные о циркуляции ВЗН, в том числе с регистрацией случаев заболевания, а в других за весь период наблюдения за ЛЗН в России положительные находки не выявлены или имеющиеся сведения не объективны.

В качестве минимальных объемов мониторинговых исследований, позволяющих выявить маркеры ВЗН в эндемичных регионах нами предложены следующие: кровососущих комаров – не менее 500 проб, птиц – не менее 100 проб, мелких млекопитающих – 100 особей; клещей – не менее 100 проб; крупных млекопитающих – не менее 100 животных (образцы сыворотки крови на наличие IgG к ВЗН). При выборе данных объемов мы исходили из результатов корреляционного анализа, согласно которым число положительных находок, выявленных на базе Референс-центра из проб зоолого-энтомологического материала на территории высокого эпидемиологического риска (Волгоградская область), пропорционально количеству исследований ($R = 0,81$; $p = 0,002$). В качестве минимальных объемов определены средние значения среди наименьшего количества проб зоолого-энтомологического материала, при исследовании которых выявлены маркеры ВЗН. Очевидно, что на территориях с низкой (или не подтвержденной) заболеваемостью обнаружить маркеры ВЗН гораздо труднее; следовательно, чтобы установить (или подтвердить) факт циркуляции вируса на территориях, где ранее не регистрировались случаи заболевания ЛЗН среди населения, необходимо проанализировать большее (в 2–3 раза) число проб.

Безусловно, в современных условиях система эпидемиологического надзора должна отвечать

принципу адекватности по объемам, срокам проведения, охвату территорий в полном соответствии с экономической целесообразностью. Поэтому выполнение вышеуказанных объемов мониторинговых исследований необходимо на первом и наиболее значимом этапе работы по изучению ЛЗН в России, направленной на получение современных данных об ареале этой инфекции, и в дальнейшем может быть скорректировано в меньшую сторону.

Представленный принцип районирования носит временный и достаточно условный характер, поскольку при проведении активных мониторинговых исследований, вероятно, будут получены данные, позволяющие уточнить характер циркуляции ВЗН и пересмотреть принадлежность территории к той или иной группе. В этом случае в качестве перспективного направления исследований следует рассмотреть проведение комплексного районирования территории Российской Федерации с учетом ландшафтных, природно-климатических особенностей, влияющих на существование и численность членистоногих, репликацию ВЗН в их организме, и, следовательно, интенсивность эпизоотического и эпидемического процессов ЛЗН. Полученные результаты позволят ранжировать объемы мониторинговых исследований в зависимости от принадлежности субъектов к территориям с высокой, средней и низкой активностью очагов ЛЗН, что будет являться вторым (последующим) этапом работы Референс-центра.

Для осуществления качественного эпизоотологического мониторинга в субъекте на текущем этапе рекомендовано провести оценочное районирование территории (по имеющимся данным) и выделить участки стационарных наблюдений (в природных и антропоургических очагах, в 1–2 ландшафтных зонах в пределах 3–11 административных районов, характеризующихся наибольшим эпидемиологическим риском и/или интенсивностью эпизоотического процесса).

Эпизоотологический мониторинг на территориях с уже зарегистрированной заболеваемостью населения должен быть нацелен на раннее выявление признаков активизации эпизоотического процесса и, соответственно, предикторов возможного эпидемиологического неблагополучия. Таким образом, основные объемы исследуемых носителей (птиц) и переносчиков (комаров) должны приходиться на весенний и ранний летний периоды (апрель–июнь). На территориях с низкой активностью эпизоотического очага или неподтвержденным эпизоотическим процессом основных переносчиков ВЗН – комаров р. *Culex* – необходимо преимущественно исследовать в период наибольшей их зараженности, установленный исходя из результатов фенологических наблюдений и анализа климатических данных. В этом случае 30,0% от запланированного объема рекомендовано отбирать в апреле–июне, 70,0% – в июле–сентябре.

Для сбора достаточно большого объема кровососущих комаров и предотвращения заражений ВЗН энтомологов необходимо использовать автоматические орудия лова.

Увеличение объемов исследуемого материала от птиц может быть достигнуто путем заключения договоров о сотрудничестве с ветеринарными, охотоведческими и иными организациями (ведомствами) и/или принятием соответствующих решений Администрацией территории (мероприятий, включенных в Комплексные планы по санитарной охране территории, межведомственной санитарно-противоэпидемической комиссии и др.). Что касается вопросов организации сезонных наблюдений и учета численности птиц, то они должны проводиться орнитологами научных, учебных учреждений, природоохранных организаций, работниками заповедников и орнитологических станций. Территориальным органам Роспотребнадзора необходимо обеспечить межведомственное взаимодействие с указанными учреждениями и получение необходимой информации. В равной степени это относится и к взаимодействию с учреждениями ветеринарной службы, осуществляющими мониторинг маркерных видов животных. При этом обследование маркерных видов (крупный рогатый скот, лошади) на территориях с неуставленной циркуляцией ВЗН следует рассмотреть в приоритетном порядке, поскольку эти виды животных привязаны к местности и не мигрируют, а свидетельство контакта с возбудителем (IgG к ВЗН) у них могут сохраняться длительно.

Следует отметить, что предлагаемые Референс-центром рекомендации по объемам исследуемого полевого материала разработаны только для специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации» при осуществлении планового (по заданию Управления Роспотребнадзора) эпизоотологического мониторинга ЛЗН. При выполнении научно-исследовательских работ объекты исследования, объемы и методы сбора полевого материала обосновываются поставленными целью и задачами.

Безусловно, ключевое значение в обеспечении энтомологического мониторинга играет повышение квалификации специалистов, способных подобрать оптимальные биотопы для осуществления наблюдения на стационарных точках, изучить видовой состав переносчиков на каждой конкретной ландшафтно-географической территории и успешно прогнозировать состояние природного очага.

Качественный мониторинг заболеваемости может быть достигнут путем повышения настороженности медицинских специалистов в отношении ЛЗН на территориях, где имеются климато-биологические условия циркуляции ВЗН или уже выявлялись маркеры возбудителя. Здесь первоочередное значение имеет включение медицинскими специалистами ЛЗН в круг предполагаемых инфекционных болезней при наличии у пациента соответствующей клинической картины

и эпидемиологического анамнеза (контакт с переносчиками, возникновение симптомов в сезон возможной передачи возбудителя (с апреля по октябрь), для сельских жителей – проживание по берегам рек и озер, рыбозаводных прудов, в поймах, дельтах рек, где имеется большое количество диких водоплавающих птиц и комаров, для городских жителей – проживание в частном секторе, посещение дачных участков и баз отдыха в вышеперечисленных местах). Определяющее значение, учитывая полиморфизм клинических проявлений ЛЗН, отводится эпидемиологической диагностике. И здесь уместно привести выдержку из монографии, опубликованной академиком Д. К. Львовым по материалам вспышки ЛЗН в Волгоградской области в 1999 г.: «После выявления случаев ЛЗН на данной территории каждый лихорадящий больной должен рассматриваться как потенциальный больной ЛЗН».

Для обеспечения адекватной этиологической верификации случаев ЛЗН лаборатории медицинских организаций, осуществляющих первичный прием больных, должны быть обеспечены диагностическими тест-системами для выявления маркеров ЛЗН серологическим методом, лаборатории специализированных инфекционных стационаров – серологическим и молекулярно-генетическим методами.

Управлениям Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации необходимо проводить оценку качества осуществления эпидемиологического надзора за отчетный год, а также, при необходимости, в течение года по следующим показателям: полнота и своевременность лабораторного обследования в эпидемический сезон больных, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении по поводу менингитов, менингоэнцефалитов, лихорадок неуставленной этиологии и с другими симптомами, сходными с ЛЗН; оперативное информирование медицинскими организациями территориальных органов, осуществляющих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, о выявлении случаев заболевания ЛЗН; противоэпидемическая готовность медицинских организаций к выявлению и диагностике больных ЛЗН.

С целью уточнения характера и интенсивности контакта населения с ВЗН на территориях, отнесенным к 3-й и 4-й группам, Управлениям Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации необходимо обеспечить контроль за количеством обследуемого здорового населения (не менее 100 человек) и включение в обследование не менее 3 индикаторных групп. Поскольку результаты изучения иммунной прослойки населения могут быть важным критерием районирования территории по степени потенциальной эпидемической опасности, серологическими исследованиями необходимо охватывать различные административные образования субъекта. В крупных административных образованиях субъектов Российской Федерации (городах) серологический мониторинг

целесообразно проводить ежегодно, в районах – не реже 1 раза в 5 лет.

Для подтверждения специфичности выявленных антител к ВЗН все сыворотки крови населения, проживающего на эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту территориях, следует дополнительно исследовать на наличие антител к вирусу клещевого энцефалита. Безусловно, самым надежным методом подтверждения достоверности обнаруженных антител является постановка реакции нейтрализации. Однако, учитывая невозможность ее проведения в большинстве лабораторий практических учреждений Роспотребнадзора (трудоемкость, длительность, отсутствие штаммов возбудителей), нами в случае положительных результатов в двух разных серологических реакциях рекомендовано осуществлять дифференциацию путем сравнения титров антител. Более высокие значения полученных титров специфических антител позволяют сделать заключение о возбудителе, с которым осуществлялся контакт.

Закключение

Таким образом, снижение существующих рисков возникновения эпидемического уровня

заболеваемости населения и их предупреждение возможно лишь на основе повышения эффективности мониторинга возбудителя и осуществления действенного эпидемиологического надзора на всей территории Российской Федерации. Нами предложен комплекс мер, который позволит повысить объективность и достоверность информации, получаемой в рамках функционирования системы эпидемиологического надзора, своевременно скорректировать профилактические мероприятия, усилив их противоэпидемическими, и максимально взять под контроль развитие эпидемиологической ситуации на территории. Все вышеизложенные предложения по совершенствованию мероприятий эпидемиологического надзора за ЛЗН нашли отражение в ежегодных методических письмах Референс-центра в Управления Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, а также в проекте методических указаний федерального уровня внедрения «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика лихорадки Западного Нила».

Литература

1. СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней (с изменениями на 25 мая 2022 года).
2. Горюхин В. Н., Нежурин А. В., Жукова Л. И. Современные аспекты лихорадки Западного Нила. *Инфекционные болезни*. 2023. Т. 21, № 1. С. 140–147.
3. Львов Д. К., Писарев В. Б., Петров В. А. и др. Лихорадка Западного Нила: по материалам вспышек в Волгоградской области в 1999–2002 гг. Волгоград: Издатель, 2004.
4. Львов Д. К., Альховский С. В., Жирнов О. П. 130 лет вирусологии. *Вопросы вирусологии*. 2022; Т. 67, № 5. С. 357–384.
5. МУ 3.1.3.2600–10. Мероприятия по борьбе с лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010..
6. Якименко В. В., Рудакова С. А., Василенко А. Г. Лихорадка Западного Нила в Западной Сибири: информационное письмо. Омск: ООО Издательский центр «Омский научный вестник», 2020.
7. Климова Е. А., Кареткина Г. Н., Шакарян А. К. и др. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021; Т. 10, № 4. С. 13–21.
8. Львов Д. К., Клименко С. М., Гайдамович С. Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Медицина, 1989.
9. Львов Д. К., Дерябин П. Г., Аристов В. А. и др. Атлас распространения природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М. 2001.
10. Глушкова Л. И., Корabel'nikov И. В., Егорова Ю. И. и др. Возбудители инфекционных заболеваний в организме таежного клеща на территории Республики Коми. *Дезинфекционное дело*. 2012. № 1. С. 52–56.
11. Koch R.T., Erazo D., Folly A.J., et al. Genomic epidemiology of West Nile virus in Europe // *One Health*. 2023. Vol. 18:100664.
12. Bakonyi T., Haussig J.M. West Nile virus keeps on moving up in Europe. *Euro Surveill*. 2020. Vol. 25, N46:2001938.
13. Habarugira G., Suen W.W., Hobson-Peters J., et al. West Nile virus: An update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and «one health» implications. *Pathogens*. 2020. Vol. 9, N7:589.
14. Топорков А. В., Путинцева Е. В., Удовиченко С. К. и др. Изучение особенностей циркуляции и свойств вируса Западного Нила в России в 2022 году. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; Т. 101, № 1. С. 114–126.
15. About the seasonal surveillance of West Nile virus infections [Internet]. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/about>. Ссылка активна на 20 мая 2023.

References

1. SanPiN 3.3686-21 «Sanitarно-epidemiologicheskiye trebovaniya po profilaktike infektsionnykh bolezney» (s izmeneniyami na 25 maya 2022 goda).
2. Gorodin V.N., Nezhurin A.V., Zhukova L.I. Current aspects of West Nile fever. *Infectious Diseases*. 2023;21(1):140–147. (In Russ). doi: 10.20953/1729-9225-2023-1-140-147
3. Lvov D.K., Pisarev V.B., Petrov V.A., et al. West Nile Fever: Following the Outbreaks in the Volgograd Region in 1999–2002. *Volgograd*; 2004. (In Russ).
4. Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Zhirnov O.P. 130th anniversary of virology. *Problems of Virology*. 2022;67(5): 357–384. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-140>.
5. MU 3.1.3.2600–10. Measures to combat West Nile fever in the Russian Federation. M.: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2010 (In Russ).
6. Yakimenko V.V., Rudakova S.A., Vasilenko A.G. West Nile Fever in Western Siberia: Newsletter. Publishing Center «Omsk Scientific Bulletin». 2020. (In Russ).
7. MU 3.1.3.2600–10. Measures to combat West Nile fever in the Russian Federation. M.: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2010 (In Russ).
8. 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
9. Lvov D.K., Deryabin P.G., Aristova V.A., et al. Atlas of the distribution of natural focal viral infections on the territory of the Russian Federation. M. 2001. (In Russ).
10. Glushkova L.I., Korabel'nikov I.V., Egorova Yu.I., et al. Pathogens of infectious diseases in the body of taiga ticks on the territory of the Komi Republic. *Disinfection Affairs*. 2012;1:52–56. (In Russ).
11. Koch R.T., Erazo D., Folly A.J., et al. Genomic epidemiology of West Nile virus in Europe. *One Health*. 2023;18:100664. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100664
12. Bakonyi T., Haussig J.M. West Nile virus keeps on moving up in Europe. *Euro Surveill*. 2020;25(46):2001938. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.46.2001938
13. Habarugira G., Suen W.W., Hobson-Peters J., et al. West Nile virus: An update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and «one health» implications. *Pathogens*. 2020;9(7):589. doi: 10.3390/pathogens9070589.
14. Toporkov A.V., Putintseva E.V., Udovichenko S.K., et al. Study of the circulation and properties of the West Nile virus in Russia in 2022. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(1):114–126. (In Russ).
15. About the seasonal surveillance of West Nile virus infections [Internet]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/about>. Accessed: 20 May 2023.

Об авторах

- **Светлана Константиновна Удовиченко** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0001-8682-1536.
- **Елена Викторовна Путинцева** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и эпизоотологического мониторинга, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-9368-6165
- **Евгений Александрович Гусев** – научный сотрудник лаборатории арбовирусных инфекций ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт». +7 (8442) 39-33-22, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-9143-7907.
- **Андрей Владимирович Топорков** – д. м. н., доцент, директор, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (8442) 39-33-22, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-3449-4657.

Поступила: 22.03.2024. Принята к печати: 21.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Svetlana K. Udovichenko** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratories of epidemiological analysis and epizootological monitoring, 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 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0001-8682-1536.
- **Elena V. Putinseva** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratories of epidemiological analysis and epizootological monitoring, 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 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-9368-6165.
- **Yevgeny A. Gusev** – Researcher of Laboratories of Arboviral Infections 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 (8442) 39-33-22, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-9143-7907.
- **Andrey V. Toporkov** – Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Director, 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 (8442) 39-33-22, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-3449-4657.

Received: 22.03.2024. Accepted: 21.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ФГБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

АмплиСенс

CMD

expodata.info

Научно-практический
online-семинар

**Микробиота человека и
антибиотикорезистентность**

Подробности:

6-7 ноября 2024 г.

Серологический мониторинг как индикатор популяционного иммунитета против гепатита В у населения Российской Федерации

Д. В. Соловьев¹, М. С. Корабельникова², Е. Н. Кудрявцева², Н. В. Власенко²,
Я. В. Панасюк^{2,3}, З. С. Родионова², В. В. Клушкина², Д. В. Дубоделов²,
В. М. Глиненко¹, Т. А. Семененко³, С. Н. Кузин^{*2}, В. Г. Акимкин²

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», Москва

²ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Гепатит В (ГВ) остается одной из серьезных медико-социальных проблем здравоохранения, и для оценки эпидемиологической ситуации необходим анализ состояния популяционного иммунитета с помощью сбора информации о его напряженности при проведении серологических исследований. **Цель.** Оценить уровень популяционного иммунитета против ГВ у населения Российской Федерации за шестилетний период (2017–2022 гг.). **Материалы и методы.** Проанализированы результаты серологического мониторинга наличия анти-HBs, предоставленные территориальными лабораториями медицинских учреждений каждого субъекта РФ за шестилетний период (2017–2022 гг.). Когорту обследуемых в каждом субъекте РФ составляли лица возрастных групп: 3–4 года, 16–17, 20–29, 30–39 и 40–49 лет, численностью не менее 100 человек каждая. Анализ полученных данных за 2017–2022 гг. осуществляли по усредненным данным за каждые два года (2017–2018, 2019–2020 и 2021–2022 гг.). Численность исследуемых когорт в эти временные интервалы составляла 88 151, 84 166 и 97 274 человека соответственно. **Результаты и обсуждение.** Средние значения удельного веса лиц, обладающих иммунитетом против ГВ, составили 69,0% в 2017–2018 гг., 66,2% – в 2019–2020 гг. и 61,3% – в 2021–2022 гг. Наиболее высокий удельный вес лиц с протективным иммунитетом против ГВ отмечен в возрастной группе 20–29 лет. Доля детей 3–4 лет, у которых определены анти-HBs в концентрации, превышающей 10 МЕ/л, составляла 65,8–72,5%, а 16–17 лет – 49,6–64,9%. Напряженность поствакцинального иммунитета против ГВ у детей 16–17 лет следует считать недостаточной. **Заключение.** Анализ результатов серологических исследований за шестилетний период (2017–2022 гг.) показал, что потенциал такого мероприятия, как вакцинопрофилактика ГВ, осуществляемого с 2006 г. в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье», реализуется не полностью.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинопрофилактика гепатита В, серологический мониторинг, анти-HBs, поствакцинальный иммунитет

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Соловьев Д. В., Корабельникова М. С., Кудрявцева Е. Н. и др. Серологический мониторинг как индикатор популяционного иммунитета против гепатита В у населения Российской Федерации в 2017 – 2022 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):24-32. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-24-32>

Serological Monitoring as an Indicator of Population Immunity against Hepatitis B in the Population of the Russian Federation

DV Soloviev¹, MS Korabelnikova², EN Kudryavtseva², NV Vlasenko², YV Panasyuk², ZS Rodionova², VV Klushkina², DV Dubodolov², VM Glinenko¹, TA Semenenko³, SN Kuzin^{*2}, VG Akimkin²

¹Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, Moscow, Russia

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

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

* Для переписки: Кузин Станислав Николаевич, д. м. н., профессор, зав. лаб. вирусных гепатитов ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 672-10-69, drkuzin@list.ru. ©Соловьев Д. В. и др.

** For correspondence: Stanislav N. Kuzin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Viral Hepatitis, Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-10-69, drkuzin@list.ru. ©Soloviev DV, et al.

Abstract

Hepatitis B (HB) remains one of the serious medical and social health problems, and to assess the epidemiological situation, it is necessary to analyze the state of population immunity by collecting information on its intensity during serological studies.

The aim of the work is to assess the level of population immunity against HB in the population of the Russian Federation in 2017 to 2022. **Materials and methods.** The results of serological monitoring for the presence of anti-HBs, provided by territorial laboratories of medical institutions of each subject of the Russian Federation in 2017 to 2022, were analyzed. The cohort of subjects in each subject of the Russian Federation consisted of persons in the age groups 3–4, 16–17, 20–29, 30–39, 40–49 years old, numbering at least 100 people each. The analysis of the obtained data for 6 years (2017–2022) was carried out using averaged data for every two years – 2017–2018, 2019–2020 and 2021–2022. The number of study cohorts during these time intervals was 88,151, 84,166 and 97,274 people, respectively. **Results and discussion.** The average values of the proportion of persons with immunity against HB were 69.0% in 2017–2018, 66.2% in 2019–2020 and 61.3% in 2021–2022. The highest proportion of people with protective immunity against hepatitis B was observed in the age group of 20–29 years. The proportion of children 3–4 years old who had anti-HBs detected at a concentration exceeding 10 IU/l was 65.8–72.5%, and 16–17 years old – 49.6–64.9%. The intensity of post-vaccination immunity against HB in children 16–17 years old should be considered insufficient. **Conclusion.** An analysis of serological studies results for the period from 2017 to 2022 showed that the potential of vaccine prevention of hepatitis B, carried out since 2006 within the framework of the priority National Project «Health», is not fully realized.

Keywords: hepatitis B, hepatitis B vaccination, serological monitoring, anti-HBs, post-vaccination immunity, Russian Federation
No conflict of interest to declare.

For citation: Soloviev DV, Korabelnikova MS, Kudryavtseva EN et al. Serological monitoring as an indicator of population immunity against hepatitis B in the population of the Russian Federation in 2017–2022. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):24–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-24-32>

Введение

Гепатит В (ГВ) – социально значимое инфекционное заболевание, которое в настоящее время остается серьезной медико-социальной и экономической проблемой, а борьба с ним является одним из государственных приоритетов. Заболевание характеризуется широким спектром клинических вариантов — от малоактивного персистирующего течения инфекционного процесса с низким уровнем виремии, ранее обозначаемого как носительство вируса гепатита В (ВГВ), до хронического гепатита В (ХГВ) с выраженными клиническими проявлениями, формированием цирроза печени и высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [1]. В настоящее время, несмотря на многолетнее изучение и большой арсенал лекарственных препаратов, ГВ остается практически неизлечимым заболеванием. Лекарственная терапия, основанная на применении аналогов нуклеозидов, способных подавить репликационный цикл ВГВ, для большинства пациентов оказывается неопределенно долгой, а элиминации ВГВ удается достичь лишь у некоторых пациентов [2–4]. Главная причина проблем с терапией ХГВ — способность к интеграции ВГВ в геном человека, что значительно сокращает возможности медикаментозной терапии.

Наиболее эффективной мерой борьбы с ГВ является первичная профилактика, направленная на создание популяционного (коллективного) иммунитета посредством активной иммунизации (вакцинации). В Российской Федерации с 90-х годов XX века осуществлялась вакцинация против ГВ контингентов высокого риска инфицирования и детей, родившихся у женщин с ХГВ. Массовая

вакцинация новорожденных стартовала в 2006 г. в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» [5]. К настоящему моменту, согласно данным статистических отчетных форм, охват иммунизацией населения, особенно в возрастной группе до 18 лет, столь высок, что должен был бы привести к прекращению или минимизации заболеваемости ГВ, по крайней мере среди детей и подростков. Однако на практике этого не произошло. По данным формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», заболеваемость ХГВ детей до 17 лет в 2022 г. и 2023 г. составила 0,16⁰/₁₀₀₀ и 0,15⁰/₁₀₀₀ соответственно. Кроме того, в отдельных субъектах РФ на фоне высокого охвата вакцинацией против ГВ отмечен рост заболеваемости ХГВ, что указывает на различия в уровне фактической защищенности населения от предполагаемой на основе статистических данных об охвате вакцинацией. Существующая ситуация требует объективного мониторинга популяционного иммунитета против ГВ, что позволит оценить эффективность реализуемой в РФ программы вакцинации и внести необходимые коррективы в зависимости от полученных результатов [6–8].

В Российской Федерации методом объективной оценки состояния популяционного иммунитета против ГВ является серологический мониторинг, осуществляемый в каждом субъекте в соответствии с методическими указаниями 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит,

полиомиелит, гепатит В)» (далее – МУ 3.1.2943-11) [9]. Вместе с тем опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о формальном проведении серологического мониторинга, что искажает данные о реальной защищенности населения в отдельных субъектах РФ. По мнению авторов, специалисты на местах нарушают положение МУ 3.1.2943-11, согласно которому исследуемые группы следует формировать только из лиц, прошедших полный курс вакцинации, исключая перенесших ГВ, а также не в полной мере следуют принципам единства места вакцинации, прививочного анамнеза и идентичности эпидемиологической ситуации [10,11].

Цель работы – оценить уровень популяционного иммунитета против гепатита В у населения Российской Федерации за шестилетний период (2017–2022 гг.), а также выявить факторы, влияющие на эффективность программы вакцинопрофилактики ГВ.

Материалы и методы

В соответствии с требованиями МУ 3.1.2943-11, для проведения исследований в каждом субъекте РФ ежегодно в территориальных лабораториях медицинских учреждений с использованием коммерческих иммуноферментных тестсистем, лицензированных к применению на территории РФ, выполняются исследования по количественному определению анти-HBs у лиц, относящихся к группам условно здорового населения. Полученные результаты ежегодно сводятся в форму отраслевого статистического наблюдения № 2 «Сведения о деятельности лабораторий санитарно-гигиенического, микробиологического и паразитологического профиля федеральных бюджетных учреждений здравоохранения – центров гигиены и эпидемиологии», таблица 13 «Серологические исследования материала от людей на бактериальные, вирусные, паразитарные заболевания».

В рамках настоящей работы анализ полученных данных за 6 лет (2017–2022 гг.) осуществляли по усредненным данным за каждые два года – 2017–2018, 2019–2020 и 2021–2022 гг. Численность исследуемых когорт в эти временные интервалы составляла 88 151, 84 166 и 97 274 человека соответственно. В разработку включены возрастные группы, чья численность составляла не менее 100 человек, в соответствии с требованиями МУ 3.1.2943-11. В связи с отсутствием данных по возрастной группе 40–49 лет в 2017 г., значения 2017–2018 гг. основаны только на данных 2018 г., что учитывалось при расчете ошибки репрезентативности и показателя статистической значимости. Отсутствовали также данные по возрастной группе 50–59 лет в 2017 г. и 2018 г.

Темп прироста/снижения, ошибка репрезентативности и коэффициент Стьюдента рассчитывались по общепринятым формулам. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ЦНИИЗ

Роспотребнадзора (Протокол № 114 от 22 апреля 2021 г.).

Результаты и обсуждение

Среднее значение удельного веса лиц, обладающих протективным иммунитетом против ГВ, рассчитанное в рамках осуществления серологического мониторинга в соответствии с методическими указаниями 3.1.2943-11 в выбранные временные интервалы, составило от 69,0% в 2017–2018 гг. до 61,3% в 2021–2022 гг. (табл. 1).

Как следует из данных таблицы 1, ни в одной из возрастных групп в течение всего периода наблюдения не зафиксирован 90% уровень протективного иммунитета против ГВ, принятый в качестве целевого. По нашему мнению, нормативный уровень популяционного иммунитета против ГВ в 90%, как для отдельных возрастных групп, так и для популяции в целом, сильно завышен и практически недостижим. Имеющийся в РФ богатый опыт применения различных вакцин против ГВ свидетельствует, что их иммунологическая эффективность при условии проведения полного курса прививок составляет от 70% до 96% [12–15]. Столь заметные различия в частоте формирования гуморальной составляющей поствакцинального иммунитета против ГВ связаны, главным образом, с возрастом, индексом массы тела, коморбидностью, иммуногенетическими особенностями макроорганизма, наличием мутантных форм HBsAg, временем от последней вакцинации и другими факторами, включая климатогеографические [16–19]. Необходимо отметить, что временной отрезок от введения последней прививки и момента проведения исследования в рамках серологического мониторинга составляет от 2–3 (возрастная группа 3–4 года) до 15–16 (возрастная группа 16–17 лет) и до 20–30 лет (взрослое население), а в некоторых случаях и больше. Сегодня твердо установлено, что после окончания курса вакцинации против ГВ с течением времени концентрация поствакцинальных анти-HBs снижается. Исследования показали, что при естественном уменьшении концентрации индуцированных вакцинацией анти-HBs через 5 лет удельный вес лиц с протективным иммунитетом против ГВ составит 75,3–84,6%, а через 10 лет – 65–70% [12,13]. С учетом этих данных, а также результатов исследований многих других авторов, включая иностранных, можно сделать следующее предположение. Теоретически, при 100% охвате вакцинацией против ГВ анти-HBs через полтора месяца после окончания курса (время, когда концентрация поствакцинальных анти-HBs максимальна) протективный иммунитет будет сформирован у 90–93% лиц. Со временем их удельный вес будет снижаться с достижением величин, близких к указанным выше. По нашему мнению, доля лиц с концентрацией поствакцинальных анти-HBs выше 10 МЕ/л среди детей возрасте 3–4 года должен составлять 80–85%, в возрастной группе

Таблица 1. Удельный вес лиц отдельных возрастных групп, обладающих протективным иммунитетом против гепатита В, в Российской Федерации с 2017 г. по 2022 г. (в %)

Table 1. Proportion of persons in various age groups with protective immunity against hepatitis B in the Russian Federation from 2017 to 2022 (in %)

Индикаторные группы Indicator groups	2017–2018 гг.	2019–2020 гг.	2021–2022 гг.	Различия между значениями 2017–2018 и 2021–2022 гг. (в %) Differences between the values of 2017–2018 and 2021–2022 (in %)
3–4 года 3–4 years old	72,5 (m = +/-0,4)	67,7 (m = +/-0,4)	65,8 (m = +/-0,4)	-9,3
16–17 лет 16–17 years old	64,9 (m = +/-0,4)	51,4 (m = +/-0,4)	49,6 (m = +/-0,4)	-23,7
20–29 лет 20–29 years old	75,8 (m = +/-0,4)	73,7 (m = +/-0,4)	66,8 (m = +/-0,4)	-11,9
30–39 лет 30–39 years old	68,8 (m = +/-0,3)	72,0 (m = +/-0,3)	65,2 (m = +/-0,4)	-5,2
40–49 лет 40–49 years old	67,1 (m = +/-0,5)	68,8 (m = +/-0,4)	63,6 (m = +/-0,4)	-5,2
50–59 лет 50–59 years old	–	61,3 (m = +/-0,5)	55,5 (m = +/-0,5)	-9,4
Итого Total	69,0 (m = +/-0,2)	66,2 (m = +/-0,2)	61,3 (m = +/-0,2)	-11,2

16–17 лет – 70–75%. С учетом того, что у взрослых людей временной интервал между последней прививкой и обследованием может составлять 30 лет и более, в настоящее время представляется считать достаточным в популяции взрослых 70% лиц с протективным иммунитетом против ГВ.

Согласно полученным данным, среднее значение удельного веса лиц, обладающих протективным иммунитетом против ГВ, как итоговое, так и в каждой возрастной группе, в 2021–2022 гг. существенно ниже, чем в 2017–2018 гг., что может быть расценено как снижение уровня популяционного иммунитета против ГВ в РФ. Так, при средней величине снижения в 11,2% (все возрастные группы) удельный вес детей 3–4 лет с протективным иммунитетом против ГВ в 2021–2022 гг. ниже показателя 2017–2018 гг. на 9,3%, подростков 16–17 лет – на 23,7%.

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (далее – Календарь) вакцинация против ГВ проводится детям в первые 24 часа после рождения по схеме 0–1–6 месяцев [20]. Таким образом, к 2022 г. практически все дети до 16 лет вакцинированы, и, как отмечено выше, 70–85% из них должны обладать протективным иммунитетом против ГВ [13,21]. Вместе с тем доля лиц в возрастной группе 3–4 лет, у которых определены анти-HBs в концентрации, превышающей 10 МЕ/л, составляла 65,8–72,5%, 16–17 лет – 49,6–64,9%. Можно констатировать, что в РФ в возрастной группе до 17 лет на фоне реализации Календаря популяционный иммунитет против ГВ следует расценить как недостаточно высокий, притом, что, согласно официальным данным, охват вакцинацией в анализируемые временные

периоды составлял среди детей 3–4 лет от 98,5% до 99,0%, а среди подростков 16–17 лет – от 99,7% до 99,9%. Кроме того, вместо ожидаемого, по мере реализации Календаря, увеличения удельного веса детей, обладающих протективным иммунитетом против ГВ, зафиксировано его существенное уменьшение.

Наиболее высокие значения анализируемого показателя отмечены в возрастной группе 20–29 лет (см. табл. 1), причем во временные интервалы 2017–2018 и 2019–2020 гг. уровень популяционного иммунитета против ГВ можно расценивать как соответствующий максимально достижимому. Но так же, как и для всех возрастных групп, уровень популяционного иммунитета против ГВ в 2021–2022 гг., согласно данным серологического мониторинга, был существенно ниже, чем в 2017–2018 и 2019–2020 гг.

Популяционный иммунитет против ГВ в возрастных группах 3–4 года, 16–17 лет, 30–39, 40–49 и 50–59 лет соответствовал несколько иным закономерностям. Значения анализируемого показателя у взрослых во все временные периоды были несколько выше, чем у детей, и в 2017–2018 и 2019–2020 гг. близки к максимально достижимым с помощью вакцинации, кроме возрастной группы 50–59 лет (см. табл. 1). При этом важно отметить, что лица старших возрастных групп (старше 20 лет) не подлежали вакцинации при рождении и у них иммунитет сформирован вакцинацией в последующие годы. Как и у детей, доля лиц с протективным иммунитетом против ГВ в старших возрастных группах в 2021–2022 гг. ниже, по сравнению с предшествующими периодами, но различия не столь велики, как у детей.

Представляется важным отметить, что, согласно всему предыдущему опыту применения вакцин против ГВ, логично было бы предположить, что максимальные значения частоты определения анти-HBs будут выявлены у детей 3–4 лет. В нашем случае самые высокие значения во все временные интервалы зафиксированы в группе лиц 20–29 лет. Кроме того, значения анализируемого показателя в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет незначительно отличаются от группы детей 3–4 года, в некоторых случаях даже превосходя их. По нашему мнению, объясняется такое положение, главным образом, тем, что возрастные группы взрослого населения формируются в значительной части, а в некоторых субъектах РФ – и полностью из медицинских работников. Как хорошо известно, медицинские работники имеют профессиональный риск заражения ВГВ, что показано в многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных авторов [14,15,22–24]. Медицинских работников в рамках проводимой ежегодно диспансеризации проверяют на наличие анти-HBs и, в случае отрицательного результата, проводят ревакцинацию. Возможное формирование контрольных групп посредством включения в них медицинских работников обуславливает более высокое значение анализируемого показателя, при этом не противореча положению, изложенным в МУ 3.1.2943-11. Но следует отметить, что такой подход не соответствует поставленной задаче – оценке уровня популяционного иммунитета против ГВ. Возможной причиной высокого значения популяционного иммунитета против ГВ у лиц 20–29 лет является вакцинация при устройстве на работу, и, в таком случае, срок после полного курса иммунизации может быть небольшим.

В рамках данного исследования проведен анализ напряженности поствакцинального иммунитета в Москве (табл. 2)

В отличие от общероссийского показателя доли лиц с протективным иммунитетом против ГВ, различавшегося в рассматриваемые временные периоды, в Москве этот показатель оставался стабильными в течение всего периода наблюдения. Еще одно отличие связано с динамикой частоты обнаружения анти-HBs у взрослого населения Москвы. Среднее значение рассматриваемого показателя в возрастных группах 20–29, 30–39 и 40–49 лет в 2021–2022 гг. было выше, чем в 2017–2018 гг.

Динамика анализируемого показателя у детей 3–4 и подростков 6–17 лет Москвы соответствовала закономерности, характерной для РФ. Наиболее высокие значения показателя определены в 2017–2018 гг. – 71,6% и 72,3% соответственно и значительно ниже в 2019–2020 и 2021–2022 гг., как и в целом по РФ (см. табл. 2).

Как отмечено выше, согласно официальным данным, охват вакцинацией детей был весьма высок и превышал 98,5%. Вместе с тем, полученные результаты серологических исследований, как в целом по РФ, так и в Москве, свидетельствуют о диспропорции между уровнем иммунитета против гепатита В среди детей 3–4 лет и подростков 16–17 лет и официальными данными по охвату их иммунизацией. Выявление факторов, которые могут приводить к таким расхождениям между реальным положением и ожидаемым – важная задача, решение которой позволит повысить эффективность в массовой иммунизации против ГВ в стране.

Проведенный анализ показал, что реализуемая с 2006 г. в масштабах страны программа

Таблица 2. Удельный вес лиц отдельных возрастных групп, обладающих протективным иммунитетом против гепатита В, выявленных в рамках осуществления серологического мониторинга в соответствии с методическими указаниями 3.1.2943-11 в Москве в 2017–2022 гг. (в %)

Table 2. Proportion of persons of different age groups with protective immunity against hepatitis B identified as part of serological monitoring in accordance with methodological guidelines 3.1.2943-11 in Moscow in 2017–2022 (in %)

Индикаторные группы Indicator groups	2017–2018 гг.	2019–2020 гг.	2021–2022 гг.
3–4 года 3–4 years old	71,6 (m = +/-1,9)	64,3 (m = +/-2,2)	66,3 (m=+/-2,5)
16–17 лет 16–17 years old	72,3 (m = +/-2,1)	58,4 (m = +/-2,3)	51,4 (m=+/-2,3)
20–29 лет 20–29 years old	62,8 (m = +/-1,8)	71,4 (m = +/-1,6)	76,9 (m=+/-1,5)
30–39 лет 30–39 years old	59,0 (m = +/-1,4)	63,1 (m = +/-1,7)	72,3 (m=+/-1,6)
40–49 лет 40–49 years old	56,3 (m = +/-2,9)	60,6 (m = +/-2,2)	58,3 (m=+/-1,8)
50–59 лет 50–59 years old	–	53,2 (m = +/-2,0)	53,3 (m=+/-2,4)
Итого Total	63,3 (m = +/-0,8)	63,4 (m = +/-0,8)	64,9 (m=+/-0,8)

вакцинопрофилактики ГВ в рамках Национального календаря профилактических прививок привела к формированию популяции, исключенной из эпидемиологического процесса ГВ, которая в настоящее время составляет примерно 2/3 населения. Очевидно, что именно с этим связана минимизация заболеваемости острым ГВ (ОГВ). Согласно данным официальной статистики (федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), в 2022 г. в РФ зарегистрировано 423 случая ОГВ ($0,29^{\circ}/_{0000}$), в том числе в возрастной группе до 17 лет – 15 ($0,05^{\circ}/_{0000}$), среди детей до года – 9 ($0,64^{\circ}/_{0000}$). В Москве заболеваемость ОГВ зафиксирована на более высоком уровне – $0,81^{\circ}/_{0000}$ (101 случай), но, как достижение, можно отметить отсутствие случаев ОГВ в возрастной группе до 17 лет. Насколько ситуация изменилась к лучшему, отчетливо видно при сравнении с данными за 2006 г., когда начали вакцинацию ограниченного контингента против ГВ. В 2006 г. заболеваемость ОГВ в РФ составила $7,0^{\circ}/_{0000}$ (19 965 случаев, в возрасте до 17 лет – $2,2^{\circ}/_{0000}$ (614 случаев) и детей до одного года – $2,6^{\circ}/_{0000}$ (37 случаев). В Москве в тот год заболели 537 человек ($5,2^{\circ}/_{0000}$), в том числе в возрастной группе до 17 лет – 17 ($1,1^{\circ}/_{0000}$) и детей до одного года – 8 ($0,7^{\circ}/_{0000}$). Заболеваемость ОГВ в РФ в 2022 г. 23 раза ниже, чем в 2006 г., в Москве – в 6,5 раза. Эпидемиологическая эффективность от вакцинопрофилактики ГВ очевидна, но проведенный анализ дает основания полагать, что профилактический потенциал этого мероприятия раскрыт не полностью.

Вместе с тем анализ ситуации позволил выявить несколько проблем. На этапе обработки данных, полученных от субъектов РФ, было установлено, что не во всех случаях представлены данные, соответствующие требованиям МУ 3.1.2943-11 по формированию контрольных групп. В опубликованном ранее исследовании и материалах, доложенных на Проблемной комиссии «Вирусные гепатиты» (апрель, 2021 г.), указано, что некоторые субъекты РФ в отдельные годы вообще не предоставляли данные или предоставляли их лишь частично [25]. Не соответствующие требованиям МУ 3.1.2943-11 данные были исключены из статистической обработки. В рамках этого исследования, выполненного по данным за 2017–2022 гг., не было возможным учесть по причине отсутствия данные из 26 субъектов. Очевидно, что необходимо повысить исполнительскую дисциплину при сборе материала для выполнения контрольных исследований.

Важной задачей является определение роли «антиваксеров», то есть членов общественного движения, чья деятельность сводится к оспариванию эффективности, безопасности и юридической правомерности любой вакцинации. В последние годы активность этого движения весьма велика, агрессивно насаждаемые им идеи получили

признание у значительной части населения, а проблема вышла в медийное пространство. Есть основания полагать, что часть детей не получает предусмотренную Национальным календарем профилактических прививок иммунизацию [26–28] по причине приверженности родителей идеям «антиваксеров». Следствием является завышение числа выполненных профилактических прививок с целью достижения плановых показателей. Такое искажение отчетности было выявлено Р. А. Мукожевой с соавт. [29], изучавшими полноту и своевременности вакцинации детей против инфекций из перечня Национального календаря профилактических прививок в субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов Российской Федерации». В результате было показано, что официальные статистические данные охвата иммунизацией населения не соответствуют реалиям и могут являться причиной ошибочного формирования контрольных групп, так как в них включают детей, имеющих недостоверные данные о наличии прививки. Исправление данной ситуации требует деликатного подхода, что обусловлено уязвимым положением медицинского персонала в сложившихся обстоятельствах.

К числу факторов, влияющих на формирование поствакцинального иммунитета против ГВ, также относятся так называемые генетические факторы, а именно однонуклеотидный полиморфизм. Следует отметить, что это направление исследований в настоящее время развивается весьма активно, и в мировой научной литературе много публикаций, посвященных различным его аспектам, в том числе и формированию поствакцинального иммунитета. Так, в ряде исследований показана зависимость гуморальной составляющей поствакцинального иммунитета от генотипа HLA в локусах, влияющих на процесс антигенпрезентации и межклеточных взаимодействий [30–32]. Также обнаружена связь между низкой концентрацией анти-HBs и сочетанием однонуклеотидных полиморфизмов генов MERTK/IL1RN (rs4374383/rs4251961), IL10/TULP1 (rs1800896/rs9380516), а также отдельно для гена TULP1 rs9380516 [33].

Анализ результатов серологических исследований, представленных в Референс-центр по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора за шестилетний период (2017–2022 гг.), показал, что потенциал такого мероприятия, как вакцинопрофилактика ГВ, начатого в 2006 г. в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» и вошедшего в Национальный календарь профилактических прививок, реализуется не полностью. Уровень охвата вакцинацией, представленный в официальных учетных формах, и уровень популяционного иммунитета против ГВ в отдельных возрастных группах можно расценивать как диспропорцию, причины которой следует определить.

Значительное снижение уровня популяционного иммунитета в возрастной группе 16–17 лет

в течение периода наблюдения в РФ с 65,8% до 49,6% и в Москве с 66,3% до 51,4% требует детального изучения. Возможно, необходимо провести специальные исследования среди подростков 16–17 лет для решения вопроса о введении дополнительных бустерных иммунизаций с внесением изменений в Национальный календарь профилактических прививок.

Как показали результаты серологических исследований, характеризующих степень защищенности населения РФ от заражения ВГВ, уровень популяционного иммунитета недостаточен, а отчетливое снижение удельного веса лиц, обладающих протективным иммунитетом против ГВ, следует расценивать как системную проблему, требующую тщательного изучения.

Заключение

Иммунизация – основа сохранения здорового и продуктивного населения. Профилактика инфекций снижает нагрузку на системы здравоохранения, а более здоровое население обеспечивает более высокую производительность труда. Дети, защищенные от инфекционных заболеваний, имеют более высокий уровень образования и вносят более весомый вклад

в развитие и процветание страны. С целью поддержания охвата иммунизацией населения против инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, включая гепатит В, на высоком уровне необходим объективный мониторинг собственно охвата иммунизацией населения, подкрепленный серологическим мониторингом состояния популяционного иммунитета. Результатом проводимой массовой вакцинации против ГВ населения РФ должно стать формирование популяционного иммунитета у значительной части населения: удельный вес детей 3–4 лет с протективным иммунитетом против ГВ должен составлять 80–85%, подростков 16–17 лет – 70–75%, взрослого населения – не менее 70%. Выявленные возможные искажения, включающие предположительно завышенный уровень охвата иммунизацией против гепатита В, а также вероятные ошибки при отборе индикаторных групп при проведении исследований популяционного иммунитета требуют комплексного подхода к решению, в том числе путем совершенствования нормативно-методических документов. В то же время необходимо проведение дальнейших углубленных исследований с целью подтверждения выявленных недостатков по поднятой в статье проблеме.

Литература

- ВОЗ: Genamum B. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Дата обращения 05.08.2024 г.)
- Tu T, Douglas MW. Hepatitis B Virus Infection: From Diagnostics to Treatments. *Viruses*. 2020 Nov 30;12(12):1366. doi: 10.3390/v12121366.
- Geng J, Bao H, Chen Y, et al. Nucleos(t)ide analogues for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review with network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Aug;18(8):823–834. doi: 10.1080/14787210.2020.1760843.
- Чуланов В. П., Зуева А. П., Костюшев Д. С. и др. Genamum C стал излечим. Genamum B – следующий? *Терапевтический архив*. 2017;89(11):4–13. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789114-13>.
- Шулакова Н. И. Итоги массовой иммунизации против гепатита В. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 6 (279): 49–53.
- Фельдблюм И. В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой. *МедиАль*. 2014, 3 (13): 37–55.
- Кочетова Е. О., Шамшева О. В., Полеско И. В. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий врач*. 2023; 6 (26): 7–14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.001
- Семененко Т. А., Акимкин В. Г. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 2: 87–94. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-2-87-94.
- Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В): Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011:19 с.
- Брико Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. *Лечащий врач*. 2012; 10: 47–52.
- Кузин С. Н., Семененко Т. А., Клушнина В. В. и др. Состояние популяционного иммунитета к гепатиту В населения Российской Федерации в 2017–2019 годы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022; 21 (2): 29–37. <http://doi:10.31631/2073-3046-3033-21-2-29-37>.
- Асратян А. А., Мусина Е. Е., Новикова Ю. Б. и др. Оценка напряженности и длительности поствакцинального иммунитета против гепатита В у медицинского персонала крупной наркологической больницы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2011; 3 (58): 64–69.
- Шилова И. В., Горячева Л. Г., Харит С. М. и др. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок. *Детские инфекции*. 2017 16(4):49–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-49-51>
- Акимкин В. Г., Семененко Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017; 4 (95): 52–57. DOI: 10.31631/2073 3046 2017 16 4 52 57.
- Никитина Г. Ю., Орлова О. А., Семененко А. В. и др. Эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Санитарный врач*. 2023; 7: 439–447. DOI: 10.33920/med-08-2307-03
- Семененко Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012; 6 (67): 9–14.
- Власенко Н. В., Чанышев М. Д., Персидина А. В. и др. Распределение аллелей главного комплекса гистосовместимости в когортах пациентов с различным уровнем поствакцинальных антител против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(3):76–87. <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-76-87>
- Баженов А. И., Эльгорт Д. А., Фельдшерова А. А. и др. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2011; 5 (60): 49–53.
- Ткаченко Н. Е., Ясакоев Д. С., Фисенко А. П., Макарова С. Г. Актуальные проблемы вакцинации против гепатита В. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(5): 313–317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».
- Сафьянова Т. В., Орлов В. И., Лукьяненко Н. В. Длительность и напряженность поствакцинального иммунитета против вирусного гепатита В у населения Алтайского края. *Медицинский альманах* 2010;3(12):134–136.
- Marković-Denić L, Branković M, Maksimović N, et al. Occupational exposures to blood and body fluids among health care workers at university hospitals. *Srp Arh Celok Lek*. 2013 Nov-Dec;141(11-12):789–93. doi: 10.2298/sarh1312789m.
- Акимкин В. Г., Семененко Т. А., Никитина Г. Ю. и др. Эпидемиология гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях. Москва. 2013. с. 216
- Jahic R, Piljic D, Porobic-Jahic H, et al. Epidemiological Characteristics of the Accidental Exposures to Blood-Borne Pathogens Among Workers in the Hospital. *Med Arch*. 2018 Jun;72(3):187–191. doi: 10.5455/medarch.2018.72.187-191.

25. Кудрявцева Е. Н., Корабельникова М. И., Панасюк Я. В. и др. Федеральный «Регистр больных вирусными гепатитами» — универсальный инструмент многофакторного эпидемиологического анализа. *Эпидемиология инфекционных болезней. Актуальные вопросы.* 2023; 14(1): 22–30. DOI: 10.18565/epidem.2023.14.1.22-30
26. Антонова Н. А., Ерицян К. Ю. Систематический обзор эмпирических исследований факторов отказа от вакцинации. *Гигиена и санитария.* 2018; 97(7): 664–670. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-664-670>.
27. Сенкевич О. А., Плотоненко З. А., Молочный В. П., Каплиева О. В. Социально-демографический портрет семьи, отказывающейся от вакцинации детей, и причины отказов. *Инфекционные болезни.* 2021; 19(1): 124–130. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-124-130.
28. Всероссийский центр изучения общественного мнения. Отношение россиян к вакцинации: мониторинг. <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/teorii-zagovora-i-chto-lyudi-o-nikh-dumayut>. (дата обращения: 05.08.2024).
29. Мукозьева Р. А., Куличенко Т. В., Вильчанская Т. В. и др. Анализ привитости и своевременности вакцинации детей против инфекции из перечня национального календаря профилактических прививок в субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов Российской Федерации: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(4):282–291. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2284>
30. Van Damme P, Ward J. W., Shouval D., Zanetti A. Hepatitis B Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's vaccines*. 7th Edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
31. Семенов Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2011; 1 (56): 51–58.
32. Pattyn J., Hendrickx G., Vorsters A., van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021; 224 (12 Suppl 2): S343–S351. DOI: 10.1093/infdis/jiaa668.
33. Власенко Н. В., Чурилова Н. С., Лоскутова Т. А. и др. Оценка эпидемиологической значимости молекулярно-генетических факторов в отношении напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022; 99(2):149–159. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-246>.

References

1. WHO: Hepatitis B. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Accessed 05.08.2024)
2. Tu T, Douglas MW. Hepatitis B Virus Infection: From Diagnostics to Treatments. *Viruses.* 2020 Nov 30;12(12):1366. doi: 10.3390/v12121366.
3. Geng J, Bao H, Chen Y, et al. Nucleos(t)ide analogues for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review with network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Aug;18(8):823–834. doi: 10.1080/14787210.2020.1760843.
4. Chulanov V.P., Zueva A.P., Kostyushev D.S. et al. Hepatitis C has become curable. Is hepatitis B next? *Therapeutic archive.* 2017;89(11):4–13. (In Russ) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789114-13>.
5. Shulakova N.I. Results of mass immunization against hepatitis B. *Population health and environment.* 2016; 6 (279): 49–53. (In Russ)
6. Feldblyum I.V. Epidemiological surveillance of vaccine prevention. *Medial.* 2014, 3 (13): 37–55. (In Russ)
7. Kochetova E. O., Shamsheva O. V., Polesko I. V., et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Lechaschi Vrach.* 2023; 6 (26): 7–14. (In Russ). DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001
8. Semenenko T.A., Akimkin V.G. Seroepidemiology in the surveillance of vaccine-preventable diseases // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2018; 95 (2): 87–94. (In Russ). doi: 10.36233/0372-9311-2018-2-87-94
9. Organization and conduct of serological monitoring of the state of collective immunity to infections controlled by means of specific prevention (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, polio, hepatitis B): Guidelines. M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2011: 19 p. (In Russ.)
10. Briko N.I. Assessing the quality and effectiveness of immunoprophylaxis. *Attending doctor.* 2012; 10: 47–52. (In Russ.)
11. Kuzin S.N., Semenenko T.A., Klushkina V.V., et al. Herd Immunity to Hepatitis B in the Russian Federation in 2017–2019. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(2):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-29-37>
12. Asratyan A.A., Musina E.E., Novikova Yu.B., et al. Assessment of the intensity and duration of post-vaccination immunity against hepatitis B among medical personnel of a large narcological hospital. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2011; 3 (58):64–69 (In Russ.)
13. Shilova I.V., Goryacheva L.G., Kharit S.M., et al. Assessment of the long-term effectiveness of immunization against hepatitis B within the framework of the National Vaccination Calendar. *Children's infections.* 2017 16(4):49–51. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-49-51>
14. Akimkin V.G., Semenenko T.A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 4 (95): 52–57 (In Russ). DOI: 10.31631/2073 3046 2017 16 4 52 57.
15. Nikitina G.Yu., Orlova O.A., Semenenko A.V., et al. The effectiveness of vaccination of health workers against hepatitis B. *Sanitary doctor.* 2023; 7: 439–447. (In Russ.) DOI: 10.33920/med-08-2307-03
16. Semenenko T. A., Yarosh L. V., Bazhenov A. I., et al. Epidemiological assessment of the prevalence of “latent” forms and HBsAg mutants of the hepatitis B virus in hematological patients. *Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2012; 6 (67): 9–14. (In Russ.)
17. Vlasenko N.V., Chanyshv M.D., Peresadina A.V., et al. Distribution of major histocompatibility complex alleles in cohorts of patients with different levels of post-vaccination antibodies against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2024;23(3):76–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-76-87>
18. Bazhenov A.I., Elgort D.A., Feldsherova A.A., et al. Detection of antibodies to mutant forms of HBsAg in individuals immunized against hepatitis B with vaccines of different subtypes. *Epidemiology and Vaccinal prevention.* 2011; 5 (60): 49–53 (In Russ)
19. Tkachenko N.E., Yasakov D.S., Fisenko A.P., Makarova S.G. Current problems of vaccination against hepatitis B. *Russian Pediatric Journal.* 2020; 23(5): 313–317. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>
20. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 6, 2021 No. 1122n “On approval of the national calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for carrying out preventive vaccinations.” (In Russ).
21. Safyanova T.V., Orlov V.I., Lukyanenko N.V. Duration and intensity of post-vaccination immunity against viral hepatitis B in the population of the Altai Territory. *Med Almanac* 2010;3(12):134–136. (In Russ).
22. Marković-Denić L, Branković M, Maksimović N, et al. Occupational exposures to blood and body fluids among health care workers at university hospitals. *Srp Arh Celok Lek.* 2013 Nov-Dec;141(11-12):789–93. doi: 10.2298/sarh1312789m.
23. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Nikitina G.Yu., Godkov M.A., Skvortsov S.V. Epidemiology of hepatitis B and C in health care institutions. *Moscow.* 2013. p. 216
24. Jahic R, Piljic D, Porobic-Jahic H, et al. Epidemiological Characteristics of the Accidental Exposures to Blood-Borne Pathogens Among Workers in the Hospital. *Med Arch.* 2018 Jun;72(3):187–191. doi: 10.5455/medarh.2018.72.187-191.
25. Kudryavtseva E.N., Korabelnikova M.I., Panasyuk Y.V., et al. Federal «Register of Patients with Viral Hepatitis» – a universal tool for multifactorial epidemiological analysis. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2023; 14(1): 22–30. (In Russ.). 01:10.18565/epidem.2023.14.1.22-30
26. Antonova N.A., Yeritsyan K.Yu. A systematic review of empirical studies on factors of vaccine refusal. *Hygiene and sanitation.* 2018; 97(7): 664–670. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-664-670>.
27. Senkevich O.A., Plotonenko Z.A., Molochny V.P., Kaplieva O.V. Socio-demographic portrait of a family refusing to vaccinate their children and the reasons for refusal. *Infectious diseases.* 2021; 19(1): 124–130. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-124-130.
28. All-Russian Center for the Study of Public Opinion. Attitude of Russians towards vaccination: monitoring. <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/teorii-zagovora-i-chto-lyudi-o-nikh-dumayut>. (Accessed 05.08.2024). (In Russ.).
29. Mukozheva R.A., Kulichenko T.V., Vilchanskaya T.V., et al. Analysis of Vaccination of Children and Its Timing Against Infections from the National Immunization Schedule in the Volga and Far Eastern Federal Districts of Russian Federation: Cross-Sectional Study. *Current Pediatrics.* 2021;20(4):282–291.. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2284>
30. Van Damme P, Ward J. W., Shouval D., Zanetti A. Hepatitis B Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's vaccines*. 7th Edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
31. Semenenko T.A. Immune response to hepatitis B vaccination in immunocompromised individuals. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2011; 1 (56): 51–58 (In Russ).
32. Pattyn J., Hendrickx G., Vorsters A., van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021; 224 (12 Suppl 2): S343–S351. DOI: 10.1093/infdis/jiaa668.
33. Vlasenko N.V., Churilova N.S., Loskutova T.A., et al. Evaluation of the epidemiological significance of molecular genetic factors in relation to the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2022; 99 (2): 149–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-246>.

Об авторах

- **Дмитрий Владимирович Соловьев** – к. м. н., заведующий противоэпидемическим отделением ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве». dv_soloviev@list.ru. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2133-3475>.
- **Марина Игоревна Корабельникова** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов, ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. korabelnikova@cmd.su. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2575-8569>.
- **Елена Николаевна Кудрявцева** – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. kudravytseva@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7325-8577>.
- **Наталья Викторовна Власенко** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. vlasenko@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>.
- **Ярина Васильевна Панасюк** – врач-эпидемиолог лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. panasyuk@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9335-4953>.
- **Зинаида Сергеевна Родионова** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0401-279X>.
- **Виталина Владимировна Клушкина** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. klushkina@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-8204>.
- **Дмитрий Васильевич Дубоделов** – к. м. н., с. н. с. лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. dubodelov@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>.
- **Виктор Михайлович Глиненко** – д. м. н., заместитель главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве», Москва, Россия. v7986453@yandex.ru. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5018-2648>.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. semenenko@gamaleya.org. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Станислав Николаевич Кузин** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. drkuzin@list.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>.
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. akimkin@pcr.ms. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Поступила: 27.08.2024. Принята к печати: 01.10.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Dmitry V. Solov'yov** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Anti-epidemic department of the Federal Budget Health Care Institution «Hygiene and Epidemiology Center the city of Moscow», Moscow, Russia. dv_soloviev@list.ru. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2133-3475>.
- **Marina I. Korabel'nikova** – Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. korabelnikova@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2575-8569>.
- **Elena N. Kudryavtseva** – Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. kudryavtseva@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7325-8577>.
- **Natalia V. Vlasenko** – Researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. vlasenko@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>.
- **Yarina V. Panasyuk** – Epidemiologist, Laboratory of Viral Hepatitis, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. epidbsmp@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9335-4953>.
- **Zinaida S. Rodionova** – Consultant, Organizational and Methodological Department, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. rodionova.z@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0401-279X>.
- **Vitalina V. Klushkina** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. klushkina@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-8204>.
- **Dmitry V. Dubodelov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. dubodelov@cmd.su. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>.
- **Viktor M. Glinenko** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician of the Federal Budget Health Care Institution «Hygiene and Epidemiology Center the city of Moscow», Moscow, Russia. v7986453@yandex.ru. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5018-2648>.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Epidemiology Department, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. semenenko@gamaleya.org. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Stanislav N. Kuzin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Laboratory of Viral Hepatitis, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. drkuzin@list.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia. akimkin@pcr.ms. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Received: 27.08.2024. Accepted: 01.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-33-41>

Эпидемиологические проявления гнойного бактериального менингита в Российской Федерации

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

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Несмотря на то, что менингит во многих случаях можно предотвратить, каждый год он является причиной сотен тысяч смертей во всем мире. За последние три десятилетия был достигнут значительный прогресс в снижении смертности от менингита. Снижение количества случаев менингококкового, пневмококкового и менингита, вызванного гемофильной палочкой типа b, происходит благодаря внедрению вакцинации в национальные программы иммунизации разных стран мира.

Цель. Определить эпидемиологические проявления гноерного бактериального менингита (ГБМ) в Российской Федерации в 2023 г. **Материалы и методы.** На базе Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами налажена углубленная персонализированная система учета случаев ГБМ. С 2010 г. в систему мониторингирования включены все территории РФ. В 2023 г. в Референс-центр поступила информация о 1837 случаях ГБМ. В работе использован описательно-оценочный эпидемиологический метод: ретроспективный анализ. **Результаты и обсуждение.** Заболеваемость ГБМ в РФ за четырнадцатилетний период наблюдения имеет тенденцию к снижению. Причиной 85% случаев ГБМ в РФ являются менингококк, пневмококк и гемофильная палочка, при этом инфекции, которые они вызывают, являются потенциально вакциноуправляемыми. Лидирующую позицию в этиологии ГБМ в РФ продолжает занимать менингококк, вызывая 50% от всех лабораторно-подтвержденных случаев. Несмотря на небольшое снижение заболеваемости менингококковой инфекцией в 2023 г., отмечен ее рост на 39% среди детей до 5 лет – в возрастной группе риска. В серогрупповой структуре менингококка впервые за изучаемый период выявлено преобладание менингококка серогруппы W. В 2023 г. отмечена самая высокая летальность от менингококковой инфекции – 21%. Заболеваемость пневмококковым менингитом в возрастной группе риска (дети до 5 лет) возросла в 2023 г. до 28%, а группами риска по летальности определены категории взрослых лиц. Заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, среди детей до 5 лет снизилась на 44%, и все случаи летального исхода, за исключением одного, отмечены именно в этой возрастной группе. **Заключение.** Анализ эпидемиологического проявления гноерного бактериального менингита в Российской Федерации в 2023 г. позволяет отслеживать этиологию ГБМ, возрастные группы и территории риска, что может послужить основой формирования тактики борьбы с заболеванием с приоритетом использования вакцинных препаратов.

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

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Давыденко М. А., Чурилова Н. С., Королева И. С. Эпидемиологические проявления гноерного бактериального менингита в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):33-41. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-33-41>

Epidemiological Manifestations of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation

MA Davydenko**, NS Churilova, IS Koroleva

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

Abstract

Relevance. Although meningitis is largely preventable, it still causes hundreds of thousands of deaths worldwide each year. Significant progress has been made in reducing meningitis mortality over the past three decades. The incidence of meningococcal, pneumococcal, and Haemophilus influenzae type b meningitis has declined due to the introduction of vaccination into national immunization programs in countries around the world. **Aim.** To determine the epidemiological manifestations of purulent bacterial meningitis (GBM) in the Russian Federation (RF) in 2023. **Materials and methods.** An in-depth personalized system for recording

* Для переписки: Давыденко Мария Александровна, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гноерных бактериальных менингитов, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7 (916) 363-82-48, korolevamarina389@gmail.com. ©Давыденко М. А. и др.

** For correspondence: Davydenko Maria A., Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (916) 363-82-48, korolevamarina389@gmail.com. ©Davydenko MA, et al.

purulent bacterial meningitis cases has been established at the Russian Reference Center for Bacterial Meningitis Monitoring. Since 2010, all territories of the Russian Federation have been included in the monitoring system. In 2023, the Reference Center received information on 1,837 cases of purulent bacterial meningitis. The paper uses a descriptive and evaluative epidemiological method: retrospective analysis. **Results and discussion.** The incidence of GBM in the Russian Federation over a fourteen-year observation period has a downward trend. Meningococcus, pneumococcus and *Haemophilus influenzae* are the causes of 85% of GBM cases in the Russian Federation, while the infections they cause are potentially vaccine-preventable. Meningococcus continues to occupy a leading position in the etiology of GBM in the Russian Federation, causing 50% of all laboratory-confirmed cases. Despite a slight decrease in the incidence of meningococcal infection in 2023, its increase in the age group at risk, children under 5 years of age, by 39% was noted. In the serogroup characteristics of meningococcus, for the first time in the studied period, the predominance of meningococcus serogroup W was revealed. In 2023, the highest mortality rate from meningococcal infection was noted – 21%. The incidence rate of pneumococcal meningitis in the age group at risk, children under 5 years old, increased to 28% in 2023, and categories of adults are defined as risk groups for mortality. The incidence of meningitis caused by *Haemophilus influenzae* among children under 5 years old decreased by 44%, and all cases of death, with the exception of one, were noted in this age group. **Conclusion.** The data obtained make it possible to track the etiology of GBM, age groups and risk areas, which can serve as a basis for developing tactics to combat the disease with priority use of vaccines.

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

No conflict of interest to declare.

For citation: Davydenko MA, Churilova NS, Koroleva IS. Epidemiological Manifestations of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):33-41 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-33-41>

Введение

Менингит – это заболевание, которое проявляется в виде воспаления мозговых оболочек, которые покрывают головной и спинной мозг [1]. Помимо смертности, менингит может привести к долгосрочным последствиям, таким как когнитивные нарушения, потеря слуха, двигательная слабость или паралич, нарушение координации и эпилепсия [2,3]. Причинами острого менингита могут являться осложнения, возникающие после бактериальных и вирусных инфекций. Вирусный менингит, по сравнению с бактериальным, встречается чаще, характеризуется более низким числом летальных исходов и осложнений [4]. При бактериальном менингите требуется незамедлительное лечение, и нередко случаи неблагоприятного прогноза [5,6].

Несмотря на то, что менингит во многих случаях можно предотвратить, каждый год он является причиной сотен тысяч смертей во всем мире. ВОЗ в 2020 г. приняла Глобальную программу «Победить менингит к 2030 году» (<https://www.who.int/initiatives/defeating-meningitis-by-2030>). Оценка тенденций глобального бремени менингита может помочь отслеживать прогресс и выявлять пробелы в достижении поставленной в программе цели [7].

Основными возбудителями гнойных бактериальных менингитов (ГБМ) являются *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*. Снижение количества случаев менингококкового, пневмококкового менингита, а также вызванного гемофильной палочкой типа b, происходит благодаря внедрению вакцинации в национальные программы иммунизации разных стран мира. На сегодняшний день 53 страны используют менингококковые конъюгированные вакцины в рамках плановой иммунизации, в том

числе 27 стран применяют четырехкомпонентную менингококковую вакцину (ACWY) и 9 стран – В-менингококковую вакцину [7].

За последние три десятилетия был достигнут значительный прогресс в снижении смертности от менингита. В 2019 г. во всем мире было зарегистрировано около 2,51 млн случаев заболевания менингитом и 236 000 смертей. Наибольшее бремя приходилось на детей до 5 лет – в 2019 г. среди них зафиксировано 1,28 млн случаев заболевания и 112 000 смертей. Стандартизированные по возрасту показатели смертности снизились с 7,5 на 100 тыс. населения в 1990 г. до 3,3 на 100 тыс. населения в 2019 г. Самая высокая летальность при менингите во всех возрастах в 2019 г. была связана с пневмококком (*S. pneumoniae*) (18,1%), за которым следуют менингококк (*N. meningitidis*) (13,6%) и клебсиелла (*K. pneumoniae*) (12,2%). С 1990 г. по 2019 г. наибольшее снижение числа смертей среди детей до 5 лет отмечено при менингитах, обусловленных гемофильной палочкой (*H. influenzae*) (76,5%), менингококком (*N. meningitidis*) (72,3%) и вирусами (58,2%) [7].

Вакцинопрофилактика направлена на предотвращение заболеваемости и летальных исходов, связанных с менингитом, за счет расширения масштабов иммунизации и улучшения доступа к медицинским услугам. Дальнейшее снижение глобального бремени менингита возможно за счет роста охвата прививками, недорогих многовалентных вакцин, совершенствования диагностики и своевременного назначения лечения [7].

В Российской Федерации на основании циклической смены эпидемического и межэпидемического периодов заболеваемости менингококковой инфекцией и окончания 30-летнего

периода эпидемиологического благополучия, к 2020 г. прогнозировалось начало очередного подъема заболеваемости. Действительно, рост заболеваемости отмечен в 2017–2019 гг. Однако в 2020–2021 гг. она резко снизилась, составив 0,26–0,21 на 100 тыс. населения, что, по всей вероятности, связано с мероприятиями, направленными на борьбу с COVID-19. После отмены ограничительных мер в 2021 г., уже в 2022 г. заболеваемость менингококковой инфекцией увеличилась в 2 раза, составив 0,44 на 100 тыс. населения. Кроме того, резкое снижение случаев ГБМ, вызванных пневмококком и гемофильной палочкой, в 2020–2021 гг. также сменилось в 2022 г. ростом заболеваемости пневмококковым менингитом, однако заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, осталась на прежнем уровне [8].

Как изменилась заболеваемость ГБМ в РФ в настоящее время? Для ответа на этот вопрос была поставлена **цель настоящего исследования** – определить эпидемиологические проявления ГБМ в РФ в 2023 г.

Материалы и методы

В Российской Федерации на базе Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора с 2002 г. организована работа углубленной персонифицированной системы учета случаев ГБМ, включающих генерализованную форму менингококковой инфекции (ГФМИ) и гнойный бактериальный менингит не менингококковой и неясной этиологии (ГБМНМИНЭ). Система мониторинга регламентирована информационным письмом Роспотребнадзора №01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами» (новая редакция: информационное письмо Роспотребнадзора №02/12355-2022-27 от 10.06.2022 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации») и основана на данных отчетных форм 1 (ГФМИ) и 2 (ГБМНМИНЭ), ежегодно пересылаемых в РЦБМ из Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации (РФ) и Федеральных бюджетных учреждений здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в субъектах РФ». Данные уточнены и дополнены результатами осуществляемой в РЦБМ работы по тестированию и ретестированию биоматериала от больных ГФМИ и ГБМНМИНЭ из регионов РФ. С 2010 г. в систему мониторинга включены все территории РФ. В 2023 г. в РЦБМ поступила информация о 1837 случаях ГБМ, в том числе 636 – ГФМИ, 1201 – ГБМНМИНЭ. В работе использован описательно-оценочный эпидемиологический метод – ретроспективный анализ.

Результаты

Гнойный бактериальный менингит Заболеваемость ГБМ

Заболеваемость ГБМ в РФ за четырнадцатилетний период наблюдения (2010–2023 гг.) имеет тенденцию к снижению. После отмены мероприятий, направленных на борьбу с COVID-19, в 2022 г. заболеваемость ГБМ увеличилась на 72% по сравнению с предыдущим годом, при этом заболеваемость ГФМИ возросла в 2 раза. В 2023 г. рост заболеваемости ГБМ и ГБМНМИНЭ продолжился, увеличившись на 14% (1,25 на 100 тыс. населения, по сравнению с 1,1 на 100 тыс. населения в 2022 г.), и 26% (0,82 на 100 тыс. населения, по сравнению с 0,65 на 100 тыс. населения в 2022 г.), соответственно. Вместе с тем роста заболеваемости ГФМИ в 2023 г. не отмечено, а наоборот, установлено снижение на 2% (0,44 на 100 тыс. населения в 2022 г. и 0,43 на 100 тыс. населения в 2023 г.) (рис. 1).

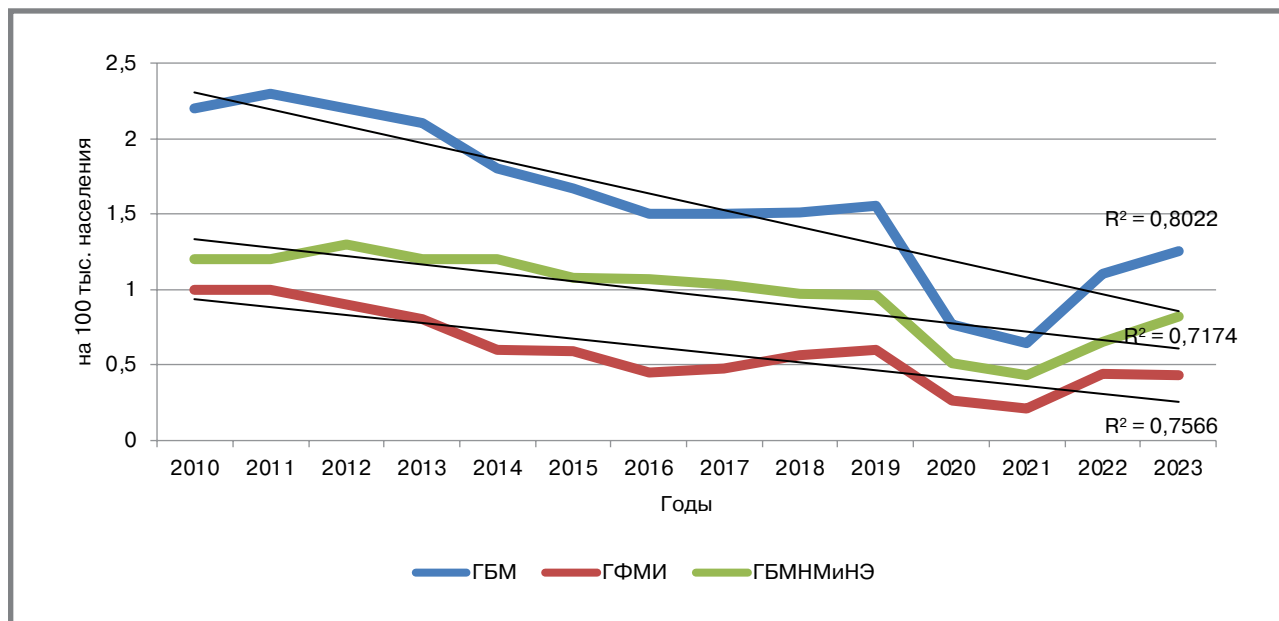
Возбудители ГБМ

Основными возбудителями ГБМ являются три микроорганизма – менингококк, пневмококк и гемофильная палочка, занимающие в этиологии бактериальных менингитов около 85%. В 2023 г. из 1837 случаев ГБМ лабораторное подтверждение получили 1128, половину из них вызвал менингококк – 566 случаев (50%), далее по частоте выделения следовал пневмококк – 337 случаев (30%), гемофильная палочка – 40 случаев (4%). На долю прочих микроорганизмов пришлось 16% (185 случаев).

Этиология ГБМ по федеральным округам (ФО) РФ имела некоторые отличия. Так, в шести ФО РФ (Дальневосточный, Центральный, Северо-Западный, Приволжский, Уральский и Северо-Кавказский) преобладала доля случаев, вызванных *Neisseria meningitidis* (67%, 62%, 47%, 46%, 40%, 31% соответственно), а в Сибирском и Южном – вызванных *Streptococcus pneumoniae* (по 41%).

Результативность лабораторной диагностики ГБМ

Лабораторное подтверждение диагноза является наиважнейшим эпидемиологическим параметром мониторинга заболеваемости ГБМ. В соответствии с положениями Приказа №375 от 23.12.1998 г. «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов», а также с положениями МУК 4.2.1887-04 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» бактериологическому исследованию должны подвергаться спинномозговая жидкость и кровь каждого пациента с диагнозом ГФМИ и ГБМ для лабораторного подтверждения диагноза, для назначения адекватного лечения и изучения биологических свойств штаммов, выделенных от больных. Поскольку менингококк, пневмококк, гемофильная палочка и др. возбудители

Рисунок 1. Динамика заболеваемости ГБМ, ГФМИ и ГБМНМиНЭ в РФ в 2010–2023 гг. (0/0000)**Figure 1. Dynamics of incidence of purulent bacterial meningitis (ГБМ), generalized form of meningococcal infection (ГФМИ), purulent bacterial meningitis of non-meningococcal and unknown etiology (ГБМНМиНЭ) in the Russian Federation in 2010–2023 (0/0000)**

могут быть компонентом нормальной носоглоточной флоры, то их изоляция из носоглотки не является подтверждением клинического диагноза инвазивного заболевания.

Сведения о результативности лабораторных исследований в 2023 г. показали, что лабораторно подтвержден 61% случаев ГБМ (1128 из 1837 случаев заболеваний лабораторно расшифровано), в том числе ГФМИ – 89% (из 636 случаев подтверждено 566), ГБМ не менингококковой этиологии – 47% (из 1201 случая подтверждено 562). Важно подчеркнуть, что в 2010 г. лабораторно подтверждены 37%, 43% и 33% случаев соответственно, таким образом, в 2010–2023 гг. отмечено повышение результативности лабораторного подтверждения диагноза «ГБМ».

Детальный анализ данных о лабораторном подтверждении диагноза «ГБМ» в различных ФО РФ указал на их значительное различие с колебаниями от 46% (Дальневосточный ФО) до 72% (Центральный ФО).

Генерализованная форма менингококковой инфекции Заболеваемость по ФО и возрастным группам

Наибольший вклад в заболеваемость ГФМИ в 2023 г. внес Центральный ФО (0,72 на 100 тыс. населения), однако отмечено снижение заболеваемости, по сравнению с 2022 г., на 33% с одновременным повышением во всех остальных ФО РФ.

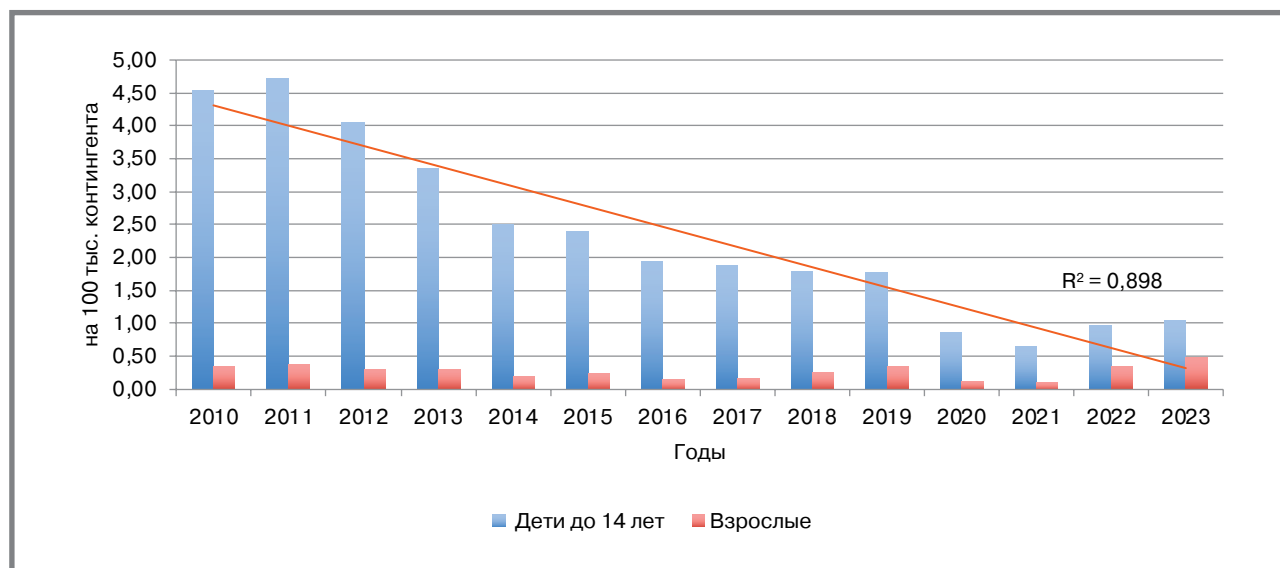
Менингококковая инфекция поражает лиц всех возрастных групп, однако детское население заболевает в несколько раз чаще, чем взрослое. Показатель заболеваемости детей до 14 лет включительно в 2023 г. составил 1,05 на 100 тыс.

контингента, что в 2 раза больше, чем среди взрослых, – 0,47 на 100 тыс. контингента. Заболеваемость детей и взрослых увеличилась, по сравнению с предыдущим годом, на 5% и 42% (0,96 и 0,33 на 100 тыс. контингента в 2022 г.) соответственно. Заболеваемость детей за последние 14 лет имеет тенденцию к снижению (рис. 2).

К группе большего риска относят детей в возрасте 0–4 года, показатель заболеваемости в которой повысился, по сравнению с предыдущим годом, на 39% (в 2023 г. – 2,88 на 100 тыс. контингента, по сравнению с 2,07 на 100 тыс. контингента в 2022 г.). Вместе с тем заболеваемость в этой возрастной группе в 2010–2023 гг. имела тенденцию к снижению и к концу рассматриваемого периода сократилась в 3 раза. Среди подростков и взрослых наибольший показатель заболеваемости отмечен в возрастной группе 15–19 лет (0,63 на 100 тыс. контингента) и 20–24 года (0,74 на 100 тыс. контингента), притом, что произошло снижение заболеваемости в этих возрастных группах на 38% и 40% соответственно.

Серогрупповая характеристика штаммов *Neisseria meningitidis*

В 2023 г. в РФ из 636 случаев ГФМИ 566 подтверждены лабораторно (89%). В серогрупповой характеристике инвазивных штаммов впервые за изучаемый период выявлено преобладание *Neisseria meningitidis* серогруппы W – 142 случая (25%), далее по частоте выделения следовали штаммы серогруппы A и B (по 91 случаю; по 16%), далее серогруппы C – 36 случаев (7%). Менингококк серогруппы Y выделен в 7 случаях ГФМИ, Y/W – в 6 случаях. В 34% случаев ГФМИ

Рисунок 2. Заболеваемость ГФМИ детей и взрослых в РФ в 2010–2023 гг. (0/0000)**Figure 2. Incidence of generalized form of meningococcal infection in children and adults in the Russian Federation, 2010–2023 (0/0000)**

серогруппа менингококка не была определена (193 случая). Отмечены некоторые различия в серогрупповом пейзаже циркулирующих инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* в зависимости от ФО РФ. Так, в Центральном, Уральском и Северо-Западном ФО преобладали штаммы менингококка серогруппы W, а в остальных ФО – серогруппа B.

Серогрупповой пейзаж *Neisseria meningitidis* различался в возрастных группах: у заболевших детей группы риска (0–4 года), а также у взрослых 65 лет и старше среди штаммов менингококка с установленной серогруппой преобладала серогруппа B, среди лиц в возрастных группах от 15 лет и старше – серогруппа

W, за исключением группы лиц 20–24 лет, в которой наибольшая доля пришлась на серогруппу A (рис. 3).

Летальность

В 2023 г. в РФ показатель летальности при ГФМИ повысился, по сравнению с 2019–2022 гг., и достиг одного из самых высоких показателей за четырнадцатилетний период – 21% (135 летальных случаев) (рис. 4).

Самая высокая летальность при ГФМИ отмечена в Приволжском ФО – 28 случаев (27%), Уральском ФО – 10 случаев (25%) и Сибирском ФО – 12 случаев (24%). В возрастном аспекте наибольшая

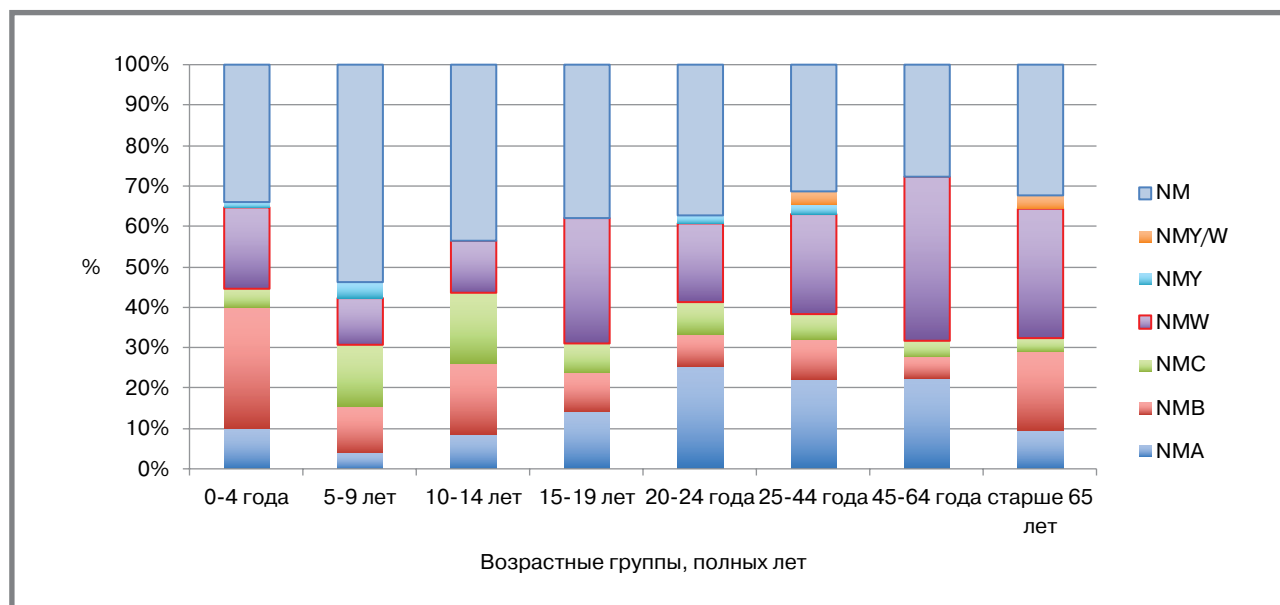
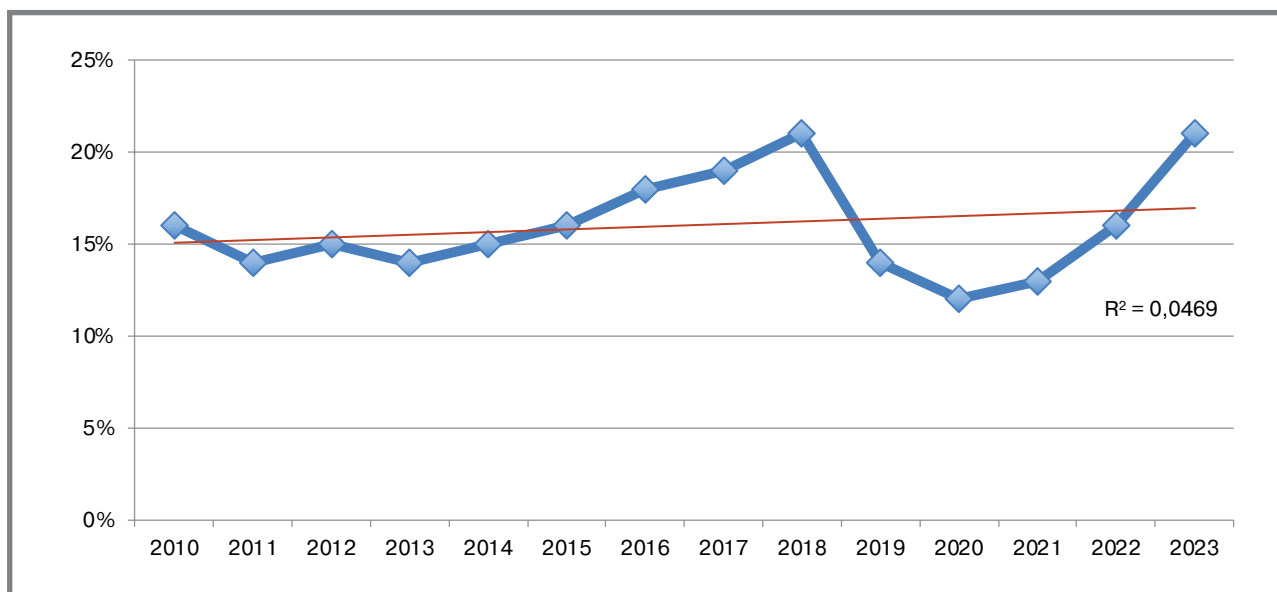
Рисунок 3. Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных в разных возрастных группах в РФ в 2023 г.**Figure 3. Serogroup characteristics of meningococcal strains isolated in different age groups in the Russian Federation in 2023**

Рисунок 4. Динамика показателя летальности при ГФМИ в РФ в 2010–2023 гг.**Figure 4. Dynamics of the mortality rate for generalized form of meningococcal infection in the Russian Federation in 2010–2023**

доля летальных случаев выявлена среди лиц 45–64 года – 28 летальных исходов (34%), 65 лет и старше – 10 летальных исходов (31%), а также в группе детей 10–14 лет – 8 летальных исходов (28%). В возрастной группе риска (0–4 года) показатель летальности составил 18%.

Частота летальности различалась в зависимости от серогруппы менингококка. Наибольший показатель летальности отмечен при ГФМИ, вызванной штаммами менингококка серогруппы С (36%). Летальность при А-ГФМИ составила 15%, при В-ГФМИ – 31%, W-ГФМИ – 29%.

Пневмококковый менингит

Заболеваемость

Заболеваемость пневмококковым менингитом (ПМ) в 2023 г. возросла на 40%, по сравнению

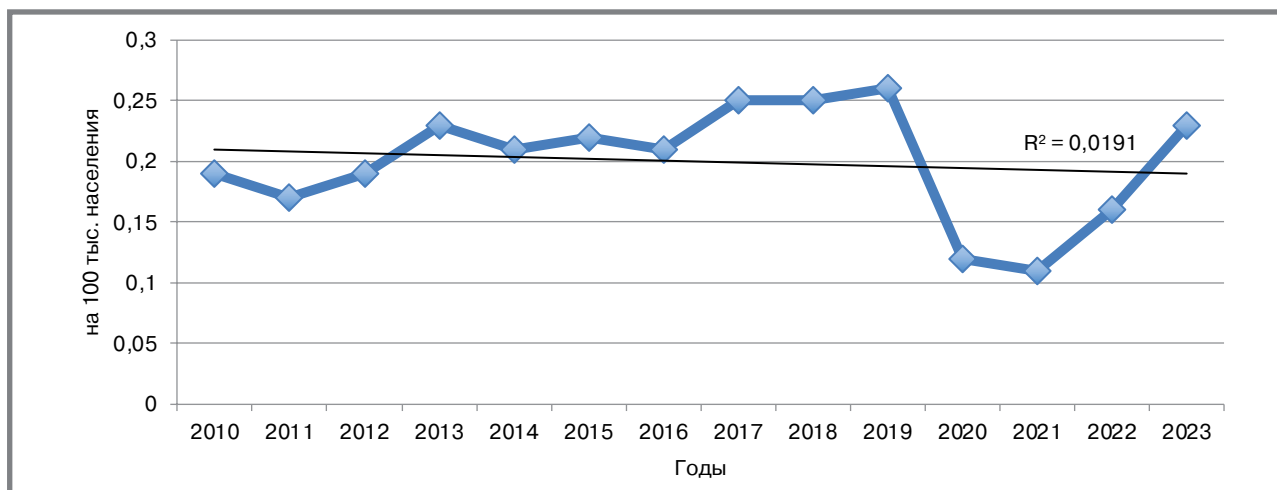
с 2022 г. (0,16 на 100 тыс. населения), и составила 0,23 на 100 тыс. населения (337 случаев) (рис. 5).

Заболеваемость по ФО и возрастным группам

Самая высокая заболеваемость ПМ в 2023 г. отмечена в Северо-Западном ФО (0,32 на 100 тыс. населения). Группой риска по заболеваемости ПМ являются дети до 5 лет. Заболеваемость в этой категории лиц в 2023 г. составила 0,46 на 100 тыс. контингента (33 случая), что выше на 28%, чем в предыдущем году.

Летальность

Летальность при ПМ, как правило, выше, чем при ГФМИ. Этот факт не стал исключением, и в 2023 г. – летальность зафиксирована на уровне 28% (94 случая). Наибольший вклад в летальность

Рисунок 5. Заболеваемость ПМ в РФ в 2010–2023 гг. (линией обозначена линия тренда) (0/0000)**Figure 5. Incidence of pneumococcal meningitis in the Russian Federation in 2010–2023 (the line indicates the trend line) (0/0000)**

ПМ в 2023 г. внесли: Северо-Западный (40%), Центральный (33%) и Приволжский (30%) федеральные округа.

Самая высокая летальность в 2023 г. отмечена в возрастных группах: 25–44 года – 36%, 45–64 года – 34% и 65 лет и старше – 36%, в возрастной группе риска (дети 0–4 года) – 12%.

Менингит, вызванный гемофильной палочкой Заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой

Заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой (ГМ), в 2023 г. снизилась на 25%, по сравнению с предыдущим годом, и составила 0,03 на 100 тыс. населения (40 случаев). Достоверной, статистически значимой тенденции к снижению заболеваемости ГМ в 2010–2023 гг. не прослеживается (рис. 6).

Заболеваемость по ФО и возрастным группам

Наиболее высокая заболеваемость ГМ в 2023 г. отмечена в Северо-Кавказском ФО (0,07 на 100 тыс. населения).

Подавляющее большинство случаев ГМ приходилось на детей возрастной группы 0–4 года – 0,35 на 100 тыс. контингента (25 случаев). Среди лиц старше 15 лет выявлено 8 случаев заболевания ГМ.

Летальность

Семь случаев ГМ закончились летальным исходом, таким образом, показатель летальности составил 18% – это самый высокий показатель за четырнадцатилетний период. Три летальных случая зарегистрированы в Сибирском ФО, два – в Центральном ФО и по одному – в Уральском ФО и Южном ФО. Шесть случаев ГМ закончились летальным исходом у детей до 5 лет, один – у заболевшего 63 лет.

Заключение

Заболеваемость ГБМ в РФ за четырнадцатилетний период наблюдения имеет тенденцию к снижению. В 2023 г., по сравнению с 2022 г., отмечено повышение заболеваемости ГБМ и ГБМНМИНЭ на 14% и 26% соответственно, в то время как в заболеваемости ГФМИ зафиксировано снижение на 2%.

На сегодняшний день этиологический агент ГБМ в РФ удается установить в 61% случаев, что практически в 2 раза выше по сравнению с 2010 г., годом начала работы по взаимодействию Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами и Управлений Роспотребнадзора в субъектах РФ. Что касается ГФМИ, менингококк или его ДНК обнаруживают у 89% больных ГФМИ, то есть практически все случаи удается подтвердить лабораторно. Определение этиологии ГБМ чрезвычайно важно для выявления эпидемиологических особенностей заболевания, возрастных групп и территорий риска с конечной целью формирования тактики вакцинопрофилактики, учитывая, что 85% случаев ГБМ, вызванных менингококком, пневмококком и гемофильной палочкой, можно предотвратить с помощью вакцин.

Лидирующую позицию в этиологии ГБМ в РФ продолжает занимать менингококк, вызывая 50% от числа всех лабораторно-подтвержденных случаев. Несмотря на небольшое снижение заболеваемости ГФМИ, отмечен ее рост в возрастной группе риска (дети до 5 лет) на 39%. Одновременно с этим заболеваемость подростков и молодых взрослых снизилась на 38% и 40% соответственно. В серогрупповой характеристике менингококка в 2023 г., впервые за четырнадцатилетний период наблюдения, выявлено преобладание менингококка серогруппы W.

В 2023 г. отмечена самая высокая летальность от ГФМИ – 21%. Ранее аналогичная

Рисунок 6. Заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, в РФ в 2010–2023 гг. (0/0000)
Figure 6. Incidence of meningitis caused by *Haemophilus influenzae* in the Russian Federation in 2010–2023 (0/0000)

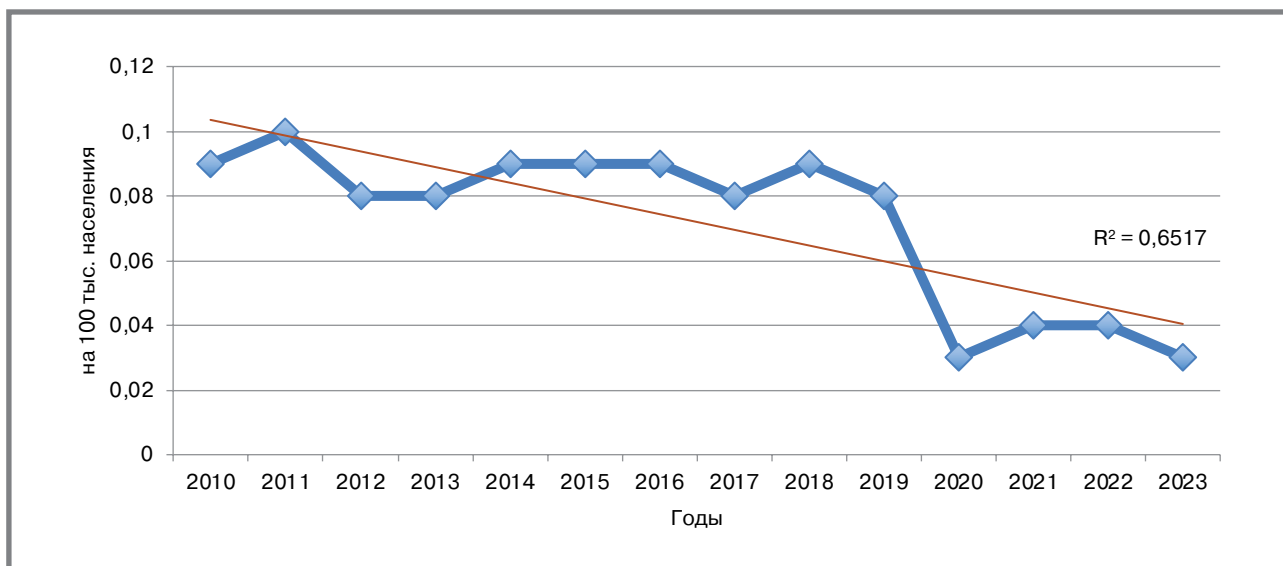


Таблица. Эпидемиологические проявления ГБМ, вызванные основными возбудителями, в 2023 г.
Table. Epidemiological manifestations of purulent bacterial meningitis caused by the main pathogens in 2023

Показатели Indicators	ГФМИ Generalized form of meningococcal infection	ПМ Pneumococcal meningitis	ГМ Haemophilus influenzae meningitis
Количество случаев/ Number of cases	636	337	40
Показатель заболеваемости Morbidity rate	0,43 на 100 тыс. населения 0,43 per 100 thousand population	0,23 на 100 тыс. населения 0,23 per 100 thousand population	0,03 на 100 тыс. населения 0,03 per 100 thousand population
Самые высокие показатели заболеваемости, ФО Highest incidence rates, federal districts	Центральный ФО – 0,72 на 100 тыс. населения Central Federal District – 0.72 per 100 thousand population	Северо-Западный ФО 0,32 на 100 тыс. населения Northwestern Federal District 0.32 per 100 thousand population	Северо-Кавказский ФО 0,07 на 100 тыс. населения North Caucasian Federal District 0.07 per 100 thousand population
Заболеваемость детей до 5 лет Morbidity in children under 5 years of age	2,88 на 100 тыс. контингента 2,88 per 100 thousand contingent	0,46 на 100 тыс. контингента 0,46 per 100 thousand contingent	0,35 на 100 тыс. контингента 0,35 per 100 thousand contingent
Количество летальных случаев Number of fatal cases	135	94	7
Показатель летальности/ Case fatality rate	21%	28%	18%
Самые высокие показатели летальности, ФО Highest fatality rates, federal districts	Приволжский ФО – 27% Уральский ФО – 25% Сибирский ФО – 24% / Volga Federal District – 27% Ural Federal District – 25% Siberian Federal District – 24%	Северо-Западный ФО – 40% Центральный ФО – 33% Приволжский ФО – 30% Северо-Западный ФО – 40% Центральный ФО – 33% Приволжский ФО – 30%	3 случая в Сибирском ФО 3 cases in the Siberian Federal District
Самые высокие показатели летальности, возрастные группы Highest fatality rates, age groups	65 лет и старше – 31% 45–64 года – 34% 10–14 лет – 28% 65 years and older – 31% 45–64 years – 34% 10–14 years – 28%	25–44 года – 36% 65 лет и старше – 36% 45–64 года – 34% 25–44 years – 36% 65 years and older – 36% 45–64 years – 34%	6 случаев у детей до 5 лет 6 cases in children under 5 years of age

ситуация фиксировалась в 2018 г., когда также был отмечен рост заболеваемости, вызванной W-менингококком, который обуславливает самую высокую летальность. Возрастными группами наибольшего риска летального исхода являются возрастные группы 45–64 года, от 65 лет и старше.

Резкое снижение в 2020–2021 гг. заболеваемости ГБМ, вызванной пневмококком и гемофильной палочкой, сменилось ростом заболеваемости ПМ на 40%, в то же время заболеваемость ГМ, наоборот, снизилась на 25%. Заболеваемость ПМ в группе риска (дети до 5 лет), выросла в 2023 г. на 28%, а группами риска по летальности определены категории взрослых лиц. Заболеваемость ГМ детей до 5 лет, наоборот, снизилась в 2023 г. на 44%, и все случаи летального исхода,

за исключением одного, отмечены в этой возрастной группе.

Ключевые эпидемиологические проявления ГБМ, вызванных основными возбудителями, отражены в таблице.

Полученные данные позволяют отслеживать этиологию ГБМ, возрастные группы и территории риска, что может послужить основой формирования тактики борьбы с заболеванием с приоритетом использования актуальных вакцинных препаратов. Продолжение мониторинга за заболеваемостью ГБМ и свойствами возбудителя является чрезвычайно важной задачей для своевременной оптимизации мер вакцинопрофилактики, учитывая, что вакцинация признана наиболее эффективной мерой борьбы с менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекциями.

Литература

1. van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16074.
2. Zunt JR, Kassebaum NJ, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:1061–82.
3. Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:317–28.
4. Hudson JA, Broad J, Martin NG, et al. Outcomes beyond hospital discharge in infants and children with viral meningitis: a systematic review. *Rev Med Virol* 2020;30:e2083.

5. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96:314–22.
6. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis // *Curr Opin Neurol*. 2021;34:386–95.
7. Wunrow, HY, Bender, RG, Vongpradith, A, et al. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2023;22(8): 685–711.
8. Королева, М. А., Грицай, М. И., Чурилова, Н. С., Королева, И. С.. Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(4):67–74.

References

1. van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16074. doi:10.1038/nrdp.2016.74
2. Zunt JR, Kassebaum NJ, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:1061–82. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30387-9
3. Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:317–28. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70048-7
4. Hudson JA, Broad J, Martin NG, et al. Outcomes beyond hospital discharge in infants and children with viral meningitis: a systematic review. *Rev Med Virol* 2020; 30:e2083. doi: 10.1002/rmv.2083
5. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96:314–22.
6. Wall EC, Chan JM, Gil E, et al. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol* 2021;34:386–95. doi: 10.1097/WCO.0000000000000934
7. Wunrow, HY, Bender, RG, Vongpradith, A, et al. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2023;22(8), 685–711. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00195-3
8. Koroleva MA, Gritsai MI, Churilova NS, Koroleva IS. Epidemiological features of purulent bacterial meningitis in the Russian Federation at the present stage. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2023;22(4),67–74 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74

Об авторах

- **Мария Александровна Давыденко** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, Центральный ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. korolevamarina389@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2714-1191>
- **Надежда Сергеевна Чурилова** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. n27101996@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5344-5829>.
- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. irina-korol@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0578-146X>.

Поступила: 09.08.2024. Принята к печати: 27.09.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria A. Davydenko** – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. korolevamarina389@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2714-1191>.
- **Nadezhda S. Churilova** – Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. n27101996@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5344-5829>.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. irina-korol@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0578-146X>.

Received: 09.08.2024. Accepted: 27.09.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Комплексная оценка факторов риска развития рака толстой кишки у населения Северо-Запада России

В. Н. Шумилова^{*1}, А. Е. Гончаров^{2,1}, Э. Л. Латария¹, Р. Э. Топузов¹, М. А. Бобраков¹, В. В. Колоджиева¹, Т. С. Филь¹, Б. И. Асланов¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком в мире. На территории Российской Федерации установлен высокий показатель поздней диагностики рака толстой кишки. Изучение комплекса социальных, клиничко-анамнестических, алиментарно-зависимых факторов, влияющих на развитие рака толстой кишки, необходимо для установления групп риска и проведения эффективной вторичной профилактики. **Цель исследования.** Оценка значимости медико-социальных, клиничко-анамнестических, алиментарно-зависимых факторов в качестве факторов риска развития рака толстой кишки. **Материалы и методы.** Для анализа региональных особенностей заболеваемости КРР использована база данных «Злокачественные новообразования Северо-Западного федерального округа» за 2010–2023 гг. Для изучения факторов риска КРР было организовано эпидемиологическое исследование «случай-контроль», в котором участвовали пациенты старше 18 лет с диагностированной патологией кишечника (рак толстой кишки, воспалительные заболевания кишечника) или без нее. **Результаты и обсуждение.** Среди пациентов с КРР преобладали пациенты с запущенными формами заболевания: доля КРР, выявленного на III и IV стадиях из числа впервые выявленных случаев, составляла 54% и 17% соответственно. При анализе данных не установлено ассоциации риска развития КРР с наличием хронических заболеваний, онкологической патологии, включая КРР у родственников 1-й и 2-й степени родства, злоупотреблением алкогольными напитками и курением, а также с большинством алиментарно-зависимых факторов, за исключением жареной и копченой рыбы. **Заключение.** Злокачественные новообразования толстой кишки выявляются у населения Северо-Западного федерального округа на поздних стадиях и при самостоятельном обращении пациентов за медицинской помощью. Существенное внимание при проведении эпидемиологических исследований должно быть уделено такому фактору, как употребление в пищу рыбы после определенных видов термической обработки (жареной и копченой). Перспективы дальнейших исследований, на наш взгляд, связаны с поиском информативных маркеров для выявления групп риска, в частности факторов, связанных с измененной микробиотой кишечника и с колонизацией кишечника потенциально онкогенными микроорганизмами.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак толстой кишки, факторы риска, образ жизни, диетические предпочтения
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Шумилова В. Н., Гончаров А. Е., Латария Э. Л. и др. Комплексная оценка факторов риска развития рака толстой кишки у населения Северо-Запада России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):42-49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-42-49>

Comprehensive Assessment of Risk Factors for Colon Cancer in the Population of the North-West of Russia

VN Shumilova^{*1}, AE Goncharov^{2,1}, EL Latariya¹, RE Topuzov¹, MA Bobrakov¹, VV Kolodzhieva¹, TS Fil¹, BI Aslanov¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine», Saint Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. In the Russian Federation, high rates of neglect in late diagnosis of colon cancer have been established. The study of the complex influence of social, clinical, anamnestic and dietary risk factors in the development of colorectal cancer is valuable in identifying risk groups for effective secondary prevention. **Aims.** Assessment of the importance of medical and social, clinical and anamnestic, alimentary-dependent factors as risk factors for colon cancer. **Materials & Methods.** To analyse the regional characteristics of CRC incidence, the database

* Для переписки: Шумилова Виктория Николаевна, очный аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, врач-эпидемиолог эпидемиологического отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д.47, павильон 2/4. +7 (921) 863-73-49, tori.lovas@gmail.com. ©Шумилова В. Н. и др.

** For correspondence: Viktoriya N. Shumilova, postgraduate student, epidemiologist of the epidemiological department North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47 Piskarevsky Ave., Pavilion 2/4, St. Petersburg, 195067, Russia. +7 (921) 863-73-49, tori.lovas@gmail.com. ©Shumilova VN, et al.

"Cancer diseases in the Northwestern Federal District" for 2010-2023 was used. To investigate the risk factors for CRC, a case-control study was organised in which patients over 18 years of age with or without diagnosed intestinal pathology (colorectal cancer, inflammatory bowel disease) were included. **Results and discussion.** Among patients with CRC, patients with advanced forms of the disease predominated: the proportion of CRC diagnosed at stage III and IV was 54% and 17% of newly diagnosed cases, respectively. When analyzing the data, no association was found between the risk of developing CRC and the presence of chronic diseases, oncological pathology, including CRC in relatives of the 1st and 2nd degree of kinship, alcohol abuse and smoking, as well as with most alimentary-dependent factors, with the exception of fried and smoked fish. **Conclusions.** Colon neoplasms are detected in the population of the Northwestern Federal District at late stages and when patients seek medical care independently. Significant attention in epidemiological studies should be paid to such a factor as eating fish after certain types of heat treatment (fried and smoked). prospects for further research, in our opinion, are related to the search for informative markers to identify risk groups, in particular factors associated with altered intestinal microbiota and colonisation of the intestine with potentially oncogenic microorganisms.

Keywords: colorectal cancer, colon cancer, risk factors, lifestyle, dietary habits.

No conflict of interest to declare.

For citation: Shumilova VN, Goncharov AE, Latariya EL, et al. Comprehensive assessment of risk factors for colon cancer in the population of the North-West of Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):42-49 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-42-49>

Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности онкологическим заболеванием в мире [1].

В России данная форма рака также является частой патологией. Так, например, в 2022 г. на территории Российской Федерации распространенность рака ободочной кишки составила 165,4 на 100 тыс. населения, прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса – 124,6 [2]. Обращает на себя внимание низкий удельный вес рака ободочной кишки, выявленного активно из числа впервые диагностированных случаев – 15,1%, из них III и IV стадии – 22,6 и 26,1 соответственно. Также необходимо отметить, что 51,5% опухолей прямой кишки диагностировались на поздних стадиях (III – IV) [2].

Возникновение колоректального рака связано с немодифицируемыми факторами риска, включая возраст и наследственность, и модифицируемыми, связанными с образом жизни и привычками человека [3]. Для проведения эффективной вторичной профилактики, а именно скрининга заболевания на ранних стадиях, необходимо понимание региональных особенностей эпидемиологии КРР. В то же время распространенность и значимость отдельных факторов риска КРР среди населения Северо-Западного федерального округа, в том числе такого мегаполиса, как Санкт-Петербург, практически не изучены.

Цель исследования – оценка значимости медико-социальных, биологических, алиментарно-зависимых факторов в качестве факторов риска развития рака толстой кишки у населения Северо-Западного федерального округа.

Материалы и методы

Для анализа региональных особенностей структуры заболеваемости КРР использована база данных «Злокачественные новообразования Северо-Западного федерального округа», за 2010–2023 гг. [4]. Проанализированы данные о 47 602 пациентах.

Для изучения факторов риска КРР было организовано эпидемиологическое исследование «случай-контроль», в котором участвовали пациенты старше 18 лет с диагностированной патологией кишечника или без нее. В группу «случай» (70 человек) включены пациенты с установленным на основании данных анамнеза, физикального обследования, морфологического исследования опухолевого материала, данных инструментальных и лабораторных методов обследования диагнозом «Рак толстой кишки». В исследовании было две группы «контроль» (сравнения). Первая включила 70 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), вторая – лиц без диагностированных заболеваний кишечника.

Участники исследования, представлявшие группу «случай» и группы «контроль», проживали на территории Северо-Западного федерального округа, при этом контрольная группа, включившая лиц без диагностированных заболеваний кишечника, формировалась из числа обратившихся в медицинские организации Санкт-Петербурга условно-здоровых лиц и добровольцев таким образом, чтобы обеспечить сопоставимость групп по возрасту. Состав респондентов по отношению к социальным факторам (уровню образования, социальному статусу и условиям проживания) при формировании групп не учитывали, поскольку гипотеза относительно принадлежности данных факторов к числу факторов риска проверялась в рамках настоящего исследования.

Следует отметить, что группа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника была в целом представлена пациентами более молодого возраста, чем в двух других группах. Так, медианный возраст в группе пациентов с колоректальным раком составил 67 лет, лиц без патологии кишечника – 62 года, а пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника – 42 года.

Включение в одну из групп «контроль» лиц с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) было сочтено целесообразным для поиска факторов риска при различающихся формах хронической патологии кишечника.

Участники исследования были опрошены и заполнили анкеты, содержащие вопросы о вероятных факторах риска развития колоректального рака.

От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическая обработка результатов исследования была произведена с использованием языка программирования R версии 4.3.3, при этом рассчитывали показатели отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом по Фишеру.

Проведение исследования было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, протокол № 10 от 03.11.2021 г.

Результаты и обсуждение

Медико-социальные особенности структуры заболеваемости и исходов КРР

Установлено, что в 91% случаев диагноз онкологического заболевания у пациентов в СЗФО был выявлен при самостоятельном обращении за медицинской помощью, лишь в 8% случаев колоректальный рак был диагностирован при проведении профилактических мероприятий, при этом удельный вес случаев КРР на III и IV стадиях из числа впервые выявленных случаев составлял среди женщин 25% и 29%, среди мужчин – 25% и 31% соответственно. Кроме того, установлена высокая летальность в течение года с момента постановки диагноза среди женщин – 47%, среди мужчин – 42%.

Таким образом, имеются основания полагать, что КРР впервые диагностируется на поздних стадиях, что определяет низкую эффективность лечения и низкую выживаемость пациентов.

Наиболее частой локализацией КРР для обоих полов является рак прямой кишки (среди мужчин – 37%, среди женщин – 38%), на втором месте рак сигмовидной кишки (среди мужчин – 23%, среди женщин – 24%). Среди пациентов с КРР в нашем исследовании также преобладали пациенты с запущенными формами заболевания: доля КРР, выявленного на II, III и IV стадиях из числа впервые выявленных случаев, составляла 18%, 54% и 17% соответственно, преобладающими локализациями патологического процесса были следующие: прямая кишка (43,4%), сигмовидная кишка (16%), восходящая ободочная кишка (14%).

КРР чаще выявляется в старших возрастных группах – средний возраст пациентов в СЗФО составляет 61 год среди женщин и 60 лет – среди мужчин. Наши результаты не расходятся с результатами, полученными в крупных международных исследованиях. Так, в исследовании, организованном

Международным агентством по изучению рака (IARC), 60,4% от всех пациентов с КРР были в возрасте от 50 до 74 лет на момент постановки диагноза и лишь 10% – моложе 50 лет [1]. В другом крупном когортном ретроспективном исследовании показано, что 75,65% пациентов с КРР были старше 50 лет [5]. Многочисленные исследования демонстрируют связь увеличения возраста с ростом риска развития колоректального рака [6–8].

Оценка биологических и социально-экологических факторов риска развития КРР

Во всех группах нашего исследования преобладали женщины, составляя 51% в группе КРР, 59% – в группе ВЗК, 62% – группе без кишечной патологии. В числе заболевших КРР в 2010–2023 гг. в регионах СЗФО также высок удельный вес женщин (55%). Вероятнее всего, наблюдаемая половая структура заболеваемости определяется в значительной степени не биологическими закономерностями, а демографическими факторами, с учетом более высокой продолжительности жизни у российских женщин, по сравнению с мужчинами. По данным ряда многочисленных когортных исследований, КРР ассоциирован с мужским полом, что связывают с отсутствием у них протективного действия эстрогенов [5,9,10].

При анализе данных мы посчитали важным оценить влияние уровня образования на риск развития КРР, поскольку нами было предположено, что с уровнем образования может быть ассоциирован ряд особенностей образа жизни и социально-гигиенических факторов. Однако подобной связи между уровнем образования (среднего и высшего) и риском развития КРР установлено не было (табл. 1).

Развитие КРР, по-видимому, не было связано с влиянием загрязнения атмосферного воздуха, так как в нашем исследовании проживание вблизи крупных автомобильных магистралей и транспортных развязок не было более частым фактором влияния среди пациентов с КРР, по сравнению с группой пациентов с ВЗК (ОШ 0,79, 95% ДИ 0,39–1,64) и контрольной группой без патологии кишечника (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,28–1,17). В то же время на подобную связь места проживания и риска развития КРР указывало исследование Lewandowska A. и соавт. [3].

При анализе данных не было выявлено ассоциаций риска развития КРР с хроническими заболеваниями различной локализации. Значимые различия в индексе массы тела между пациентами с КРР и группой пациентов без патологии кишечника, на наш взгляд, связаны с тем, что большая часть (54%) опрошенных пациентов с КРР была выявлена на III стадии онкологического процесса, который характеризуется снижением массы тела. Из проведенных ранее исследований известно, что проявления метаболического синдрома, в частности, увеличение ИМТ, сахарный диабет и/или гиперлипидемия

Таблица 1. Биологические, социальные и экологические факторы риска развития КРР
Table 1. Biological, social and environmental risk factors for the development of CRC

Фактор риска Risk factor	ОШ (КРР/ВЗК) OR (CRC/IBD)	95% ДИ 95% CI	ОШ (КРР/ контроль) OR (CRC/ Control)	95% ДИ 95% CI
Мужской пол Male gender	1,49	0,77–2,92	1,54	0,79–3,01
Среднее образование / Secondary education	1,49	0,69–3,19	0,46	0,22–0,93
Высшее образование / Higher education	0,53	0,26–1,08	0,94	0,46–1,92
Проживание вблизи крупных автомагистралей и транспортных развязок Place of residence near highways and road junctions	0,79	0,39–1,64	0,58	0,28–1,17
Наличие хронических заболеваний The presence of chronic diseases	0,34	0,09–1,35	0,32	0,03–3,14
Наличие хронических заболеваний почек The presence of chronic kidney disease	1	0,40–2,49	0,48	0,21–1,09
Наличие хронических заболеваний печени The presence of chronic liver diseases	1,53	0,73–3,19	1,25	0,61–2,56
Наличие хронических заболеваний желудка The presence of chronic stomach diseases	1,56	0,77–3,13	1,09	0,55–2,14
Наличие сахарного диабета The presence of diabetes mellitus	1	0,24–4,17	0,48	0,14–1,66
Наличие хронических заболеваний опорно-двигательной системы The presence of chronic diseases of the musculoskeletal system	1,64	0,82–3,27	1,22	0,62–2,39
Избыточная масса тела, ожирение (ИМТ равно/более 25) Overweight, obesity (BMI equal to/greater than 25)	1,58	0,81–3,09	0,24	0,11–0,53
Наличие онкологических заболеваний у родственников (1-я и 2-я степень родства) The presence of cancer in relatives (1st and 2nd degree of kinship)	0,95	0,48–1,86	1,03	0,53–2,02
Наличие онкологических заболеваний у родственников (1-я степень родства) The presence of oncological diseases in relatives (1 degree of kinship)	2,03	0,96–4,32	0,81	0,41–1,59
Семейный анамнез КРР (1-я и 2-я степень родства) Family history of CRC (1st and 2nd degree relatives)	0,94	0,34–2,59	2,31	0,66–8,07
Пассивное курение / Passive smoking	0,74	0,35–1,59	1,11	0,49–2,46
Курение Smoking	0,64	0,32–1,29	0,59	0,29–1,17
Употребление алкогольных напитков Alcoholic drink consumption	1,69	0,86–3,30	0,65	0,11–3,99
Занятия физической культурой Physical education classes	0,66	0,33–1,29	1,66	0,79–3,46

связаны с повышенным риском развития колоректального рака [3,10–14]. Избыточная масса тела характеризуется повышенной секрецией жировой тканью провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, который способствует возникновению опухолей в экспериментальных моделях.

Наследственные факторы в нашем исследовании не показали, что они играют существенную роль в увеличении риска развития КРР, что соответствовало результатам исследования [3]. Однако в обширном когортном исследовании, охватывающем

13 800 пациентов с КРР в возрасте с 20 до 50 лет, наличие семейного КРР в анамнезе повышало риск заболеть КРР в 17,78 раза (95% ДИ: 16,97–18,62) [10]. Таким образом несмотря на то, что роль генетической предрасположенности в развитии онкологической патологии не подвергается сомнению, влияние данного фактора становится заметным лишь при анализе больших популяций, а определяемая им атрибутивная фракция невелика.

Нами было выявлено, что вредные привычки, такие как злоупотребление алкогольными напитками

Original Articles

Таблица 2. Алиментарно-зависимые факторы риска развития КРП
Table 2. Alimentary-dependent risk factors for the development of CRC

Фактор риска Risk factor	ОШ (КРП/ВЗК) OR (CRC/IBD)	95% ДИ 95% CI	ОШ (КРП/ контроль) OR (CRC/ Control)	95% ДИ 95% CI
Употребление кофе Drinking coffee	1,67	0,82–3,37	1,83	0,91–3,69
Употребление крепкого чая Drinking strong tea	0,8	0,38–1,70	0,76	0,36–1,61
Употребление жирной и жареной пищи Consumption fatty and fried foods	1,4	0,61–3,29	1,6	0,68–3,77
Употребление красного мяса 1–2 раза в неделю Consumption red meat 1–2 times a week	0,86	0,40–1,81	0,58	0,28–1,20
Употребление красного мяса 3 и более раз в неделю Consumption red meat 3 or more times a week	1,023	0,49–2,11	1,45	0,69–3,01
Употребление красного мяса (1–2 + 3 и более раз в неделю) Consumption red meat (1–2 + 3 or more times a week)	0,81	0,32–2,09	0,77	0,3–1,98
Употребление субпродуктов 1 категории (печень, язык, сердце, почки) (1–2 раза в неделю) Consumption of by-products of the 1st category (liver, tongue, heart, kidneys) (1–2 times a week)	1,79	0,83–3,84	3,16	1,41–7,14
Употребление обработанного мяса 1–2 раза в неделю Consumption processed meat 1–2 times a week	0,91	0,44–1,90	0,95	0,46–1,96
Употребление обработанного мяса 3 и более раз в неделю Consumption processed meat 3 or more times a week	2,05	0,83–5,07	1,6	0,68–3,77
Употребление мяса птицы (курица, индейка, утка, гусь) 3 и более раз в неделю Consumption poultry meat (chicken, turkey, duck, goose) 3 or more times a week	0,23	0,09–0,55	0,36	0,17–0,79
Употребление вяленой рыбы 1–2 раза в неделю Consumption dried fish 1–2 times a week	0,31	0,03–2,85	∞	∞
Употребление соленой рыбы 1–2 раза в неделю Consumption salted fish 1–2 times a week	1,59	0,69–3,62	1,71	0,75–3,88
Употребление вареной рыбы 1–2 раза в неделю Consumption boiled fish 1–2 times a week	1,32	0,63–2,75	1,41	0,68–2,93
Употребление жареной рыбы 1–2 раза в неделю Consumption fried fish 1–2 times a week	3,25	1,49–7,09	2,23	1,06–4,67
Употребление жареной рыбы (из анализа исключены участники исследования, не употребляющие рыбу) Consumption of fried fish (study participants who do not consume fish are excluded from the analysis)	3,71	1,72–8,03	1,44	0,68–3,07
Употребление копченой рыбы 1–2 раза в неделю Consumption smoked fish 1–2 times a week	2,72	0,85–8,70	4,97	1,27–19,44
Употребление копченой рыбы 1–2 раза в неделю (из анализа исключены участники исследования, не употребляющие рыбу) Consumption of smoked fish 1–2 times a week (study participants who do not consume fish are excluded from the analysis)	4,08	1,26–13,21	5,9	1,49–23,42
Употребление цельнозерновых продуктов (3 и более раз в неделю) Consumption of whole grain products (3 or more times a week)	0,43	0,18–1,02	1,11	0,52–2,37
Употребление овощей 1–2 раза в неделю Consumption vegetables 1–2 times a week	1,87	0,72–4,85	2,25	0,85–5,97
Употребление овощей 3 и более раз в неделю Consumption vegetables 3 or more times a week	0,99	0,42–2,34	0,57	0,23–1,45

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Фактор риска Risk factor	ОШ (КРР/ВЗК) OR (CRC/IBD)	95% ДИ 95% CI	ОШ (КРР/ контроль) OR (CRC/ Control)	95% ДИ 95% CI
Употребление фруктов 1–2 раза в неделю Consumption fruits 1–2 times a week	0,97	0,43–2,19	1,91	0,79–4,63
Употребление фруктов 3 и более раз в неделю Consumption fruits 3 or more times a week	1,28	0,58–2,83	0,58	0,24–1,39
Употребление молока 3 и более раз в неделю Consumption milk 3 or more times a week	0,81	0,38–1,70	0,64	0,31–1,34
Употребление кисломолочных продуктов 1–2 раза в неделю Consumption of fermented milk products 1–2 times a week	1,24	0,56–2,76	1,07	0,49–2,34
Употребление кисломолочных продуктов 3 и более раз в неделю Consumption of fermented dairy products 3 or more times a week	1,09	0,53–2,24	0,92	0,45–1,87
Употребление орехов 1–2 раза в неделю Consumption nuts 1–2 times a week	1,11	0,53–2,29	0,65	0,27–1,55
Употребление бобовых 1–2 раза в неделю Consumption legumes 1–2 times a week	2,13	0,95–4,74	1,84	0,85–3,98
Употребление грибов 1–2 раза в неделю Consumption mushrooms 1–2 times a week	1,73	0,72–4,17	1,69	0,71–3,99
Употребление ягод 1–2 раза в неделю Consumption berries 1–2 times a week	1,95	0,92–4,13	1,06	0,47–2,38

и курение не повышали существенным образом риск развития КРР. По данным ряда зарубежных исследований [3,15], в том числе когортных [16], потребление алкоголя не было достоверно связано с риском развития колоректального рака. В то же время имеются доказательства того, что курение как независимый фактор может быть фактором риска развития данной патологии. Так, например, в качестве группы риска определены лица, которые начали курить в раннем возрасте либо выкуривали более 30 сигарет в день [3]. Алкогольная и никотиновая зависимость, согласно результатам исследования Danial D., et al., могут быть ассоциированы с повышенным риском рака прямой кишки с ранним его развитием [10]. В крупном международном когортном исследовании (15 лет наблюдения, 521 330 участников) установлена связь злоупотребления алкоголя и курения с повышенным риском развития КРР [8].

Регулярные занятия физической культурой не оказывали влияния на риск развития КРР в нашем исследовании.

Интерпретируя полученные результаты, необходимо отметить, что принадлежность участников исследования к старшим возрастным группам может оказывать влияние на идентификацию ряда биологических факторов риска КРР, например, на оценку вклада наследственной предрасположенности к онкологической патологии вследствие сложностей при сборе информации о родственниках респондентов. Кроме того, очевидно, что пожилой

возраст пациентов ассоциирован с длительной экспозицией к воздействию факторов риска, связанных с аккумуляцией токсических соединений (например, формирующихся при курении) и ряду хронических заболеваний с длительным индуктивным периодом.

Оценка значимости алиментарно-зависимых факторов в развитии КРР

Результаты оценки значимости факторов, связанных с теми или иными продуктами питания по видам кулинарной обработки, представлены в таблице 2.

По результатам проведенного исследования обнаружено, что развитие КРР не связано с употреблением кофе и крепкого чая. По данным когортного исследования, проведенного в Великобритании, употребление чая и кофе не было связано с риском развития колоректального рака [15]. В другом когортном исследовании (37 7583 участников) также пришли к выводу, что употребление чая не связано с развитием КРР [16]. Полифенолы, входящие в состав чая, защищают эпителиальные клетки толстой кишки от окислительного повреждения ДНК, вызванного свободными радикалами. Напротив, установлено, что мутагенные и генотоксические соединения, такие как дубильные вещества и кофеин, могут увеличивать риск рака толстой кишки.

Развитие КРР в нашем исследовании не было ассоциировано с употреблением жирной и жареной

пищи, красного и обработанного мяса, в то же время при сравнении группы «случай» с контрольной группой без заболеваний кишечника была выявлена ассоциация риска развития КРР с употреблением субпродуктов 1-й категории (печень, язык, сердце, почки) (ОШ 3,16, 95% ДИ 1,41–7,14). В европейском когортном исследовании (377 583 участников) не обнаружено доказательств, что прием мясных продуктов (ОШ: 1,00, 95% ДИ: 0,99–1,03, $p = 0,97$) увеличивает риск развития колоректального рака [16]. Однако в других исследованиях связь между потреблением жиров и красного мяса и риском развития колоректального рака была выявлена [7,9,13].

Многочисленные исследования сфокусированы на этиологической роли канцерогенных веществ (полициклических ароматических углеводородов, гетероциклических аминов, нитрозосоединений), образующихся при термической обработке (жарке) мяса. По сравнению с лицами, употреблявшими красное мясо менее 2 раз в неделю и обработанное мясо менее 1 раза в неделю, те, кто употреблял красное мясо 3 или более раз в неделю и обработанное мясо 2 или более раз в неделю, с большей вероятностью имели повышенный риск развития КРР (ОР 1,16, 95% ДИ: 1,07–1,27 и ОР 1,16, 95% ДИ: 1,07–1,26 соответственно) [17].

В настоящем исследовании неожиданным оказалось выявление в качестве фактора риска развития КРР употребление жареной и копченой рыбы, что, вероятно, связано с формированием при этом виде термической обработки побочных продуктов, имеющих канцерогенный потенциал. Напротив, по данным систематического обзора наблюдательных исследований употребление рыбы (без учета вида обработки) связано с снижением риска КРР [18]. По данным когортного исследования, проведенного в Великобритании, употребление рыбы, мяса птицы не было связано с риском развития колоректального рака [15].

Употребление молока и кисломолочных продуктов 3 и более раз в неделю не было связано с изменением риска развития КРР, что соответствует ранее полученным заключениям [16]. По данным систематического обзора исследований, осуществленных в 2018–2022 гг., установлено, что молочные продукты в рационе снижают риск развития КРР [18]. Аналогичные результаты были получены в отношении овощей, фруктов, орехов, цельнозерновых продуктов, грибов, бобовых. По данным когортного исследования, фрукты и овощи не способствуют развитию колоректального рака [15]. В настоящее время имеются доказательства антиканцерогенного действия продуктов, содержащих цельные зерна или клетчатку из злаков. Так, авторы когортного исследования (478 994 участников – 10 200 случаев КРР) выявили обратную

связь с развитием КРР при потреблении цельных зерен (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,79–0,90), но не других пищевых волокон (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,88–1,04). Потребление цельного зерна было обратно связано с раком прямой кишки (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,67–0,87) [19]. Клетчатка из злаков снижает риск развития КРР [19,20]. По данным мета-анализа, потребление овощей (ОР 0,55; 95% ДИ: 0,39–0,78), фруктов и овощей (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,35–0,73), пищевых волокон (ОР 0,39; 95% ДИ: 0,27–0,57) и каротиноидов (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,47–0,88) показало достоверно обратные связи с развитием КРР [13]. По данным мета-анализа 29 исследований по употреблению бобовых продуктов выявлено, что увеличение потребления бобовых на 100 г/день (1 порция/день) ведет к снижению риска колоректального рака на 21% [21].

Таким образом, из числа алиментарно-зависимых факторов риска лишь некоторые виды продуктов (жареная рыба, мясные субпродукты) в нашем исследовании проявили себя в качестве факторов риска развития КРР. В то же время на частоту употребления данных продуктов оказывают влияние различные вмешивающиеся факторы, к числу которых относятся, в том числе, медицинские предписания относительно необходимости соблюдения диеты пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что злокачественные новообразования толстой кишки выявляются у населения Северо-Западного федерального округа, как правило, на поздних стадиях и, главным образом, при обращении пациентов за медицинской помощью. Особо следует отметить, что доля колоректального рака, выявляемого активно при профилактической диспансеризации, невелика. Такое обстоятельство стимулирует поиск оптимальной стратегии скрининга рассматриваемой патологии, который, очевидно, должен быть сфокусирован на обследовании групп риска по заболеваемости КРР.

В то же время далеко не все известные на сегодняшний день факторы риска, вносят существенный вклад в риск развития КРР в популяции жителей Северо-Запада России. Существенное внимание при проведении эпидемиологических исследований необходимо уделить такому фактору, как употребление в пищу рыбы после определенных видов термической обработки (жареной и копченой).

Перспективы дальнейших исследований, на наш взгляд связаны с поиском информативных маркеров для выявления групп риска, в частности факторов, связанных с измененной микробиотой кишечника и с колонизацией кишечника потенциально онкогенными микроорганизмами.

Литература/References

- Morgan A, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023;72(2):338–344. doi:10.1136/gutjnl-2022-327736.
- Kaprin AD, Starinskiy VV, A.O. Shahzadova AO, editors. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2022 godu*. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ).
- Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski S, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*. 2022;29:10732748211056692. doi:10.1177/10732748211056692.
- Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621287 Российская Федерация. Злокачественные новообразования Северо-Западного федерального округа: № 2022620969: заявл. 05.05.2022: опублик. 02.06.2022 / Ю. И. Комаров, А. А. Барчук, Е. А. Назарова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации./Certificate of state registration of the database No. 2022621287 Russian Federation. Zlokachestvennye novoobrazovaniya Severo-Zapadnogo federalnogo okruga: No. 2022620969: application 05.05.2022: publ. 02.06.2022 / Yu. I. Komarov, A. A. Barchuk, E. A. Nazarova [et al.]; the applicant is the Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
- Harfouch RM, Alkhaier Z, Ismail S, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in Syria: a single-center retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(13):4654–4658. doi:10.26355/eurrev_202207_29187.
- Erdem L, Akbal E, Koçak E, et al. A New Risk-Scoring System for Colorectal Cancer and Polyp Screening by Turkish Colorectal Cancer and Polyp Study Group. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33(4):286–293. doi:10.5152/tjg.2022.21072.
- Keskin H, Wang SM, Etemadi A, et al. Colorectal cancer in the Linxian China Nutrition Intervention Trial: Risk factors and intervention results. *PLoS One*. 2021;16(9):e0255322. Published 2021 Sep 15. doi:10.1371/journal.pone.0255322.
- Murphy N, Ward HA, Jenab M, et al. Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(7):1323–1331.e6. doi:10.1016/j.cgh.2018.07.030.
- Hua H, Jiang Q, Sun P, Xu X. Risk factors for early-onset colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1132306. Published 2023 May 5. doi:10.3389/fonc.2023.1132306/
- Daniel D, Youssef ED, Maryam BM, Mohammad A, Moien BM, Liliane D. Risk Factors of Young-Onset Colorectal Cancer: Analysis of a Large Population-Based Registry. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:3582443. Published 2022 Feb 16. doi:10.1155/2022/3582443.
- Goodarzi G, Mozaffari H, Raeesi T, et al. Metabolic phenotypes and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2022;22(1):89. Published 2022 Jan 21. doi:10.1186/s12885-021-09149-w.
- Ortega LS, Bradbury KE, Cross AJ, Morris JS, Gunter MJ, Murphy N. A Prospective Investigation of Body Size, Body Fat Composition and Colorectal Cancer Risk in the UK Biobank. *Sci Rep*. 2017;7(1):17807. Published 2017 Dec 19. doi:10.1038/s41598-017-17997-5.
- Xu L, Zhao J, Li Z, et al. National and subnational incidence, mortality and associated factors of colorectal cancer in China: A systematic analysis and modelling study. *J Glob Health*. 2023;13:04096. Published 2023 Oct 13. doi:10.7189/jogh.13.04096.
- Lundqvist E, Myrberg IH, Boman SE, et al. Autoimmune and Metabolic Diseases and the Risk of Early-Onset Colorectal Cancer, a Nationwide Nested Case-Control Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):688. Published 2023 Jan 22. doi:10.3390/cancers15030688.
- Bradbury KE, Murphy N, Key TJ. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):246–258. doi:10.1093/ije/dy064.
- He M, Huan L, Wang X, Fan Y, Huang J. Nine dietary habits and risk of colorectal cancer: a Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):21. Published 2024 Jan 17. doi:10.1186/s12920-023-01782-7.
- Hoang T, Cho S, Choi JY, Kang D, Shin A. Genome-Wide Interaction Study of Dietary Intake and Colorectal Cancer Risk in the UK Biobank. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e240465. Published 2024 Feb 5. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.0465.
- Alegria-Lertxundi I, Bujanda L, Arroyo-Izaga M. Role of Dairy Foods, Fish, White Meat, and Eggs in the Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Observational Studies in 2018–2022. *Nutrients*. 2022;14(16):3430. Published 2022 Aug 21. doi:10.3390/nu14163430.
- Hullings AG, Sinha R, Liao LM, Freedman ND, Graubard BI, Loffield E. Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(3):603–612. doi:10.1093/ajcn/nqaa161.
- Oh H, Kim H, Lee DH, et al. Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr*. 2019;122(6):605–615. doi:10.1017/S0007114519001454.
- Jin S, Je Y. Nuts and legumes consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2022;37(6):569–585. doi:10.1007/s10654-022-00881-6.

Об авторах

- Виктория Николаевна Шумилова** – очный аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, врач-эпидемиолог эпидемиологического отдела ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. +7 (921) 863-73-49, tori.lovass@gmail.com. ORCID 0009-0004-4271-6530.
- Артемию Евгеньевич Гончаров** – д. м. н., заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГНУ «Институт экспериментальной медицины»; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. +7 (921) 302-94-65, phage1@yandex.ru. ORCID 0000-0002-5206-6656.
- Элгуджа Лаврентьевич Латария** – к. м. н., доцент кафедры факультетской хирургии имени И.И. Грекова, проректор по клинической работе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. +7 (812) 303-50-00, Elgudzha.Latariya@szgmu.ru. ORCID 0000-0002-9569-8485.
- Рустем Эльдарович Топуз** – к. м. н., врач-хирург, онколог, доцент кафедры госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. +7 (921) 325-30-00, Rustem.Topuzov@szgmu.ru. ORCID 0000-0001-8168-6187.
- Михаил Анатольевич Бобраков** – врач-хирург, онколог, ассистент кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. +7 (812) 303-50-00, Mikhail.Bobakov@szgmu.ru. ORCID 0009-0003-3003-8886.
- Виктория Васильевна Колоджиева** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. +7 (812) 544-22-94, vika-el@yandex.ru. ORCID 0000-0002-1537-211X.
- Татьяна Сергеевна Филь** – заведующая отделением гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. +7 (812) 303-50-00, fts-88@mail.ru. ORCID 0000-0002-2859-4942.
- Батырбек Исмаилович Асланов** – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России; заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной эпидемиологии и исследования бактериофагов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия. +7 (812) 543-13-21, Bатыrbek.Aslanov@szgmu.ru. ORCID 0000-0002-6890-8096.

Поступила: 27.04.2024. Принята к печати: 14.06.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Viktoriya N. Shumilova** – postgraduate student, epidemiologist of the epidemiological department North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. +7 (921) 863-73-49, tori.lovass@gmail.com. ORCID 0009-0004-4271-6530.
- Artemij E. Goncharov** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms of the Federal State Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine»; professor of the department of epidemiology, parasitology and disinfectology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. +7 (921) 302-94-65, phage1@yandex.ru. ORCID 0000-0002-5206-6656.
- Elgudzha L. Latariya** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of faculty surgery named after I.I. Grekov, Vice-rector for clinical work North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 303-50-00, Elgudzha.Latariya@szgmu.ru. ORCID 0000-0002-9569-8485.
- Rustem E. Topuzov** – Cand. Sci. (Med.), surgeon, oncologist, associate professor of the department of hospital surgery named after V.A. Oppel North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. +7 (921) 325-30-00, Rustem.Topuzov@szgmu.ru. ORCID 0000-0001-8168-6187.
- Mikhail A. Bobakov** – surgeon, oncologist, assistant of the department of hospital surgery named after V.A. Oppel North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 303-50-00, Mikhail.Bobakov@szgmu.ru. ORCID 0009-0003-3003-8886.
- Victoria V. Kolodzhieva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of the North-Western State University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 544-22-94, vika-el@yandex.ru. ORCID 0000-0002-1537-211X.
- Tatyana S. Fil** – head of the department of gastroenterology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 303-50-00, fts-88@mail.ru. ORCID 0000-0002-2859-4942.
- Bатыrbek I. Aslanov** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Head of the Research Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 543-13-21, Bатыrbek.Aslanov@szgmu.ru. ORCID 0000-0002-6890-8096.

Received: 27.04.2024. Accepted: 14.06.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Первая находка эмерджентного патогена *Escherichia marmotae* в Арктике

Б. И. Асланов¹, А. Е. Гончаров^{*1,2}, В. В. Колоджиева¹, Д. В. Азаров^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. *Escherichia marmotae* представляет собой недавно описанный вид эшерихий, расцениваемый в качестве нового зоонозного патогена. Особенности географического распространения этого микроорганизма среди диких животных и его геномное разнообразие в настоящее время изучены недостаточно. **Цель.** Определение патогенного потенциала штамма *Escherichia marmotae* 16guk, выделенного из зоонозного материала на острове Гукера (Архангельская область, архипелаг Земля Франца-Иосифа) и его филогенетических взаимоотношений с ранее описанными штаммами различного происхождения. **Материалы и методы.** Штамм *Escherichia marmotae* 16guk выделен из фекалий песка (*Vulpes lagopus*) вблизи птичьего базара. Патогенный потенциал штамма определялся на основании данных геномного секвенирования с использованием технологии Illumina, оценки среднелетальной дозы при внутрибрюшинном введении мышам и фенотипа антибиотикорезистентности диско-диффузионным методом. Для определения филогенетического положения описываемого штамма в общей структуре популяции микроорганизма были использованы данные полногеномного секвенирования, депонированные в NCBI GeneBank. Филогеномный анализ проводился на основе матрицы расстояний однонуклеотидных полиморфизмов в «коровом» геноме в программе Parsnp. **Результаты и обсуждение.** Штамм характеризуется невысокой вирулентностью при тестировании на мышах (LD_{50} составила $1,3 \cdot 10^9$ к.о.е.), располагает устойчивостью к ампициллину и гентамицину. В структуре генома выявлен ряд факторов патогенности, который включает сидерофоры энтеробактериального и аэробактериального оперонов, характерные для экстраинтестинальных штаммов эшерихий гены фимбрий I типа, гены ворсинок амилоидоподобного белка (*curl*) и капсулярные гены, а также оперон факторов инвазии *ibeABC*. Резистом представлен генами бета-лактамазы *blaEC15* и генами эффлюкс-помпы *acrAD-toIC*. По результатам филогеномного анализа изучаемый штамм обнаруживает наибольшее сходство со штаммами, выделенными в Новой Зеландии и Германии среди диких птиц и животных (кабанов). Сходство геномов штаммов, распространенных в дистантных географических регионах, и выделение штамма 16guk в пределах орнитогенной экосистемы может быть интерпретировано как результат распространения *E. marmotae* с перелетными птицами. **Выводы.** Обнаружение на одной из наиболее отдаленных арктических территорий штамма *Escherichia marmotae* 16guk демонстрирует возможность появления и циркуляции на островных территориях высокоширотной Арктики штаммов энтеробактерий с существенным патогенным потенциалом, что актуализирует необходимость проведения систематических мониторинговых исследований в арктическом регионе.

Ключевые слова: *Escherichia marmotae*, Арктика, полногеномное секвенирование, патогенный потенциал, микробиологический мониторинг
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Асланов Б. И., Гончаров А. Е., Колоджиева В. В. и др. Первая находка эмерджентного патогена *Escherichia marmotae* в Арктике. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):50-55. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-50-55>

Благодарность

Авторы выражают признательность организаторам экспедиции «Арктический плавучий университет» за помощь в проведении полевых исследований.

Источник финансирования: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00128, <https://rscf.ru/project/23-25-00128/>.

First Finding of the Emerging Pathogen *Escherichia marmotae* in the Arctic

BI Aslanov¹, AE Goncharov^{*1,2}, VV Kolodzhieva¹, DV Azarov^{1,2}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. *Escherichia marmotae* is a recently described species of *Escherichia* that is considered a potential new zoonotic pathogen. The geographical distribution of this microorganism in wild animals and its genomic diversity are currently insufficiently studied. **Aims.** The purpose

* Для переписки: Гончаров Артемий Евгеньевич, д. м. н., доцент, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12. +7 (812) 234-05-42, phage1@yandex.ru. ©Асланов Б. И. и др.

** For correspondence: Artemy E. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Head of laboratory of functional genomics and proteomics of microorganisms, FSBSI «IEM»; Professor at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 234-05-42, phage1@yandex.ru. ©Aslanov BI, et al.

of the study was to determine the pathogenic potential of the *Escherichia marmotae* 16guk strain isolated from zoogenic material on Hooker Island (Arkhangelsk Region, Franz Josef Land Archipelago) and its phylogenetic relationships with previously described strains of different origin. **Materials and methods.** The *Escherichia marmotae* 16guk strain was isolated from the faeces of an arctic fox (*Vulpes lagopus*) near a breeding ground. The pathogenic potential of the strain was assessed on the basis of genomic sequencing data using Illumina technology, an estimate of the mean lethal dose when administered intraperitoneally to mice, and an assessment of the antibiotic resistance phenotype using the disc diffusion method. To determine the phylogenetic position of the described strain within the overall structure of the microbial population, genome-wide sequencing data deposited in NCBI GeneBank were used. The phylogenomic analysis was performed based on the distance matrix of single nucleotide polymorphisms in the core genome due Parsnp. **Results.** The strain is characterized by low virulence when tested on mice (LD_{50} was 1.3×10^8 K.O.E.), has resistance to ampicillin and gentamicin. A number of pathogenicity factors have been identified in the genome structure, which includes siderophores of enterobactin and aerobactin operons, fimbria type I genes characteristic of extraintestinal *Escherichia* strains, amyloid-like protein villi (curli) and capsular genes, as well as the *ibeABC* invasion factor operon. The resistome is represented by *blaEC15* beta-lactamase genes and *acrAD-ToIC* efflux pump genes. According to the results of phylogenomic analysis, the strain under study shows the greatest similarity with the genome sequences of strains circulating in New Zealand and Germany among wild animals (wild boars) and birds. The similarity of the genomes of strains distributed in distant geographical regions and the isolation of the 16guk strain within an ornithogenic ecosystem can be interpreted as a result of the spread of *E. marmotae* with migratory birds. **Conclusions.** The discovery of the *Escherichia marmotae* 16guk strain in one of the most remote Arctic territories demonstrates the possibility of the emergence and circulation of enterobacteria strains with significant pathogenic potential in the island territories of the high-latitude Arctic, which actualizes the need for systematic monitoring studies in this region.

Keywords: *Escherichia marmotae*, Arctic, whole genome sequencing, pathogenic potential, microbiological monitoring
No conflict of interest to declare.

For citation: Aslanov BI, Goncharov AE, Kolodzhieva VV, et al. First finding of the emerging pathogen *Escherichia marmotae* in the Arctic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):50-55 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-50-55>

Acknowledgment

The authors express their gratitude to the organizers of the Arctic Floating University expedition for their assistance in conducting field research.

Source of funding: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-25-00128, <https://rscf.ru/project/23-25-00128/>

Введение

Род *Escherichia* включает значительное число возбудителей зоонозных инфекций, являющихся важными объектами эпидемиологического надзора в рамках предлагаемой ВОЗ концепции «Единого здоровья» [1,2]. Эпидемический потенциал установлен как для отдельных экологических групп *Escherichia coli* (в частности, патогенных для птиц штаммов – *avian pathogenic E. coli* (АПЕС)), так и для других видов эшерихий (*E. albertii* [3], *E. fergusonii* [4])

Escherichia marmotae представляет собой недавно описанный вид, периодически обнаруживаемый в составе кишечной микробиоты теплокровных животных, в том числе птиц. Штаммы *E. marmotae*, выделяемые от диких животных, располагают обширным набором факторов вирулентности, включая ген термостабильного энтеротоксина *astA*, локализованный на мобильном элементе IS1414, общие для патогенных эшерихий гены *lifA/efa*, *cif*, *ereA*, *sfp*, иерсиниозный эффектор системы секреции T3SS *yopJ*, гены секреции II и IV типов [5]. Обилие генов факторов патогенности, а также способность вызывать инвазивные инфекции у человека позволяют рассматривать этот микроорганизм в качестве эмерджентного патогена [6,7]. Необходимо отметить, что детали экологии и геномного разнообразия эпидемиологически актуальных популяций этой бактерии изучены недостаточно.

В контексте изучения особенностей циркуляции *Escherichia marmotae* в природной среде особый интерес представляют прибрежные экосистемы высокоширотной Арктики, являющиеся точками притяжения миллионов перелетных птиц и мигрирующих животных.

В то же время поиск эмерджентных бактериальных патогенов, включая *E. marmotae*, практически не проводился на островах высокоширотной Арктики в связи с их удаленностью и сложностью организации отбора проб для микробиологических исследований.

Цель исследования – определение патогенного потенциала штамма *Escherichia marmotae*, выделенного из зоогенного материала на острове Гукера (Архангельская область, архипелаг Земля Франца-Иосифа) и его филогенетических взаимоотношений с ранее описанными штаммами различного происхождения.

Материалы и методы

В ходе экспедиции «Арктический плавучий университет» в 2021 г. на островах Гукера, Хейса и Белл (архипелаг Земля Франца-Иосифа, Архангельская область) проводился отбор образцов зоогенного биологического материала для микробиологических исследований, нацеленный на поиск представителей семейства *Enterobacteriaceae*, располагающих патогенным и эпидемическим потенциалом. Биологические образцы (погадки,

фекалии, трупы птиц) в полевых условиях отбирали для микробиологических исследований в стерильные пластиковые пакеты типа Whirl-Pack, а также в пробирки с транспортной средой Эймса (Соран). Затем на борту научно-экспедиционного судна «Михаил Сомов» был осуществлен посев собранных проб (68 образцов) на плотные агаризованные диагностические питательные среды (агар Эндо, UTI хромогенный агар (Oxoid, Великобритания). Полученные через 48 часов при 37 °C культивирования в переносном термостате колонии откалывали для выделения чистой культуры. Дальнейшая работа с чистыми культурами бактерий осуществлялась в стационарной лаборатории по возвращении из экспедиции, в частности, проводилась оценка морфологических свойств колоний на хромогенной среде UTI (Oxoid, Великобритания) и кровяном агаре, а также на основе стандартных биохимических тестов (каталазного и оксидазного) при культивировании на среде Клиглера (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, РФ).

В ходе полевых исследований на острове Гукера вблизи гнездовой люрики (*Alle alle*) к северо-востоку от полярной станции Бухта Тихая в точке с координатами 80°12'16.2"N 52°27'56.6"E был отобран образец фекалий песца (*Vulpes lagopus*), из которого на агаре Эндо была выделена чистая культура бактерии, получившая наименование 16guk. Биологические характеристики выделенного штамма были изучены с использованием методов, представленных ниже.

Оценка антибиотикочувствительности проводилась диско-диффузионным методом, при этом были использованы диски (ЗАО НИЦФ, Санкт-Петербург), содержащие следующие антибиотики: ампициллин (10 мкг), гентамицин (10 мкг), цефотаксим (30 мкг), амикацин (30 мкг), ципрофлоксацин (5 мкг).

Интерпретация антибиотикограмм осуществлялась с использованием критериев EUCAST 13.0 (<https://www.antibiotic.ru/library/eucast-eucast-clinical-breakpoints-bacteria-13-0-rus/>)

Оценка генетических характеристик выделенного штамма проводилась на основании анализа результатов полногеномного секвенирования.

Выделение ДНК для полногеномного секвенирования проводили, используя фенол-хлороформный метод.

Секвенирование генома проводилась на секвенаторе Illumina MiSeq (ресурсный центр «Биобанк», СПбГУ). Библиотеку фрагментов ДНК готовили с использованием набора реагентов Illumina Nextera XT DNA Sample Prep Kit (Illumina, США) согласно инструкции производителя. Качество полученной библиотеки оценивали с помощью анализатора Agilent Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, США).

Биоинформационная обработка результатов секвенирования выполнена следующим образом. Необработанные данные считывались после контроля качества, выполненного с помощью FastQC v0.11 <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/>

fastqc/), а затем были собраны *de novo* при помощи геномного ассемблера SPAdes 13.0 (<https://cab.spbu.ru/software/spades/>). Аннотирование полученных контигов проведено с использованием ресурса RAST (<http://rast.nmpdr.org>).

Поиск генов лекарственной устойчивости и факторов патогенности проводился с помощью программы ABRicate (<https://github.com/tseemann/abricate>) с базами данных NCBI AMRFinderPlus и VFDB соответственно с порогами детекции BLASTn: 80% – идентичность, 80% – длина выравнивания.

Для определения филогенетического положения описываемого штамма в общей структуре популяции микроорганизма были использованы данные полногеномного секвенирования 257 штаммов *E. marmotae*, депонированные в NCBI GeneBank Assembly (полногеномные сборки) на 13.06.2024. Также были получены метаданные об источнике, месте и дате выделения штаммов. С помощью программы Parsnp (<https://github.com/marbl/parsnp>) была проведена филогенетическая кластеризация геномных последовательностей. Филогенетические деревья были построены методом максимального правдоподобия по матрице расстояний однонуклеотидных полиморфизмов в «коровом» геноме. Для укоренения древа в качестве внешней группы применен референсный геном *E. coli* K-12. Для иллюстрации филограммы была использована библиотека ggtree для R.

Эксперименты по определению вирулентности проводились на 18 белых беспородных мышах массой 16–20 г, которые были разделены на три группы по 6 животных. Животным каждой группы интраперитонеально вводили изучаемую культуру в объеме 0,5 мл в различных концентрациях (первая группа – 1×10^{10} к.о.е., вторая группа – 1×10^9 к.о.е., третья группа – 1×10^8 к.о.е.). LD₅₀ рассчитывали с использованием онлайн-калькулятора Quest Graph™ LD₅₀ Calculator AAT Bioquest (<https://www.aatbio.com/tools/ld50-calculator>).

Эксперименты отвечали общепринятым этическим нормам обращения с животными [8]. Протокол исследования был утвержден на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России 25 мая 2023 г.

Результаты и обсуждение

Идентификация культуры

Культура формировала небольшие выпуклые розовые колонии на агаре Эндо и UTI-агаре, демонстрировала положительный тест на продукцию каталазы и отрицательный на оксидазы, была представлена грамтрицательными палочками. По совокупности культуральных и биохимических свойств выделенный штамм был первоначально идентифицирован как *Escherichia coli*.

Проведенное секвенирование генома позволило на основании 100% сходства генов 16S рРНК классифицировать его как штамм, относящийся

к виду *Escherichia marmotae*. Последовательность генома изученного штамма депонирована в GenBank (Acc. № JAXOTS000000000).

Оценка чувствительности к антибиотикам

Чувствительность выделенного штамма к антибиотикам представлена в таблице 1.

Оценка вирулентности штамма

Штамм проявил невысокую степень вирулентности по отношению к мышам при внутрибрюшинном введении. LD₅₀ составила 1,3*10⁹ к.о.е.

Анализ нуклеотидной последовательности генома

В структуре генома обнаруживаются гены сидерофоров энтеробактерного и азробактерного оперонов, характерные для экстраинтестинальных штаммов эшерихий гены фимбрий I типа, гены ворсинок амилоидо-подобного белка (curli) и капсулярные гены, а также оперон факторов инвазии *ibeABC*. Следует отметить, что продукты генов данного оперона у *E. coli* ассоциированы с развитием менингитов у новорожденных и цитотоксическим действием на эпителиальные клетки и макрофаги [9].

В числе генов устойчивости к антибиотикам обнаруживаются *ampC*-подобная бета-лактамаза *blaEC15* и гены устойчивости к аминогликозидам – эффлюкс-помпы *acrAD-toiC*. Экспрессия этих генов подтверждается фенотипически резистентностью изученного штамма к ампициллину и гентамицину.

Таким образом, выявленные генетические особенности штамма 16guk предполагают наличие существенного патогенного потенциала, что подтверждается данными оценки среднелетальной дозы на лабораторных мышах и, в целом, соответствует представлениям об *Escherichia marmotae*, как о виде, способном вызывать внекишечные формы инфекций.

В литературе имеются сведения о единичных случаях инфекций у человека, вызванных *E. marmotae*. В частности, описаны случаи септицемии, холангита,

пиелонефрита и спондилодисцита [7]. Учитывая, что штаммы *E. marmotae* фенотипически неотличимы при проведении рутинных диагностических исследований от штаммов других видов эшерихий, а сам микроорганизм выделен в качестве самостоятельного вида лишь в 2016 году, можно предполагать существенное количество неverified случаев инфекции, вызываемых им.

Среди 257 депонированных в GenBank геномов штаммов *E. marmotae* 101 штамм выделен от птиц, 79 – из объектов внешней среды, 43 – от диких и домашних животных, и 16 штаммов (6,2%) были выделены от людей в Норвегии (5), Нидерландах (3), Франции (2), Чехии (1), Дании (1), Швейцарии (1), Португалии (1), Великобритании (1) и США (1).

Результаты филогеномного анализа *E. marmotae* из различных географических регионов демонстрируют практически полное отсутствие закономерностей в формировании кластеров по географическому принципу и по принципу принадлежности к отдельным видам животных-хозяев. Геномы штаммов, выделенных от людей, филогенетически разнородны, что не позволяет выделить конкретную генетическую линию возбудителя, ответственную за случаи инфицирования людей. С другой стороны, общность факторов патогенности штаммов *E. marmotae*, выделяемых от животных и от человека, может быть связана с наличием неявных связей, обеспечивающих циркуляцию данного вида бактерий в природных и антропогенных экосистемах.

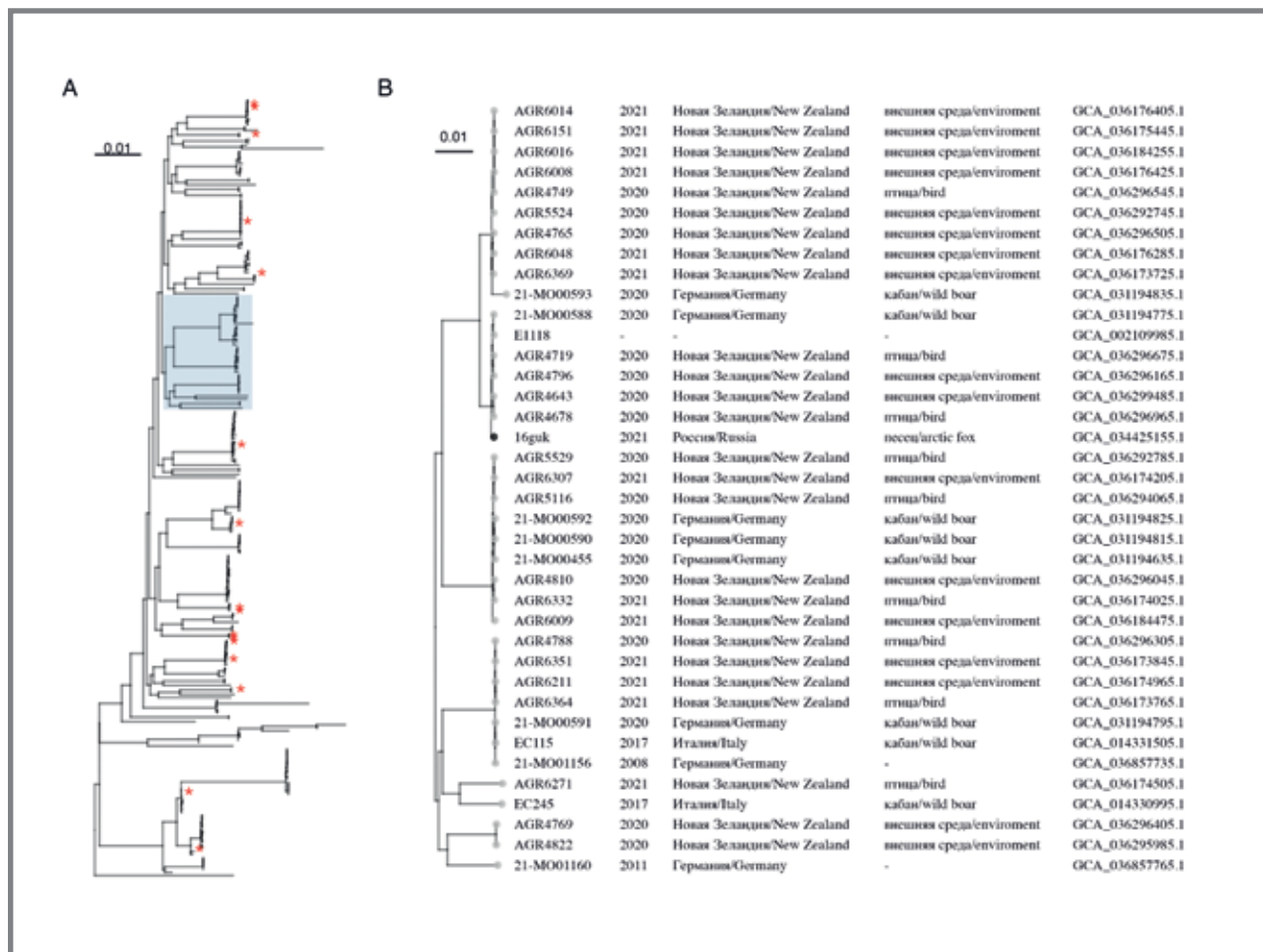
В частности, геном, описываемого штамма 16guk обнаруживает наибольшее сходство с геномами штаммов, циркулирующих в Новой Зеландии среди птиц [10] и диких животных в Германии и Италии. При этом не проявляется близкого филогенетического родства единственному ранее выявленному в России штамму М-12 [11]. Результаты филогеномного анализа проиллюстрированы филогенетическим древом (рис. 1).

Полученные результаты филогеномного анализа могут быть трактованы в пользу широкого

Таблица 1. Оценка антибиотикочувствительности штамма *Escherichia marmotae* 16guk
Table 1. Antibiotic susceptibility assessment of *Escherichia marmotae* 16guk strain

Антибиотик Antibiotic	Диаметр зоны задержки роста, мм Diameter of growth retardation zone, mm	Интерпретация результата тестирования Interpretation of the test result
Ампициллин Ampicillin	0	резистентный resistant
Цефотаксим Cefotaxime	28	чувствительный susceptible
Гентамицин Gentamicin	16	резистентный resistant
Амикацин Amikacin	20	чувствительный susceptible
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	26	чувствительный susceptible

Рисунок 1. Филогенетические взаимоотношения штаммов *E. marmotae*, оцененные методом максимального правдоподобия по матрице расстояний однонуклеотидных полиморфизмов в «коровом» геноме
Figure 1. Phylogenetic relationships of *E. marmotae* strains estimated by the maximum likelihood method using the matrix of distances of single nucleotide polymorphisms in the core genome



Примечание: А. Общий вид филогенетического дерева штаммов *E. marmotae*. Красными маркерами отмечены штаммы, выделенные от людей. Голубой рамкой отмечена ветвь со штаммами, родственными 16guk. В. Фрагмент филогенетического дерева, представляющего штаммы, родственные 16guk. Приведены сведения о годе, месте и источнике выделения штаммов, номера доступа в GenBank.
 Note: A. General view of the phylogenetic tree of *E. marmotae* strains. Strains isolated from humans are indicated by red markers. A blue border marks a branch containing strains related to 16guk. B. The fragment of a phylogenetic tree representing strains related to 16guk. This information includes the year, place and source where the strain was isolated and the accession numbers in GenBank.

географического распространения *E. marmotae*, осуществляемого мигрирующими животными, включая птиц. Известно, что песцы являются миофагами, причем морские птицы представляют собой важнейшую составляющую их рациона [12]. Обнаружение описываемого штамма в образце материала, отобранного вблизи птичьего базара, предполагает его орнитогенное происхождение.

Альтернативное объяснение филогенетического родства изучаемого штамма европейским штаммам заключается в том, что на территории европейского субконтинента среди диких животных получила распространение ветвь *E. marmotae*, не демонстрирующая специфических адаптаций к отдельным видам хозяев. С учетом существенных различий в образе жизни и рационе питания млекопитающих, распространенных в Центральной Европе и на Земле Франца-Иосифа, последнее предположение представляется менее вероятным, чем гипотеза орнитогенного переноса данного микроорганизма.

Закключение

Обнаружение на одной из наиболее отдаленных арктических территорий штамма *Escherichia marmotae* 16guk демонстрирует возможность появления и циркуляции на островных территориях высокоширотной Арктики штаммов энтеробактерий с существенным патогенным потенциалом, что актуализирует необходимость проведения систематических мониторинговых исследований в данном регионе. При этом, с нашей точки зрения, сбор материала для микробиологических исследований в рамках программ поиска эмерджентных патогенов целесообразно проводить в местах расположения крупных гнездовых мигрирующих птиц.

В силу массовости данных видов животных и их способности к дальним, в том числе трансконтинентальным, миграциям, их функция в качестве векторов переноса инфекций требует глубокого и всестороннего изучения.

Не вызывает сомнения также необходимость исследований экологии *Escherichia marmotae*, в частности, остается открытым вопрос о живых, являющихся резервуарами инфекции.

Литература/References

1. Ali S, Alsayegh AF. Review of major meat-borne zoonotic bacterial pathogens. *Front Public Health* 2022 10:1045599. doi: 10.3389/fpubh.2022.1045599
2. Yousef HMY, Hashad ME, Osman KM, et al. Surveillance of *Escherichia coli* in different types of chicken and duck hatcheries: one health outlook. *Poult Sci*. 2023;102(12):103108. doi: 10.1016/j.psj.2023.103108
3. Gomes TAT, Ooka T, Hernandez RT, et al. *Escherichia albertii* Pathogenesis. *EcoSal Plus*. 2020;9(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0015-2019. doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0015-2019
4. Shah A, Alam S, Kabir M, et al. Migratory birds as the vehicle of transmission of multi drug resistant extended spectrum β lactamase producing *Escherichia fergusonii*, an emerging zoonotic pathogen. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(5):3167–3176. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.01.057
5. Liu S, Jin D, Lan R, et al. *Escherichia marmotae* sp. nov., isolated from faeces of *Marmota himalayana*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2015;65(7):2130–2134. doi:10.1099/ijs.0.000228
6. Liu S, Feng J, Pu J, et al. Genomic and molecular characterisation of *Escherichia marmotae* from wild rodents in Qinghai-Tibet plateau as a potential pathogen. *Sci Rep*. 2019;9(1):10619. doi: 10.1038/s41598-019-46831-3
7. Sivertsen A, Dyrhovden R, Tellevik MG, et al. *Escherichia marmotae* – a Human Pathogen Easily Misidentified as *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0203521. doi: 10.1128/spectrum.02035-21
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123). Доступно на/Available at: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Accessed: 8 Jun 2024.
9. Cieza RJ, Hu J, Ross BN, et al. The IbeA invasin of adherent-invasive *Escherichia coli* mediates interaction with intestinal epithelia and macrophages. *Infect Immun*. 2015;83(5):1904–18. doi: 10.1128/IAI.03003-14.
10. Biggs PJ, Moinet M, Rogers LE, et al. Draft genome sequences of *Escherichia* spp. isolates from New Zealand environmental sources. *Microbiol Resour Announc*. 2024;13(3):e0100723. doi:10.1128/mra.01007-23
11. Zhurilov PA, Andriyanov PA, Tutrina AI, et al. Characterization and comparative analysis of the *Escherichia marmotae* M-12 isolate from bank vole (*Myodes glareolus*). *Sci Rep*. 2023;13(1):13949. doi: 10.1038/s41598-023-41223-0
12. Carbonell Ellgutter JA, Ehrich D, Killengreen ST, et al. Dietary variation in Icelandic arctic fox (*Vulpes lagopus*) over a period of 30 years assessed through stable isotopes. *Oecologia*. 2020;192(2):403–414. doi: 10.1007/s00442-019-04580-0.

Об авторах

- **Батырбек Исметович Асланов** – д. м. н., заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; заведующий НИЛ молекулярной эпидемиологии и исследований бактериофагов ФБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. batyra@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>.
- **Артемиий Евгеньевич Гончаров** – д. м. н., заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. phage1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-6656>.
- **Виктория Васильевна Колоджиева** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. vika-el@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1537-211X>.
- **Даниил Валерьевич Азаров** – к. м. н., с. н. с. НИЛ молекулярной эпидемиологии и исследований бактериофагов ФБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; н. с. лаборатории функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». denazarov.da@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2483-5144>.

Поступила: 26.07.2024. Принята к печати: 27.09.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Batyrbek I. Aslanov** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. batyra@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>.
- **Artemiy E. Goncharov** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine; Professor, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. phage1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-6656>.
- **Viktoria V. Kolodzhieva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. vika-el@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1537-211X>.
- **Daniil V. Azarov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Researcher, Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine. denazarov.da@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2483-5144>.

Received: 26.07.2024. Accepted: 27.09.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Оценка эффективности риск-ориентированной технологии обработки рук в кардиохирургии

Е. Е. Садовников^{*1}, Н. В. Кондрикова², О. Л. Барбараш², Е. Б. Брусина¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Актуальность. Серьезным осложнением во всем мире являются инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), одной из причин которых считается ненадлежащая обработка рук. Соблюдение требований гигиены рук, по данным зарубежных авторов, достигается лишь в 38% случаев. Технологией управления риском является внедрение в практику стандартной операционной процедуры, а эффективным инструментом анализа несоответствия ее стандартам служит система аудитов, позволяющая своевременно реагировать на выявленные нарушения. Внедрение системы аудитов эпидемиологической безопасности медицинских технологий представляется частью риск-ориентированного подхода к профилактике инфекционных осложнений. **Цель.** Оценить эффективность аудита технологии обработки рук как инструмента для снижения риска возникновения инфекций. **Материалы и методы.** На протяжении трехлетнего периода был проведен аудит технологии обработки рук в четырех отделениях кардиохирургического центра, в ходе которого проанализировано 9924 чек-листа. Аудит проводился по ранее разработанным нами методическими рекомендациям. Результаты аудита были обработаны в программе Microsoft Excel с формированием базы данных. Градация рисков была выполнена для каждого чек-листа с использованием матрицы риска и функции перцентиль с шагом в 0,25. **Результаты.** Во время проведения аудитов были оценены пять позиций, связанных с технологией обработки рук: оснащение рабочего места для обработки рук, техника обработки рук, наличие антисептика в зонах обязательной обработки рук, эпидемиологическая безопасность при манипуляциях и уходе за пациентом, организация системы обработки рук. Изначально риск на всех позициях был оценен как высокий. Проведение корректирующих мероприятий позволило снизить риск возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, до низких значений, а частота инфекций в кардиохирургическом стационаре уменьшилась с 3,42 до 1,25 на 1000 пациентодней. **Выводы.** Внедрение системы аудита технологии обработки рук является эффективной мерой снижения риска возникновения ИСМП.

Ключевые слова: аудит, обработка рук, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Садовников Е. Е., Кондрикова Н. В., Барбараш О. Л. и др. Оценка эффективности риск-ориентированной технологии обработки рук в кардиохирургии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):56-62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-56-62>

Assessing the Effectiveness of Risk-Oriented Handwashing in Cardiac Surgery

EE Sadovnikov^{**1}, NV Kondrikova², OL Barbarash², EB Brusina¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Relevance. Healthcare-associated infections are a serious complication worldwide, with improper hand cleaning thought to be the main cause. Compliance with handwashing requirements is achieved in only 38% of cases. A risk management technology is the implementation of a standard operating procedure in practice, and an effective tool for analyzing non-compliance with its standards is an audit system that allows you to respond in a timely manner to existing deviations. The introduction of a system of audits of the epidemiological safety of medical technologies seems to be one of the directions of the risk-based approach to the prevention of infectious complications. **Aim.** To evaluate the effectiveness of hand sanitizing technology audits as a tool to reduce the risk of infections. **Materials and methods.** Over a three-year period, an audit of handwashing was carried out in four departments of the cardiac surgery center, during which 9924 checklists were analyzed. The audit itself took place according to the methodological recommendations we had previously developed. The audit results were processed in Microsoft Excel to form

* Для переписки: Садовников Евгений Евгеньевич, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. +7 (913) 290-32-71, evsadov1@gmail.com. © Садовников Е. Е. и др.

** For correspondence: Evgeny E. Sadovnikov, Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. +7 (913) 290-32-71, evsadov1@gmail.com. © Sadovnikov EE, et al.

a database. Risk grading was carried out for each checklist using the risk matrix and the Percentile function in increments of 0.25

Results. During the audit, 5 items related to hand treatment technology were assessed: equipment of the workplace for hand treatment, hand treatment technology, the presence of antiseptic in areas of mandatory hand treatment, epidemiological safety during manipulation and patient care, organization of the hand treatment system. Initially, the risk in all positions was assessed as high, the implementation of corrective measures reduced the risk of infections associated with the provision of medical care to low values, and the incidence of infections in the cardiac surgery hospital decreased from 3.42 to 1.25 per 1000 patient days.

Conclusion. The introduction of an audit system for hand sanitizing technology is an effective measure to reduce the risk of infection.

Keywords: audit, handwashing, healthcare-associated infections

No conflict of interest to declare.

For citation: Sadovnikov EE, Kondrikova NV, Barbarash OL et al. Assessing the effectiveness of risk-oriented handwashing in cardiac surgery. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):56-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-56-62>

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), имеют многофакторное происхождение, одним из факторов является ненадлежащая обработка рук [1]. В систематическом обзоре, опубликованном испанскими экспертами, отмечается, что в среднем только 38% медицинского персонала соблюдает требования к гигиене рук. Объясняется это, прежде всего, недостаточным уровнем знаний, дефицитом времени между проведением манипуляций, а также несоответствующими условиями [2,3]. Современная стратегия обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи основана на риск-ориентированном подходе. Технология гигиены рук включает создание условий для их обработки, обучение персонала, мониторинг процесса и обратную связь по его результатам и предполагает:

- использование в практике стандартной операционной процедуры (СОП), которая посредством утвержденного алгоритма действий снижает вероятность возникновения риска нежелательных событий при выполнении гигиены рук;
- разработку чек-листов, позволяющих проводить оценку технологии обработки рук;
- проведение корректирующих мероприятий посредством анализа несоответствий, выявленных в ходе оценки гигиены рук [4,5].

Частью риск-ориентированного подхода является система аудитов, обеспечивающих высокий уровень эпидемиологической безопасности медицинских технологий и позволяющих уменьшить вероятность возникновения инфекционных осложнений путем анализа риска и своевременного реагирования с принятием мер для его снижения [6,7].

Цель – оценить эффективность риск-ориентированной технологии обработки рук как инструмента для снижения риска возникновения ИСМП.

Материалы и методы

Исследование проводилось с 10.01.2020 г. по 31.12.2022 г. в крупном кардиохирургическом центре. По разработанным нами методическим рекомендациям* аудита технологии обработки рук в четырех

отделениях ежеквартально анализировались 205 рабочих мест для обработки рук и оценивалась технология обработки рук у 307 медицинских работников, по результатам которого получено 9924 чек-листов. Внедрение этой технологии подразумевало три этапа: подготовительный, основной и заключительный. При подготовке (подготовительный этап) была сформирована и утверждена рабочая группа из различных специалистов, определен и выстроен бюджет рабочего времени при помощи диаграммы Ганта, разработан СОП технологии обработки рук и чек-листы, разработанные на принципе двоичной оценки (да/нет).

На основном этапе была проведена оценка технологии обработки рук по пяти позициям:

1. Оснащение рабочего места для обработки рук.
2. Техника обработки рук.
3. Наличие антисептика в зонах обязательной обработки рук.
4. Эпидемиологическая безопасность при манипуляциях и уходе за пациентом.
5. Организация системы обработки рук.

Каждая позиция полученных чек-листов анализировалась с использованием балльной оценки согласно ранее разработанной матрице риска вероятности возникновения ИСМП. Степень риска была разделена на четыре уровня: низкий, средний, высокий и чрезвычайно высокий.

На заключительном этапе разработаны и предложены корректирующие мероприятия для снижения риска с дальнейшей оценкой частоты ИСМП после аудита.

Статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 14.0. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Критерий χ^2 использован для обнаружения значимых различий между двумя группами данных. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Градация рисков была выполнена для каждого чек-листа с помощью функции перцентиль с шагом в 0,25.

Результаты

При оценке оснащения рабочих мест для обработки рук изначальное количество баллов составило 26 135, что по градации было отнесено

* Аудит эпидемиологической безопасности медицинских технологий. Аудит технологии обработки рук. Методические рекомендации, 2020. – С. 54.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

к высокому уровню риска присоединения ИСМП. Наиболее частыми несоответствиями были отсутствие бумажных салфеток (42%) и крана с бесконтактным/локтевым смесителем (26%). Устранение наиболее частых несоответствий, таких как замена смесителей на бесконтактные, бесперебойное обеспечение одноразовыми бумажными салфетками позволило снизить риск в 4 раза ($p < 0,0001$), степень риска была оценена как низкая, суммарное количество баллов составило 6534 (рис. 1).

Анализ техники обработки рук выявил высокий риск ИСМП при выполнении этой манипуляции, суммарное количество баллов составило 26 863, распространенными несоответствиями являлись

неправильное использование антисептика (46%) и ошибки при закрывании крана (22%). Разработка стандартной операционной процедуры обработки рук с последующим обучением сотрудников снизила число несоответствий до 5906 баллов, тем самым уменьшив риск в 4,5 раза, $p < 0,0001$ (рис. 2).

Результаты анализа чек-листов для оценки наличия антисептиков в зонах обязательной обработки рук продемонстрировали высокий риск ИСМП, суммарное число баллов составило 253, а основным видом несоответствий явилось отсутствие прикроватных антисептиков (35%). Дооснащение антисептиками в обязательных местах для обработки рук уменьшило риск в 5 раз ($p < 0,0001$),

Рисунок 1. Оснащение рабочих мест для обработки рук
Figure 1. Equipping workstations for handwashing

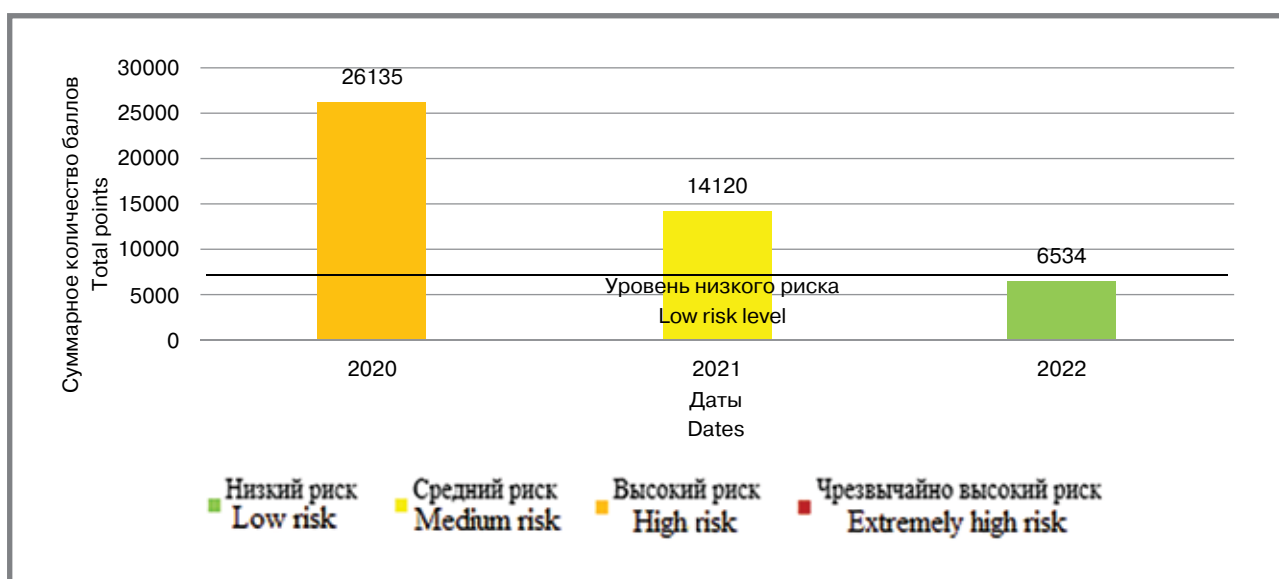
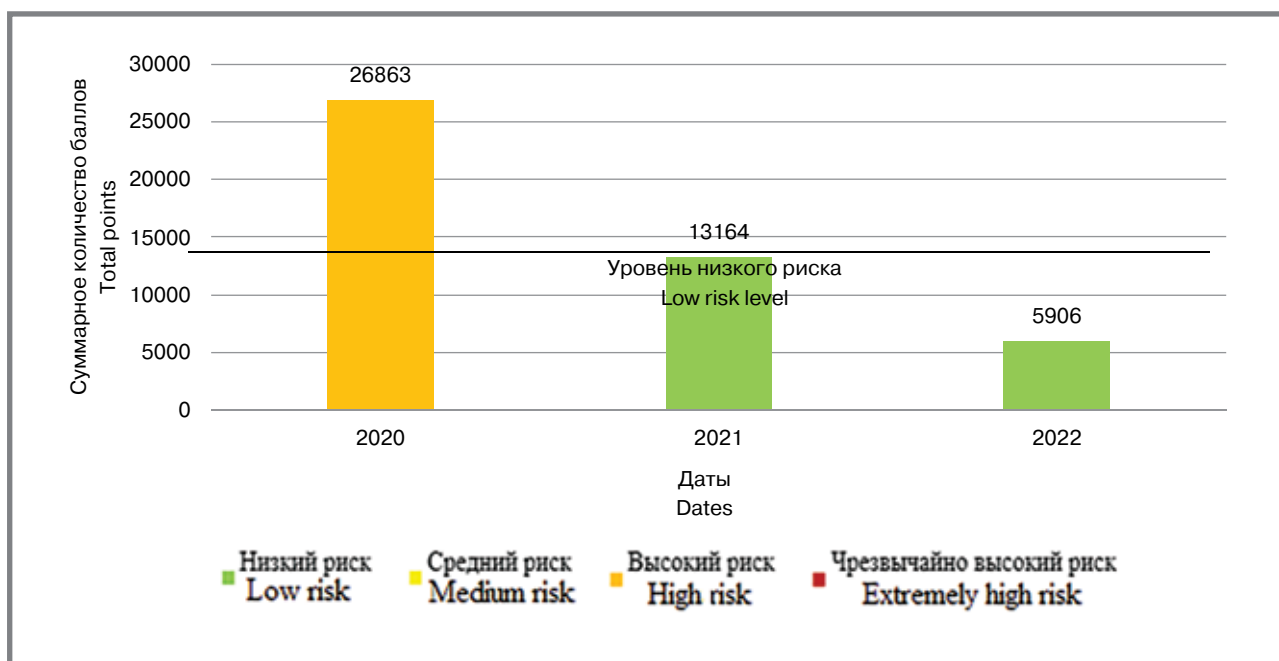


Рисунок 2. Техника обработки рук
Figure 2. Handwashing technique



суммарное число баллов составило 51, что оценено как низкий риск (рис. 3).

В ходе оценки эпидемиологической безопасности при манипуляциях и уходе за пациентом вероятность присоединения инфекции была отнесена к высокой градации риска (27 016 баллов). Обработка рук после контакта с окружающими пациента предметами не была проведена в 39% случаев, а после непосредственного контакта с пациентом – в 19% случаев. Размещение в местах обработки рук наглядных памяток с описанием техники обработки рук и проведение обучения сотрудников по выполнению манипуляций снизило вероятность риска в 3 раза ($p < 0,0001$) до 9006 баллов – низкая степень риска (рис. 4).

По результатам организации системы обработки рук выявленный риск был градирован как

чрезвычайно высокий (736 баллов), а самым распространенным несоответствием стало отсутствие еженедельного учета расхода антисептиков. Его коррекция совместно с разработкой и внедрением СОП снизила риск ИСМП в 5 раз (147 баллов, $p < 0,0001$, рис. 5).

Внедрение риск-ориентированной технологии обработки рук уменьшило частоту ИСМП в кардиохирургическом стационаре с 3,42 до 1,25 на 1000 пациенто-дней (рис. 6).

Обсуждение

Гигиена рук является одной из самых распространенных технологий, определяющих эпидемиологическую безопасность медицинской помощи [8]. Риск присоединения ИСМП имеет непосредственную связь

Рисунок 3. Наличие антисептика в зонах обязательной обработки рук
Figure 3. Availability of antiseptics in mandatory handwashing

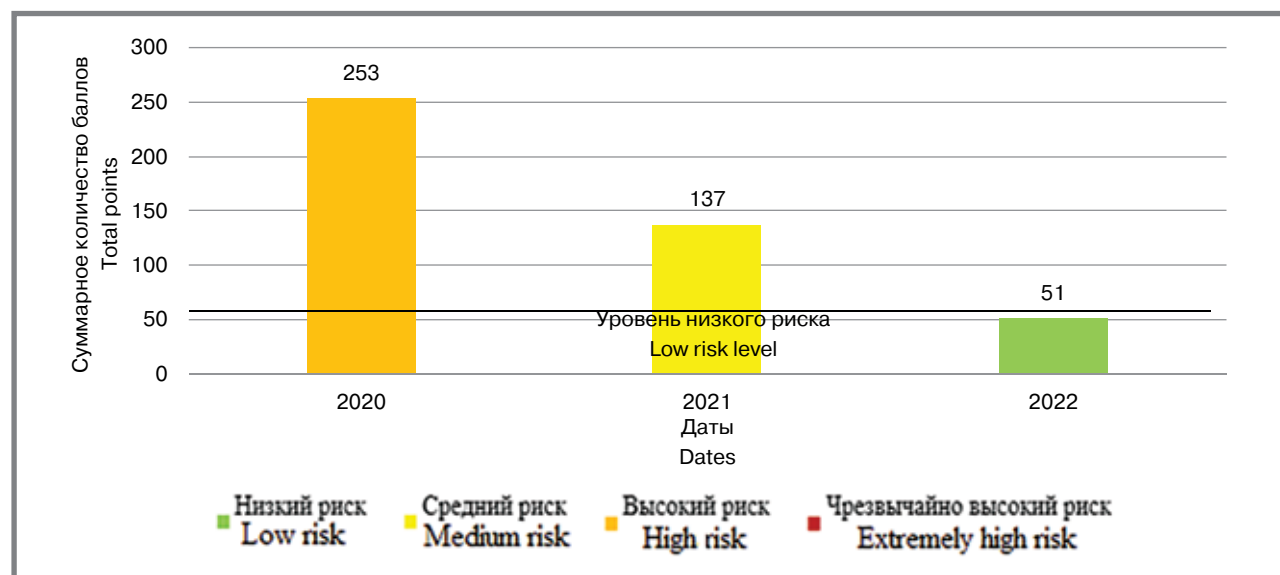
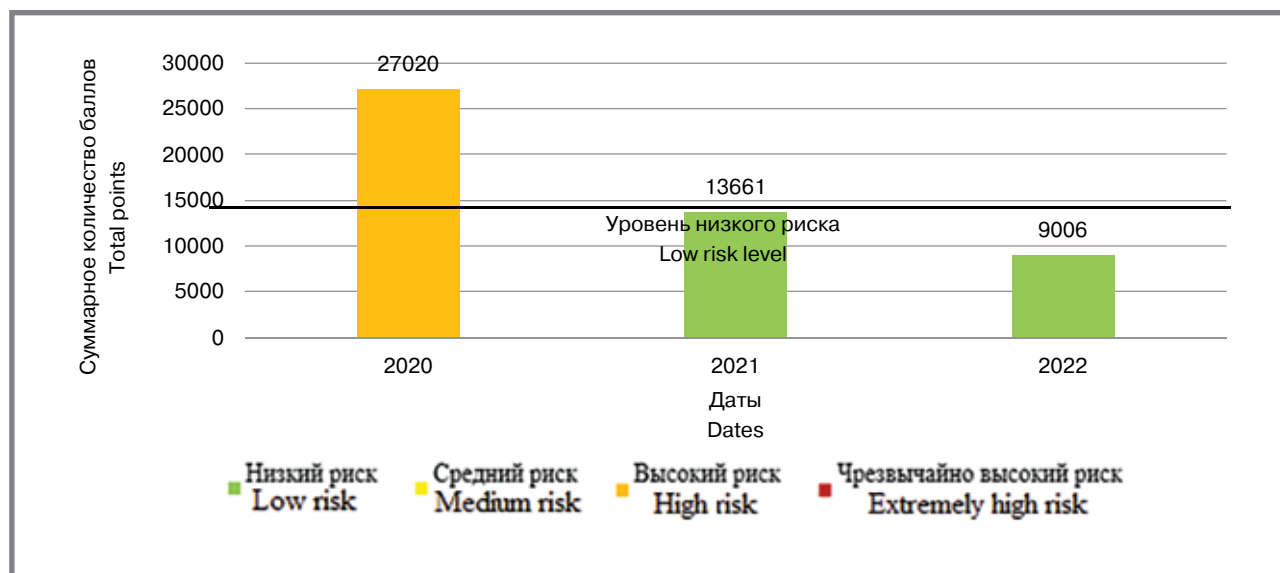


Рисунок 4. Эпидемиологическая безопасность при манипуляциях и уходе за пациентом
Figure 4. Epidemiological safety during manipulation and patients



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 5. Организация системы обработки рук

Figure 5. Organization system handwashing

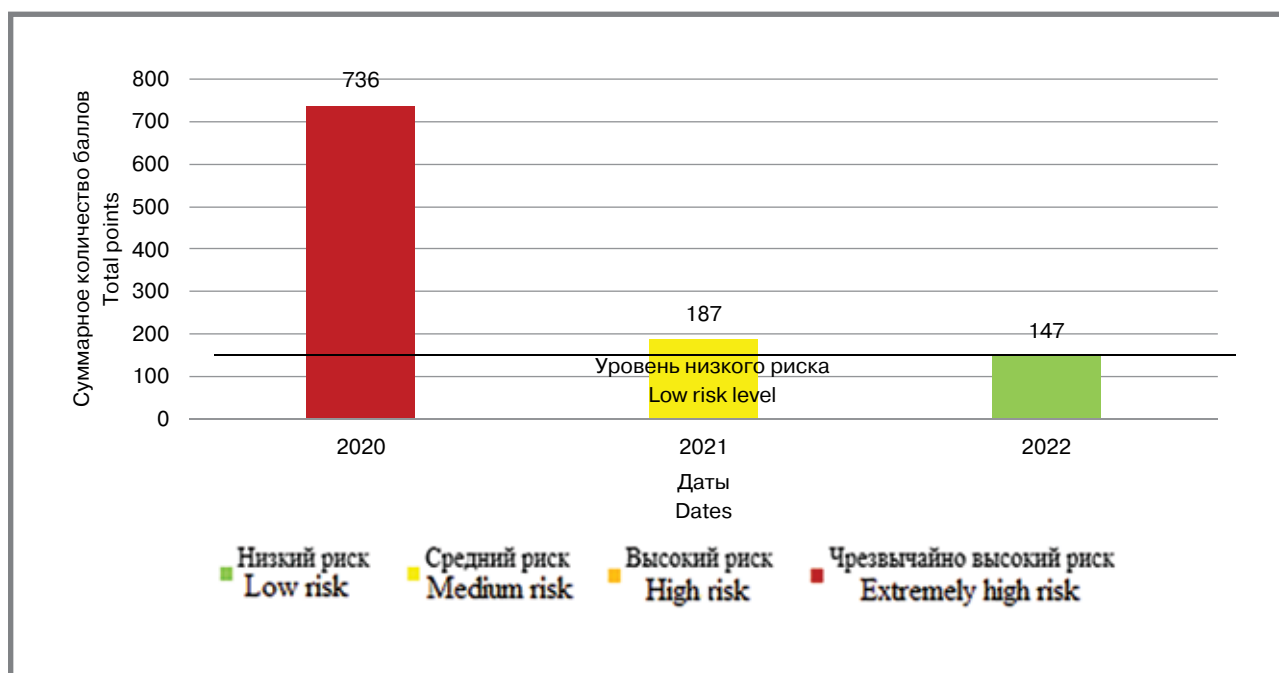
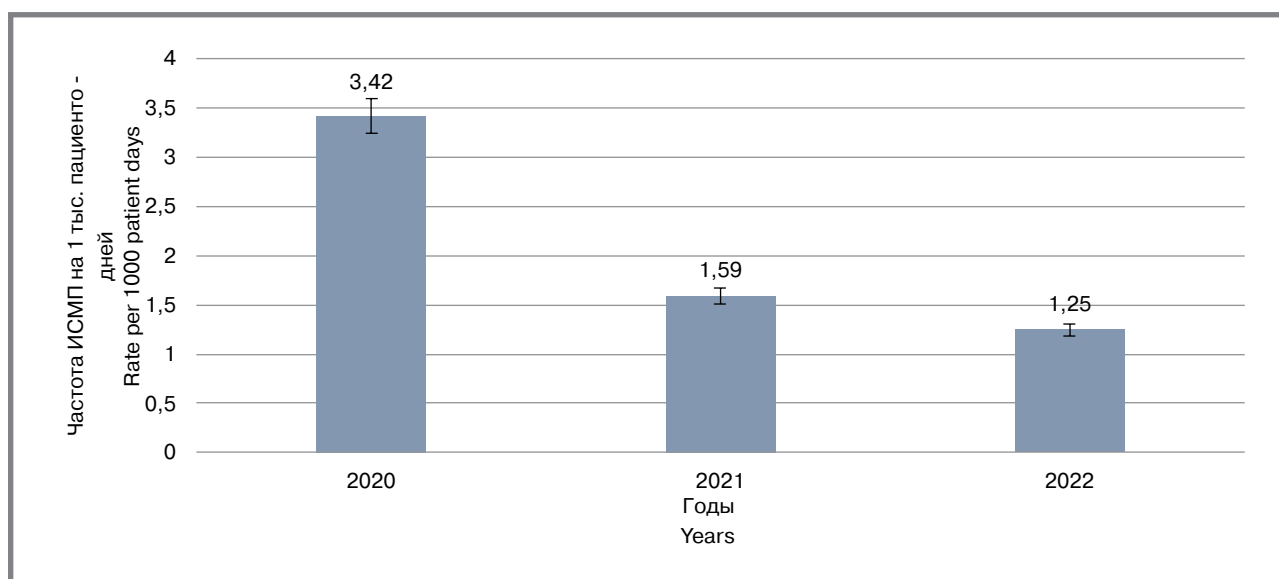


Рисунок 6. Частота ИСМП в кардиохирургии

Figure 6. Incidence of HAIs in a cardiac surgery



с обработкой рук, что подтверждается результатами как нашего исследования, так и работой других авторов [9]. В последнее время риск-ориентированный подход широко применяется в медицине для обеспечения контроля заданных параметров [10]. Постоянный мониторинг гигиены рук играет важную роль в обеспечении эпидемиологической безопасности благодаря оперативной «online» коррекции ситуации, что позволяет снизить количество выявленных отклонений от заданных параметров [11].

Разработанная и внедренная нами система аудита позволила:

- Сформировать рабочую группу из заведующих структурными подразделениями заинтересованных

лиц, вовлеченных в процесс управления, а также исполнителей (средний медицинский и врачебный персонал). Именно рабочая группа является эффективным инструментом внутригруппового взаимодействия, так как стирает установленные должностные границы и способствует взаимодействию между всеми участниками процесса [12].

- Разработать и внедрить в практику СОП «Технология обработки рук», доступный каждому сотруднику в режиме «online». В подтверждение данных других авторов результаты нашего исследования свидетельствуют, что разработка и внедрение стандартной операционной процедуры по обработке рук благодаря строгому соблюдению

алгоритма данной манипуляции позволяет минимизировать риск присоединения инфекции, способствуя унификации процесса и обеспечению безопасности медицинской помощи [13,14].

- Утвердить чек-листы для оценки эффективности гигиены рук с целью контроля соблюдения сотрудниками ранее внедренной СОП «технология обработки рук» посредством двоичной системы оценки (да/нет), позволяющие аудитору рационализировать расход бюджета рабочего времени в процессе аудита [15].
- Выявить несоответствие данной процедуры разработанному алгоритму гигиены рук. Как по результатам нашего исследования, так и по данным зарубежных авторов [16], неэффективность обработки рук среди медицинского персонала связана не только с низкой приверженностью к данной процедуре, но и с недостаточным оснащением мест для ее выполнения.
- Ранжировать выявленные несоответствия согласно матрице рисков для расстановки приоритета по их снижению. Эффективным методом оценки риска является использование матрицы, позволяющей ранжировать риск путем оценки вероятности и последствий его возникновения [17].
- Провести корректирующие мероприятия, утвержденные на заседаниях рабочих групп

в установленные временные рамки. По данным Kumar A. с соавторами, согласующимися с результатами нашего исследования, проведение обучения медицинского персонала (практические занятия, видео-уроки, размещение наглядных памяток), а также меры по дополнительному оснащению мест для обработки рук способствовали повышению комплаентности персонала к гигиене рук и позволили уменьшить риск нежелательных событий [18].

- Повторить проведение аудита для оценки предложенных мероприятий по снижению риска с целью принятия новых управленческих решений по устранению несоответствий процессов обработки рук стандартным операционным процедурам. Регулярность оценки технологии обработки рук продемонстрировала свою эффективность в исследовании Huang F. с соавторами, что выражалось в увеличении приверженности медицинского персонала гигиене рук [19].

Внедрение риск-ориентированного подхода путем стандартизации медицинских технологий и оценки риска нежелательных событий является эффективной мерой обеспечения безопасности медицинской помощи в клиниках различного профиля, в том числе в кардиохирургических стационарах [20].

Литература

1. Martos-Cabrera, M. B., Mota-Romero, E., et al. Hand Hygiene Teaching Strategies among Nursing Staff: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*. 2019. Vol 16 N 17, 3039. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173039>
2. Stadler, R. N., Tschudin-Sutter, S. (2020). What is new with hand hygiene? *Current opinion in infectious diseases*, 2019 Vol 33 N4, P. 327–332. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000654>
3. Boyce J. M. Hand Hygiene, an Update. *Infectious disease clinics of North America*, 2021 Vol 35 N3, P. 553–573. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.04.003>
4. Lotfinejad, N., Peters, A., Tartari, E., et al. Hand hygiene in health care: 20 years of ongoing advances and perspectives. *The Lancet. Infectious diseases*, 2021 Vol. 21 N8, P. 209–221. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00383-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00383-2)
5. Фатхуллина Л. С., Гололобова Т. В., Александрова О. Ю. и др. Разработка и применение системы стандартных операционных процедур в медицинской организации как инструмента обеспечения безопасности медицинской деятельности. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020. Т.1, №2. С. 43–51. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202001-02043-051>
6. Mukherjee, R., Roy, P., Parik, M. Achieving Perfect Hand Washing: an Audit Cycle with Surgical Internees. *The Indian journal of surgery*, 2021 Vol. 83 N5, P. 1166–1172. <https://doi.org/10.1007/s12262-020-02619-8>
7. Брусина Е. Б., Ковалишена О. В., Цигельник А. М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017; №4 (16):73–80. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80>
8. Kumar A., Kumar R., Gupta A. K., et al. Improvement of Hand Hygiene Compliance Using the Plan-Do-Study-Act Method: Quality Improvement Project from a Tertiary Care Institute in Bihar, India. *Cureus* 2022 Vol. 14 N6, e25590. <https://doi.org/10.7759/cureus.25590>
9. Лакстанов М. И., Кузьменко С. А., Мозес В. Г. и др. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у больных муковисцидозом в многопрофильном стационаре Кузбасса за период 2020–2021 годы. *Медицина в Кузбассе*. 2022. №4. С. 5–9. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-4-5-9>
10. Худченко А. Г., Бродская Т. А., Гончаров К. В. Развитие системы управления качеством и безопасностью медицинской деятельности в Приморском крае. *Общественное здоровье*. 2022, 2(3):50–63. <https://doi.org/10.21045/27821676202123-50-63>
11. Smiddy, M. P., Murphy, O. M., Savage, E., et al. Efficacy of observational hand hygiene audit with targeted feedback on doctors' hand hygiene compliance: A retrospective time series analysis. *Journal of infection prevention*, 2019 Vol. 20 N4, 164–170. <https://doi.org/10.1177/1757177419833165>
12. Hut-Mosell, L., Ahaas, K., Welker, G., et al. Understanding how and why audits work in improving the quality of hospital care: A systematic realist review. *PLoS one*, 2021 Vol. 16 N3, e0248677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248677>
13. Anguraj, S., Ketan, P., Sivaradj, M., et al. The effect of hand hygiene audit in COVID intensive care units in a tertiary care hospital in South India. *American journal of infection control*, 2021 Vol.49 N10, 1247–1251. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.07.008>
14. Chaudhary P, Gupta V. Hand hygiene with interventions: an observational study from a tertiary care institute over 2 years. *J Prev Med Hyg*. 2024 Vol.64 N4, E488–E492. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.4.3087>
15. Калугина М. Г. Анализ практического опыта разработки и внедрения стандартных операционных процедур в деятельность среднего медицинского персонала. *Менеджер здравоохранения*. 2023; №10 P42–48. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2023-10-42-48>
16. Abou Mrad, Z., Saliba, N., Abou Merhi, D., et al. Sustaining compliance with hand hygiene when resources are low: A quality improvement report. *PLoS one*, 2021 Vol. 15 N11, e0241706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241706>
17. Брусина Е. Б., Барбараш О. Л. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-менеджмент). *Медицинский альманах*. 2015. №5 (40). Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/upravlenie-riskom-infektsiy-svyazannyh-s-okazaniem-meditsinskoy-pomoschi-risk-menedzhment> (дата обращения: 02.07.2024).
18. Thomas, A. M., Kaur, S., Biswal, M., et al. Effectiveness of hand hygiene promotional program based on the WHO multimodal hand hygiene improvement strategy, in terms of compliance and decontamination efficacy in an indian tertiary level neonatal surgical intensive care unit. *Indian journal of medical microbiology*, 2019 Vol.37 N4, 496–501. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_47
19. Huang, F., Boudjema, S., Brouqui, P. Three-year hand hygiene monitoring and impact of real-time reminders on compliance. *The Journal of hospital infection*, 2021 N 117, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.08.015>
20. Худченко А. Г., Бродская Т. А., Гончаров К. В. Развитие системы управления качеством и безопасностью медицинской деятельности в Приморском крае. *Общественное здоровье*. 2022, Т.2 №3 С. 50–63. <https://doi.org/10.21045/27821676202123-50-63>

References

1. Martos-Cabrera, M. B., Mota-Romero, E., Martos-García, R., et al. Hand Hygiene Teaching Strategies among Nursing Staff: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 2019 16(17), 3039. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173039>
2. Stadler, R. N., Tschudin-Sutter, S. (2020). What is new with hand hygiene? *Current opinion in infectious diseases*, 2019 33(4), 327–332. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000654>
3. Boyce J. M. Hand Hygiene, an Update. *Infectious disease clinics of North America*, 2021 35(3), 553–573. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.04.003>
4. Lotfinejad, N., Peters, A., Tartari, E., et al. Hand hygiene in health care: 20 years of ongoing advances and perspectives. *The Lancet. Infectious diseases*, 2021 21(8), e209–e221. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00383-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00383-2)
5. Fatkhullina LS, Gololobova TV, Aleksandrova OYu, et al. Development and application of a standard operating procedure system in a medical organization as a tool for ensuring the safety of medical activities. *Health care Standardization Problems*. 2020; 1-2: 43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.26347/1607-2502202001-02043-051>
6. Mukherjee, R., Roy, P., & Parik, M. (2021). Achieving Perfect Hand Washing: an Audit Cycle with Surgical Internees. *The Indian journal of surgery*, 83(5), 1166–1172. <https://doi.org/10.1007/s12262-020-02619-8>
7. Brusina E.B., Kovalishena O.V., Tsigelnik A.M. Healthcare-Associated Infections: Trends and Prevention Prospectives. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):73–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80>
8. Kumar A., Kumar R., Gupta A. K., et al. Improvement of Hand Hygiene Compliance Using the Plan-Do-Study-Act Method: Quality Improvement Project from a Tertiary Care Institute in Bihar, India. *Cureus* 2022 14(6), e25590. <https://doi.org/10.7759/cureus.25590>
9. Likstanov M.I., Kuzmenko S.A., Moses V.G., et al. Prevention of infections associated with the provision of medical care in patients with cystic fibrosis in a multidisciplinary hospital in Kuzbass for the period 2020–2021 // *Medicine in Kuzbass*. 2022. 4. 5–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-4-5-9>
10. Khudchenko A.G., Brodskaya T.A., Goncharov K.V. Development of a quality and safety management system for medical activities in the Primorsky Region. *Public Health*. 2022;2(3):50–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-2-3-50-63>
11. Smiddy, M. P., Murphy, O. M., Savage, E., Fitzgerald, A. P., O' Sullivan, B., Murphy, C., Bernard, M., & Browne, J. P. (2019). Efficacy of observational hand hygiene audit with targeted feedback on doctors' hand hygiene compliance: A retrospective time series analysis. *Journal of infection prevention*, 20(4), 164–170. <https://doi.org/10.1177/1757177419833165>
12. Hut-Mossel, L., Ahaus, K., Welker, G. et al. Understanding how and why audits work in improving the quality of hospital care: A systematic realist review. *PloS one*, 2021, 16(3), e0248677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248677>
13. Anguraj, S., Ketan, P., Sivaradij, M., et al. The effect of hand hygiene audit in COVID intensive care units in a tertiary care hospital in South India. *American journal of infection control*, 2021 49(10), 1247–1251. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.07.008>
14. Chaudhary P, Gupta V. Hand hygiene with interventions: an observational study from a tertiary care institute over 2 years. *J Prev Med Hyg*. 2024; 64(4):E488–E492. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.4.3087>
15. Kalugina M.G. Analysis of practical experience in the development and implementation of standard operating procedures in the activities of nursing staff. *Healthcare manager*. 2023; 10:42–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2023-10-42-48>
16. Abou Mrad, Z., Saliba, N., Abou Merhi, D., et al. Sustaining compliance with hand hygiene when resources are low: A quality improvement report. 2021 *PloS one*, 15(11), e0241706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241706>
17. Brusina E.B., Barbarash O. L. Managing the risk of infections associated with the provision of medical care (risk management). *Medical almanac*. 2015. No. 5 (40) (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/upravlenie-riskom-infektsiy-svyazannyh-s-okazaniem-meditsinskoy-pomoschi-risk-menedzhment> (date of access: 07/02/2024).
18. Thomas, A. M., Kaur, S., Biswal, M. Effectiveness of hand hygiene promotional program based on the WHO multimodal hand hygiene improvement strategy, in terms of compliance and decontamination efficacy in an indian tertiary level neonatal surgical intensive care unit. *Indian journal of medical microbiology*, 2019, 37(4), 496–501. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_47
19. Huang, F., Boudjema, S., Brouqui, P. Three-year hand hygiene monitoring and impact of real-time reminders on compliance. *The Journal of hospital infection*, 2021, 117, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.08.015>
20. Khudchenko A. G., Brodskaya T. A., Goncharov K. V. Development of a system for managing the quality and safety of medical activities in the Primorsky Territory. *Public health*. 2022, 2 (3) 50–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/27821676202123-50-63>

Об авторах

- **Евгений Евгеньевич Садовников** – аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. +7 (913) 290-32-71, evsadvov1@gmail.com. ORCID 0000-0002-4335-0962.
- **Наталья Владимировна Кондрикова** – заместитель главного врача по медицинской части ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6. ORCID 0000-0001-5134-2076.
- **Ольга Леонидовна Барбараш** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6. ORCID: 0000-0002-4642-3610.
- **Елена Борисовна Брусина** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. ORCID: 0000-0002-8616-3227.

Поступила: 04.07.2024. Принята к печати: 09.09.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Evgeny E. Sadovnikov** – Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. +7 (913) 290-32-71, evsadvov1@gmail.com. ORCID 0000-0002-4335-0962.
- **Natilai V. Kondrikova** – Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, boul. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, 650002, Russian Federation. ORCID 0000-0001-5134-2076.
- **Olga L. Barbarash** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, boul. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, 650002, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4642-3610.
- **Elena B. Brusina** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8616-3227.

Received: 04.07.2024. Accepted: 09.09.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Спектр вируснейтрализующих антител у пациентов с COVID-19, заболевших во время циркуляции различных вариантов SARS-CoV-2

С. К. Пылаева^{*1,2}, Л. И. Козловская^{1,3,4}, А. А. Еровиченков¹, Д. И. Сиразова¹,
Е. Ю. Шустова¹, Е. А. Артамонова¹, А. А. Синюгина¹, И. В. Гордейчук^{1,6},
Д. В. Троцанский⁵, Е. В. Косарева⁵, О. Н. Солодовникова^{2,5}, Р. К. Коготыжев⁵,
А. Ю. Берестовская⁵, И. Н. Тюрин^{2,5}, Д. Н. Проценко^{2,5}, А. А. Ишмухаметов¹

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

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (РНИМУ им. Н. И. Пирогова), Москва

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁴ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

⁵Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

⁶Институт трансляционной медицины и биотехнологии (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. SARS-CoV-2 начал активно циркулировать в человеческой популяции с конца 2019 г. К 2021 г. вирус приобрел более 140 нуклеотидных мутаций и 20 делеций на геном от исходного варианта, выявленного в Ухани. При широкой циркуляции вируса увеличивается доля переболевших, однако неясно насколько хорошо нейтрализующие антитела, сформированные ранними вариантами, нейтрализуют новые линии варианта Омикрон. **Цель.** Анализ нейтрализующей активности сывороток, собранных от пациентов с диагнозом «COVID-19» в 2020–2021 гг., по отношению к вариантам SARS-CoV-2, циркулировавшим в 2020–2023 гг. **Материалы и методы.** Проведен анализ нейтрализующей активности 286 сывороток взрослых пациентов разного возраста, переболевших COVID-19 в 2020–2021 гг. во время циркуляции прототипных линий и варианта Дельта SARS-CoV-2, против штаммов исходных линий и варианта Омикрон BA.1 и XBB.1.9. 2. **Результаты.** Не менее 10% сывороток людей, переболевших COVID-19 во время циркуляции прототипных штаммов, и не менее 50% людей, переболевших во время циркуляции варианта Дельта, содержат антитела, нейтрализующие вариант XBB.1.9 Омикрон, циркулировавший в 2023 г. **Заключение.** Таким образом, часть людей, независимо от возраста, переболевших в 2020–2021 гг., обладают спектром антител, способным нейтрализовать актуальные и, возможно, родственные им варианты SARS-CoV-2, которые сформируются в ближайшем будущем, несмотря на значительные различия в аминокислотной последовательности белка S, накопленные за время циркуляции вируса. Однако не выявлено сильной положительной корреляции между уровнями IgG к рецептор-связывающему домену и титрами вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2, что может затруднять серологическую диагностику COVID-19 и приводить к неправильной оценке защищенности человека и наличия иммунной прослойки к SARS-CoV-2 при проведении популяционных исследований.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, серологический тест, нейтрализующие антитела, BNA, NAT, связывающие антитела
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Пылаева С. К., Козловская Л. И., Еровиченков А. А. и др. Спектр нейтрализующих антител у пациентов с COVID-19, заболевших во время циркуляции различных вариантов SARS-CoV-2 в 2020-2021 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):63-72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-63-72>

* Для переписки: Пылаева София Константиновна, м. н. с. клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН», 108819, Россия, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. +7 (916) 853-74-94, pylaeva@gmail.com.
©Пылаева С. К. и др.

Neutralizing Antibody Spectrum in COVID-19 Patients who Became Ill During the Circulation of Different SARS-CoV-2 Variants

SK Pylaeva^{*1,2}, LI Kozlovskaya^{1,3,4}, AA Erovichenkov⁴, DI Sirazova¹, EY Shustova¹, EA Artamonova¹, AA Sinyugina¹, IV Gordeychuk^{1,6}, DV Troshyanskiy⁵, EV Kosareva⁵, ON Solodovnikova^{2,5}, RK Kogotyzhev⁵, AU Berestovskaia⁵, IN Tyurin^{2,5}, DN Protsenko^{2,5}, AA Ishmukhametov¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁶Institute for Translational Medicine and Biotechnology (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

SARS-CoV-2 has been actively circulating in the human population since late 2019. During this time, the virus acquired more than 140 nucleotide mutations and 20 deletions per genome from the original variant identified in Wuhan. As the virus circulates, the proportion of re-infected individuals increases, but it is unclear how well neutralizing antibodies formed by infection with early variants neutralize the new Omicron variant lines. We analyzed the neutralizing activity of 286 sera from 286 adult patients with COVID-19 in 2020-2021, during the circulation of the prototypical lines and the Delta variant of SARS-CoV-2, against strains of the original lines and the Omicron BA.1 and XBB.1.9. 2. About 10% of the sera of people who overexperienced COVID-19 while the prototypical strains were circulating and about 50% of people who overexperienced it while the Delta variant was circulating contain antibodies that neutralize Omicron XBB.1.9 was circulating in 2023. Thus, a fraction of people, regardless of age, who became infected in 2020-2021 have an antibody spectrum capable of neutralizing current and possibly related SARS-CoV-2 variants that will emerge in the near future. However, no strong positive correlation was found between IgG levels to RBD and NAT titers to SARS-CoV-2 ($R < 0.5$), which may complicate serologic diagnosis of COVID-19 and lead to inappropriate assessment of human protection and the presence of an immune layer to SARS-CoV-2 in population-based studies.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, serological test, neutralizing antibodies, NAT, binding antibodies

No conflict of interest to declare.

For citation: Pylaeva SK, Kozlovskaya LI, Erovichenkov AA et al. Neutralizing antibody spectrum in COVID-19 patients who became ill during the circulation of different SARS-CoV-2 variants in 2020-2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):63-72 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-63-72>

Введение

С момента начала пандемии COVID-19 в мире было зарегистрировано более 767 млн случаев COVID-19 и более 6,9 млн подтвержденных летальных исходов [1]. Несмотря на заверченный статус пандемии, заболеваемость COVID-19 сохраняется, продолжает нести социально-экономический ущерб и нагрузку на системы здравоохранения, а вирус SARS-CoV-2 продолжает эволюционировать [2].

За время циркуляции с 2020 г. SARS-CoV-2 приобрел более 140 нуклеотидных мутаций и 20 делеций на геном от исходного варианта, выявленного в Ухани. Большая часть изменений коснулась белка вириона S, образующего шипы на поверхности вирусной частицы, и его рецептор-связывающего домена (RBD), опосредующего связывание с ACE2 молекулой клетки. Эти изменения образуются в результате накопления иммунной прослойки в человеческой популяции и опосредуют уклонение вируса от иммунного ответа человека [3]. Большинство изменений практически не влияют на свойства вируса. Однако некоторые мутации определяют скорость распространения вируса, тяжесть связанного с ним заболевания и другие его характеристики [2].

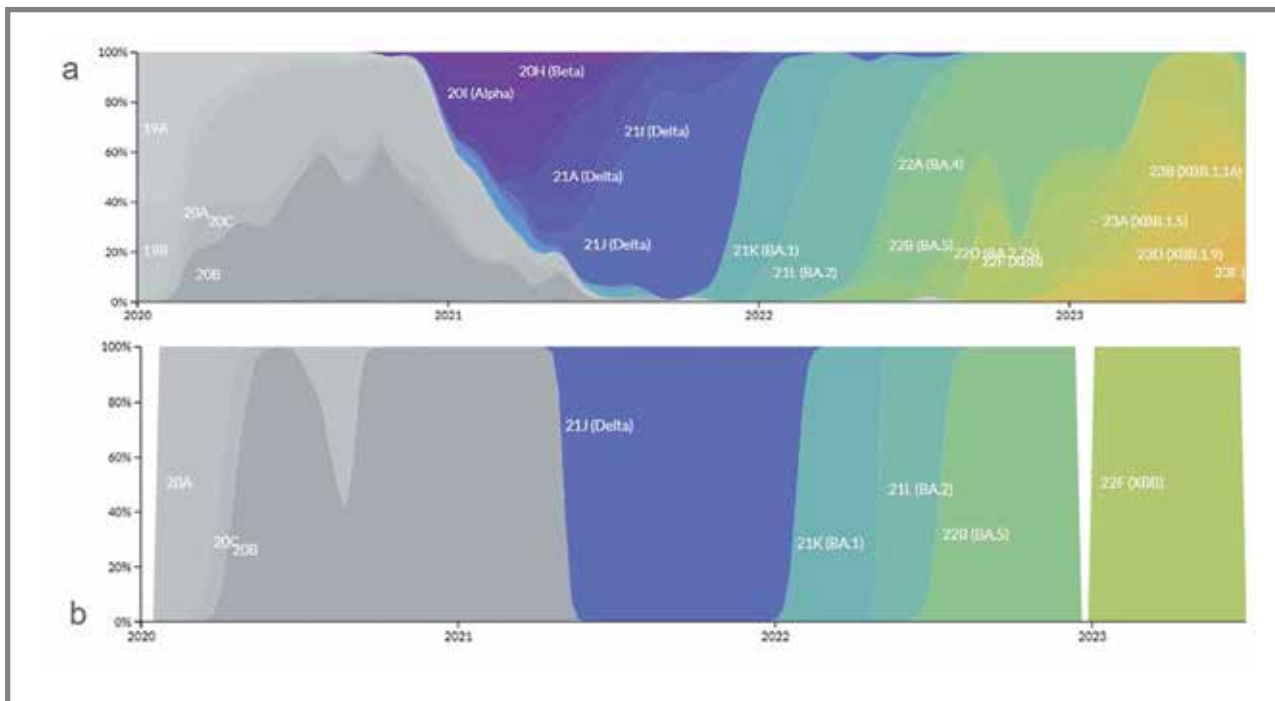
На основании свойств различных вариантов SARS-CoV-2 и скорости их распространения ВОЗ выделяет варианты, потенциально обладающие большей вирулентностью и трансмиссивностью – VOC (variants of concern), и новые варианты, обладающие такими свойствами VOI (variants of interest, [4]), с целью предсказания и отслеживания эпидемиологических подъемов заболеваемости и корректировки мер общественного здравоохранения.

В разные периоды пандемии вариантами, вызывающими озабоченность, считались варианты Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2), а также родительская линия варианта Омикрон (B.1.1.529). В настоящее время несколько линий варианта Омикрон рассматриваются ВОЗ как варианты, представляющие интерес [2]. Эти варианты, однажды появившись, распространялись по миру и вытесняли предшествующий вариант из циркуляции, при этом в период смены нескольких вариантов могли циркулировать одновременно (рис. 1). Однако не все VOC распространялись глобально, особенно в первые 2 года циркуляции SARS-CoV-2: наблюдалось быстрое появление новых вариантов и их совместная

* For correspondence: Pylaeva Sofia K., researcher, M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute), Moscow, Russia. +7 (916) 853-74-94, pylaevava@gmail.com. ©Pylaeva SK, et al.

Рисунок 1. Распределение циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 по времени с начала пандемии: А) в мире, В) в России [6]

Figure 1. Circulating SARS-CoV-2 distribution over time since pandemic start: A) globally, B) in Russia [6]



циркуляция в разных странах – до появления варианта Дельта, который вытеснил остальные варианты из циркуляции в мире. На смену ему пришел вариант Омикрон, производные которого циркулируют и в настоящее время.

На территории Российской Федерации смена циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 в целом соответствовала общемировым тенденциям, тем не менее, согласно анализу последовательностей геномов вирусов, представленных в базе данных GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data), не все варианты были выделены на территории страны (см. рис. 1). До середины 2021 г. большая часть выделенных изолятов соответствовала прототипным вариантам, несущим менее 20 мутаций на геном. С июня 2021 г. в РФ быстро распространился вариант Дельта, вызвав резкий подъем заболеваемости. С февраля 2022 г. вариант Омикрон и его производные составляют более 98% всех последовательностей [2,5]. В 2023 г. основная часть выделенных вирусов относится к XBB.1.5, 1.9 и 1.16 вариантам SARS-CoV-2 (см. рис. 1).

Основной функцией антител является их нейтрализующая функция, которая блокирует проникновение вируса в клетки-мишени. Было исследовано, что уровень нейтрализации у вакцинированных и ранее перенесших инфекцию в высокой степени предсказывает иммунную защиту [7,8]. Ввиду того, что одной из основных движущих сил эволюции SARS-CoV-2 является уход от иммунного ответа хозяина, новые варианты слабее нейтрализуются антителами, сформированными инфекцией, перенесенной в начале пандемии, или вакцинацией сертифицированными вакцинами, тем не менее

можно полагать, что основные адаптивные мутации были накоплены вирусом в первое время циркуляции, и новые мутации определяются подстройкой вариантов под существующую иммунную прослойку [9,10]. С другой стороны, несмотря на изменчивость вируса, N-концевой домен S1 субъединицы и S2 субъединица белка S менее подвержены накоплению мутаций, хотя также содержат нейтрализующие эпитопы [11]. Таким образом, часть нейтрализующих эпитопов присутствует в поверхностных белках всех вариантов SARS-CoV-2. Но остается неизученным спектр нейтрализующей активности антител, индуцированный инфекцией вариантами вируса, циркулировавшими в начале пандемии, и насколько эффективно эти антитела нейтрализуют актуально распространенные варианты вируса.

Цель исследования – анализ нейтрализующей активности сывороток, собранных от пациентов с диагнозом «COVID-19» в 2020–2021 гг., по отношению к вариантам SARS-CoV-2, циркулировавшим в 2020–2023 гг.

Материалы и методы

Клинические данные

Ретроспективное исследование проведено на базе ММКЦ «Коммунарка». Клинические, лабораторные и анамнестические данные пациентов были получены из лабораторной информационной системы (ЛИС) «АЛИСА» и единой медицинской информационной системы (ЕМИАС).

С 24 апреля 2020 г. по 3 ноября 2021 г. методом случайной выборки из числа пациентов с подозрением на COVID-19 было отобрано 3503 пациента;

из них, согласно критериям включения, были выбраны 427 пациентов, из которых были сформированы группы по времени заболевания и возрасту. В итоговую выборку вошли данные 286 человек.

Критерии включения: установленный диагноз U07.1 или U07.2; госпитализация с апреля 2020 г. по ноябрь 2021 г.; заболевание средней тяжести и выше; положительный результат ПЦР-мазка на SARS-CoV-2 во время или до госпитализации; отсутствие госпитализации по поводу COVID-19 в анамнезе (за исключением переведенных из других больниц и поступивших повторно на госпитализацию в течение 14 дней после выписки); отсутствие вакцинации против COVID-19 в анамнезе; наличие антител IgG (ИХЛА) в сыворотке крови.

Опираясь на данные о циркуляции различных вариантов SARS-CoV-2 в РФ [12], выбранные пациенты были ранжированы по периодам циркуляции разных штаммов SARS-CoV-2 (рис. 1) [13]. В группу 1 были включены пациенты, поступившие в стационар в 2020 г. во время циркуляции вариантов прототипных линий (Pango B.1.1), в группу 2 – пациенты, поступившие в стационар с января по май 2021 г. во время циркуляции вариантов Альфа и Бета (Pango B.1.1.7, B.1.351) и их производных, в группу 3 – пациенты, поступившие в стационар с июня по ноябрь 2021 г. во время циркуляции варианта Дельта (Pango B.1.617.2). Далее для учета иммунологических особенностей людей разного возраста [14] группы были ранжированы по возрастам (табл. 1). В итоговую выборку вошли данные о 286 пациентах.

Образцы назофарингеальных мазков и крови были собраны во время госпитализации пациентов для проведения лабораторной диагностики и обезличены, информированное согласие на исследование образцов было получено в больнице. Использование анонимных образцов и обезличенных данных не требует получения дополнительного информированного согласия.

Лабораторное обследование пациентов

Данные лабораторного обследования пациентов взяты из медицинских карт. Исследования проводились в рамках оказания стационарной медицинской помощи согласно Временным методическим рекомендациям [15] и включали: общий анализ крови (Beckman Coulter DxH, Becton Coulter, США), биохимический анализ крови (определение активности общей ЛДГ, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, концентраций билирубина и креатинина) (Beckman Coulter AU 680, Becton Coulter, США). Лабораторное определение количества IgG к SARS-CoV-2 проводилось иммунохемилюминесцентным (ИХЛА) методом (Mindray CL-2000, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай).

Выделение вируса

из назофарингеальных мазков в клетках Vero

Выделение вируса проводили согласно методике, описанной ранее [12].

Реакция нейтрализации

Реакцию нейтрализации проводили в культуре клеток Vero (WHO Biologicals, BO3, Швейцария) против разных штаммов SARS-CoV-2: ПИК35 (Pango линия B.1.1, GISAID EPI_ISL_428852), 4724d (Pango линия B.1.617.2 Дельта, GISAID EPI_ISL_8799478), 7995o (Pango линия BA.1. Омикрон, GISAID EPI_ISL_9613539) по методике, описанной ранее [14]. Сыворотки, которые не проявили вируснейтрализующей активности в разведении 1:8, считались негативными. В реакции нейтрализации со штаммом 10969 исследовали только сыворотки с титром не менее 1:16 к шт. 7995o, сыворотки с титром менее 1:16 считали не содержащими антител к шт. 10969.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics

Таблица 1. Количество пациентов, включенных в исследование, и их разделение на группы по времени госпитализации и возрасту

Table 1. Number of patients included in to the study and their division into groups according to the time of hospitalization and age

Группа Group Дата госпитализации Hospitalization time	Группа 1 Group 1 (2020)	Группа 2 Group 2 (I–V.2021)	Группа 3 Group 3 (VI–XI.2021)
Циркулирующий вариант SARS-CoV-2 Circulating variant SARS-CoV-2	Прототипные линии Prototype lineages	Варианты Альфа и Бета Variants Alpha and Beta	Вариант Дельта Variant Delta
< 45 лет < 45 years old, n	11	10	7
45–59 лет 45–59 years old, n	20	20	17
≥ 60 лет ≥ 60 years old, n	68	62	71
Всего Total, n	99	92	95

v.26 (IBM Corporation) и OriginPro 2020 (Origin Corp.). Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению

с использованием критериев Шапиро-Уилка. Для описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, рассчитывали

Таблица 2. Характеристика анализируемых групп
Table 2. Description of the study groups

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (2020), N = 99	Группа 2 Group 2 (I–V.2021), N = 92	Группа 3 Group 3 (VI–XI.2021), N = 95	p (χ^2)
Основные характеристики анализируемых групп The main characteristics of the study groups				
Возраст, лет Age, years, Me [Q1;Q3]	64 [58;73]	66,5 [63;69]	69 [57;79]	0,161
Мужчин, % (95%ДИ) Men, % (95% CI)	47,5 (37–57,1)	44 (34,2–55)	40 (30,2–49,4)	0,572
День болезни A day of disease, Me [Q1; Q3]	8 [5;10]	7 [4;10]	7 [4;11,5]	0,704
День взятия крови от начала болезни Day of blood collection Me [Q1; Q3]	10 [6;14]	13 [8;17]	11,5 [6;21,5]	0,039
Дни в стационаре Hospital days, Me [Q1; Q3]	8 [5;13]	8,5 [5;16,76]	8 [5;17]	0,846
Кол-во человек, поступивших в ОРИТ, % (95%ДИ) Number of people admitted to the ICU, % (95% CI)	24,2 (4,2–33)	29,3 (20,4–39,6)	44,2 (34,2–54,8)	0,009
К/д в ОРИТ Number of days spent in the ICU, Me [Q1; Q3]	6 [3;11,5]	12 [4;18]	2 [1;13]	0,001
Летальные исходы, % (95%ДИ) Fatal outcomes, % (95% CI)	7,1 (2,3–12,6)	14,1 (7,4–21,9)	17,9 (10,5–25,9)	0,074
Сопутствующие состояния Comorbidities				
Артериальная гипертензия, % (95%ДИ) Arterial hypertension, % (95% CI)	51,5 (41,8–61,3)	64,1 (54,3–73,7)	70,5 (61,9–80)	0,021
Эндокринологические заболевания, % (95%ДИ) Endocrinology diseases, % (95% CI)	6,1 (1,9–11,2)	12 (5,8–18,8)	8,4 (3,1–14,3)	0,351
Сахарный диабет, % (95%ДИ) Diabetes mellitus, % (95% CI)	21,2 (13,5–29,7)	18,5 (10,8–27,1)	27,4 (18,4–36,5)	0,352
Ожирение, % (95%ДИ) Obesity, % (95% CI)	6,1 (1,9–11,3)	10,9 (4,9–17,6)	10,5 (4,5–17,5)	0,430
Нарушение ритма сердца, % (95%ДИ) Heart rhythm disorder, % (95% CI)	18,2 (11,1–25,7)	13 (6,1–20,4)	15,8 (9–23,6)	0,622
Ревматологические заболевания, % (95%ДИ) Rheumatological diseases, % (95% CI)	0	4,3 (1–9)	2,1 (0–5,3)	0,111
Хронические заболевания легких, % (95%ДИ) Chronic lung diseases, % (95% CI)	9,1 (4,1–14,7)	7,6 (2,5–13)	5,3 (1,1–10,1)	0,589
Хронические заболевания почек, % (95%ДИ) Chronic kidney diseases, % (95% CI)	9,1 (4,1–14,7)	20,7 (12,6–29,3)	24,2 (16,5–33,7)	0,160
Онкологические заболевания в анамнезе, % (95%ДИ) History of oncological diseases, % (95% CI)	7,1 (2,2–12,8)	10,9 (4,7–17,7)	14,7 (7,6–22,4)	0,229
Гематологические заболевания, % (95%ДИ) Hematological diseases, % (95% CI)	3 (0–6,7)	4,3 (1–9)	14,7 (7,7–22,4)	0,003

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (SD), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для описания количественных показателей, не имеющих нормального распределения, рассчитывали медианы (Me) и квартили (Q1 и Q3). Для сравнения независимых совокупностей, не имеющих нормального распределения данных, использовался U-критерий Манна-Уитни. Для изучения связи между явлениями проводили расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ сформированных групп показал, что группы были сопоставимы по гендеру (40–47,5% мужчины), возрасту (67 Me [57;77] лет) и по дню поступления в стационар от начала заболевания (7 Me [4;10] дней) (табл. 2). Выбранные группы также были сопоставимы по наличию хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, эндокринологические заболевания (за исключением сахарного диабета), хронические заболевания легких, онкологические заболевания (в анамнезе), хроническая болезнь почек, ревматологические заболевания. В группах отмечались тромбоцитопения и анемия различной степени выраженности. Таким образом, группы сравнимы между собой и подходят для сравнения спектров вируснейтрализующих антител (ВНА). Также группы сопоставимы

по количеству летальных исходов (12,9%, ДИ [9,1–16,4]) и дней, проведенных в стационаре (8 Me [5;15] дней) (см. табл. 2). При сравнении групп по частоте поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) установлено, что пациенты из группы 3 (циркуляция варианта Дельта SARS-CoV-2) значимо чаще поступали в ОРИТ, чем пациенты из групп 1 и 2 ($p < 0,001$), однако лица из группы 2 значимо дольше находились в ОРИТ ($p < 0,001$).

Спектр нейтрализующей активности постинфекционных антител

Сыворотки выбранных пациентов анализировали в реакции нейтрализации (табл. 3 и рис. 2) с набором штаммов различных вариантов SARS-CoV-2, циркулировавших в анализируемые периоды: ПИК35 (прототипная линия B.1.1) и 4724d (вариант Дельта), а также появившиеся и циркулировавшие позже штамм 7995o варианта Омикрон исходной линии BA.1. Для анализа антител к актуальным на момент исследования вариантам провели выделение изолятов вируса из назофарингеальных мазков пациентов с диагнозом COVID-19 в культуре клеток Vero. Штамм 10969, выделенный из пробы, собранной 22.03.2023, вызывал устойчивую гибель клеток, и был выбран для постановки реакции нейтрализации. Генетический анализ последовательности белка S штамма 10969 показал, что он относится к Pango линии XBB.1.9 (GISAID EPI_ISL_18525720).

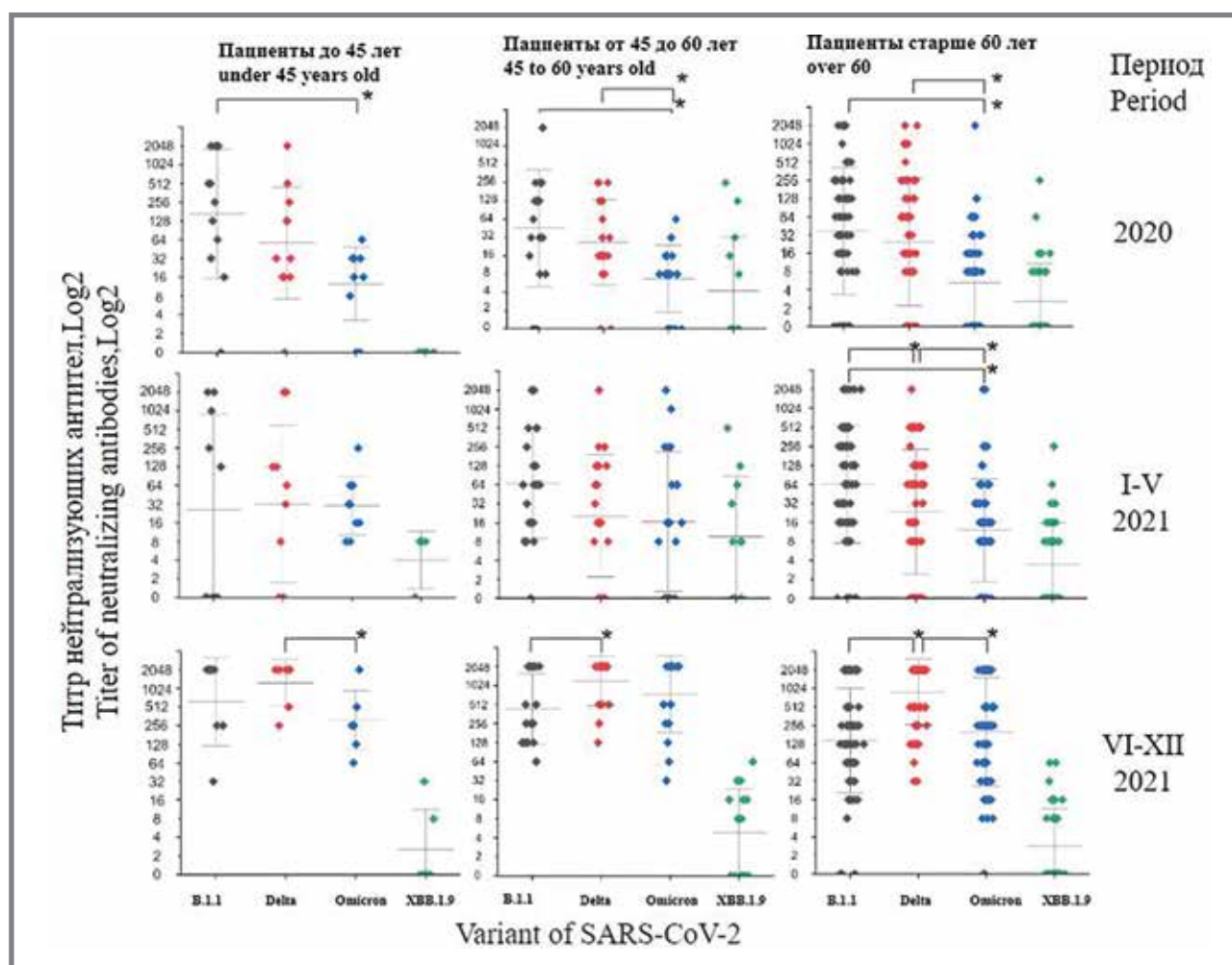
Таблица 3. Сравнение нейтрализующей активности сывороток в зависимости от времени заболевания
Table 3. Comparison of the neutralizing ability of sera depending on the time of illness

Параметр Parameter	Группа по времени госпитализации Group by time of hospitalization						Значи- мость различий, р (Критерий Краскел- ла-Уол- леса/ Kruskal- Wallis test)
	Группа 1 Group 1 (2020), n = 99		Группа 2 Group 2 (I-V.2021), n = 90		Группа 3 Group 3 (VI-XI.2021), n = 96		
Циркулирующий вариант SARS-CoV-2 Circulating variant of SARS- CoV-2	Прототипные линии Prototype line		Варианты Альфа и Бета Alpha and Beta variants		Вариант Дельта /Delta variant		
	СГТ GMT M ± SD Log2	Положи- тельные сыво- ротки/ Positive sera	СГТ GMT M ± SD Log2	Положи- тельные сыво- ротки/ Positive sera	СГТ GMT M±SD Log2	Положи- тельные сыворотки Positive sera	
ВНА к B.1.1 nAB to B.1.1 Lineage	5,5 ± 3,45	82/9	5,9 ± 3,3	77/90	7,6 ± 2,7	92/96	
ВНА к Дельта Neutralizing antibodies against the Delta Lineage	4,8 ± 3,24	77/99	4,55 ± 3,34	66/90	9,9 ± 1,66	96/96	0,000
ВНА к Омикрон BA.1 nAB to Omicron BA.1	2,6 ± 2,36	62/99	3,8 ± 2,84	68/90	8 ± 2,78	93/96	0,000
ВНА к Омикрон XBB.1.9 nAB to Omicron XBB.1.9	0,4 ± 1,15	10/99	0,5 ± 1,24	14/90	2,3 ± 2,52	49/96	0,2

Примечание: Титры к циркулировавшему на момент заболевания варианту SARS-CoV-2 выделены полужирным. * СГТ - среднее геометрическое титра.

Note: Titres to the circulating SARS-CoV-2 variant at the time of illness are shown in bold. * GMT - geometric mean titre.

Рисунок 2. Уровень ВНА к разным вариантам SARS-CoV-2 в группах по возрасту и периодам заболевания
 Figure 2. Level of neutralising AB to different strains of SARS-CoV-2 in age and period groups



В сыворотках крови пациентов всех групп, переболевших в разное время, выявлены антитела, нейтрализующие вариант ХВВ.1.9 2023 г. (всего 73 из 150 исследованных сывороток). При этом количество сывороток с ВНА при варианте ХВВ.1.9 выше у людей, переболевших во время циркуляции варианта Дельта (до 50%), чем у пациентов, переболевших прототипными вариантами (до 10%). Таким образом, спектр антител, образовавшихся к исходным вариантам белка S, частично перекрывается со спектром антител, нейтрализующих вариант, сформировавшийся в 2023 г.

Титр ВНА к вирусам, циркулировавшим в момент заболевания, в соответствующих группах был ожидаемо выше, чем к остальным исследованным вирусам (см. табл. 3). Однако в среднем титр ВНА в сыворотках пациентов, переболевших в период циркуляции варианта Дельта, был выше, чем в период циркуляции ранних вариантов SARS-CoV-2 ($p < 0,001$). А также титр ВНА к циркулировавшему на момент заболевания варианту значимо выше, чем к варианту Омикрон обеих линий BA.1 и ХВВ.1.9 (Манн-Уитни, $p < 0,05$).

Анализ нейтрализующей активности сывороток пациентов по возрастным группам

в общем показывает сходную динамику по спектру нейтрализующей активности: сыворотки лучше нейтрализуют вирус, соответствующий времени заболевания; титр ВНА выше в сыворотках пациентов, болевших во время циркуляции варианта Дельта, и эти сыворотки лучше нейтрализуют вариант ХВВ.1.9. При этом в группе пациентов от 60 лет и старше доля сывороток без ВНА была выше, чем в группе пациентов 45–59 лет, независимо от времени заболевания и вируса, использованного в реакции нейтрализации. Стоит отметить, что при этом не наблюдается статистически значимого снижения титра ВНА у пациентов от 60 лет, по сравнению с пациентами 45–59 лет. Хотя для пациентов, переболевших во время циркуляции варианта Дельта, есть снижение нейтрализующей активности антител по отношению к штаммам варианта Омикрон, выраженное в виде снижения среднего геометрического титра.

Соотношение между титрами ВНА и IgG к SARS-CoV-2

Ранее в различных исследованиях была показана корреляция между титром ВНА и уровнем IgG-IgG-антител, определенными в ИХЛА и ИФА

тест-системах с RBD SARS-CoV-2 [19,20]. Однако с изменением циркулирующего варианта эта корреляция в случае неизменности тест-системы или изменения спектра индуцируемых инфекцией антител с увеличением доли нейтрализующих антител не к RBD может изменяться.

Был проведен анализ возможной корреляции между уровнем IgG при SARS-CoV-2, определенным в ИХЛА тест-системе (Shenzhen Mindray) в месте госпитализации, и титром ВНА к циркулировавшему на момент заболевания вирусу. Сыворотки заболевших в 2020 г. характеризует средняя положительная корреляция между уровнем IgG (Ед/л) и титром ВНА к прототипному штамму ПИК35 линии B.1.1 (коэффициент Спирмена $R = 0,624$, рис. 3). Сыворотки заболевших в 2021 г. во время циркуляции варианта Дельта также имели среднюю положительную корреляцию между уровнем IgG и титром ВНА к штамму 4724d варианта Дельта, но с меньшим значением коэффициента корреляции Спирмена ($R = 0,523$).

Таким образом, выявленная корреляция для обоих периодов незначительная. Сыворотки с уровнем IgG 10–150 Ед/л (2020 г.) и 10–500 Ед/л (2021 г.) могли не содержать детектируемые титры ВНА. Снижение специфичности ИХЛА тест-системы также заметно в том, что сыворотки от переболевших в 2021 г. с титром ВНА $> 1:32$ были негативными по результатам ИХЛА, чего не наблюдалось для сывороток пациентов 2020 г.

Обсуждение

Инфекция SARS-CoV-2 формирует антитела к белкам вируса, входящим в состав вириона, а также к некоторым неструктурным белкам.

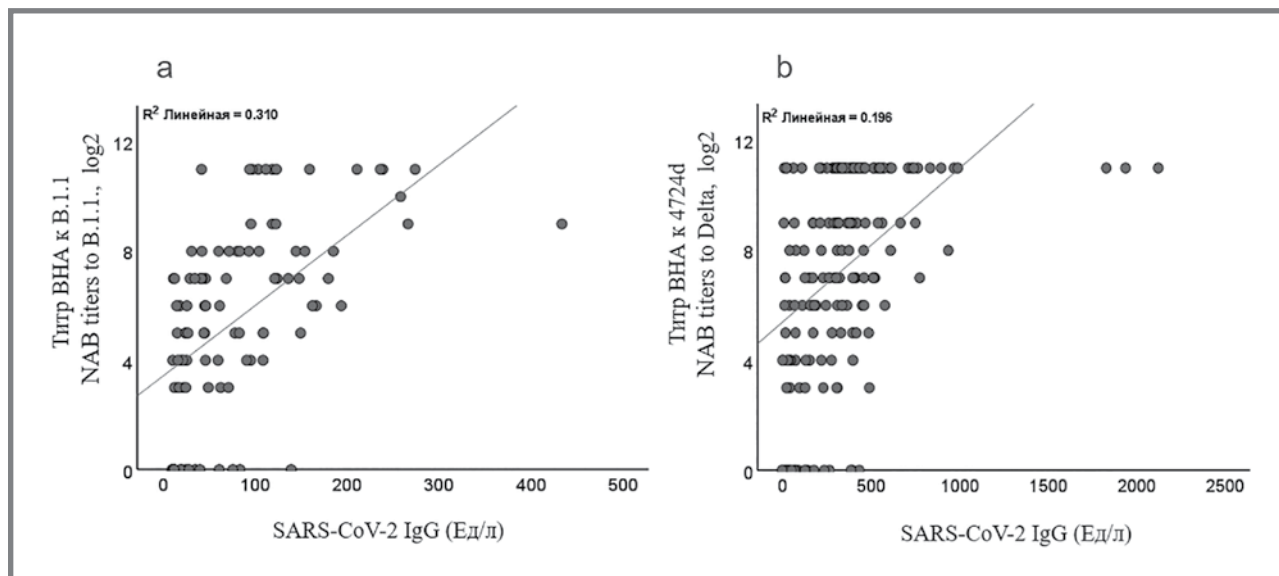
Значимый защитный эффект выявлен у антител к белку S по сравнению антителами к мембранному (M), оболочечному (E) и нуклеокапсидному (N) белкам [16]. При этом ВНА к белку S можно разделить на 3 группы: связывающиеся с RBD и блокирующие взаимодействие с рецептором ACE2 [17]; связывающиеся с N-концевым доменом S1 субъединицы; связывающиеся с S2 субъединицей, что мешает осуществлению конформационных перестроек, необходимых для слияния мембран и проникновения вируса [18,19].

Сравнительно высокий уровень изменчивости SARS-CoV-2 на фоне всемирной циркуляции создает условия для появления новых вариантов, способных избежать коллективный иммунитет, сформировавшийся в человеческой популяции [20,21]. Несмотря на изменчивость вируса, N-концевой домен S1 субъединицы и S2 субъединица белка S менее подвержены накоплению мутаций, хотя также содержат нейтрализующие эпитопы. Можно полагать, что часть нейтрализующих эпитопов присутствует в белках всех вариантов SARS-CoV-2 и обеспечивает широту нейтрализующей активности [22,23].

При широкой циркуляции SARS-CoV-2 люди постоянно сталкиваются с вирусом и могут получать бустерную иммунизацию, что может изменять исходный гуморальный иммунный ответ.

Для изучения спектра нейтрализующих антител, индуцированных вариантами вируса, циркулировавшими в 2020–2021 гг., было проведено ретроспективное исследование. Сыворотки пациентов, госпитализированных в 2020–2021 гг. с диагнозом COVID-19, изучали в реакции нейтрализации

Рисунок 3. Корреляция между уровнями SARS-CoV-2 IgG и уровнями ВНА в различные периоды пандемии
Figure 3. Correlation between SARS-CoV-2 IgG levels and levels of neutralising AB during different periods of the pandemic



Примечание: а) корреляция между уровнями SARS-CoV-2 IgG и уровнями нейтрализующих АТ к B.1.1 (Пик 35) в 2020 г.; б) корреляция между уровнями SARS-CoV-2 IgG и уровнями нейтрализующих АТ к Дельта (4724d) в 2021 г.
Note: а) correlation between SARS-CoV-2 IgG levels and levels of neutralizing antibodies to B.1.1 in 2020; б) correlation between SARS-CoV-2 IgG levels and levels of neutralizing antibodies to Delta (4724d) in 2021.

с наборами вариантов вируса, включая актуально циркулирующий.

Результаты анализа показали, что не менее 10% сывороток людей, переболевших COVID-19 в 2020–2021 гг. во время циркуляции прототипных штаммов и варианта Дельта, содержат антитела, нейтрализующие вариант ХВВ.1.9 Омикрон. При этом доля таких сывороток возрастает до 50% среди сывороток пациентов, переболевших в период циркуляции варианта Дельта. Таким образом, COVID-19, перенесенный во время циркуляции прототипных штаммов и варианта Дельта, создает достаточно широкий спектр антител, способных нейтрализовать вирусы, содержащие более 30 дополнительных мутаций в поверхностном белке вириона S. Это позволяет предположить наличие защитного эффекта антител, индуцированных инфекцией, перенесенной в самом начале пандемии в 2020 г. и во время циркуляции варианта Дельта, против инфекции актуальными вариантами SARS-CoV-2.

В исследовании не было выявлено статистически значимых различий нейтрализующей активности сывороток пациентов 45–59 и старше 60 лет, но среди пациентов от 60 лет была выше доля сывороток без ВНА, чем у пациентов 45–59 лет, независимо от времени заболевания и вируса, использованного в реакции нейтрализации, что согласуется с данными литературы [24].

Ввиду сложности постановки реакции нейтрализации в настоящее время нейтрализующую активность сывороток людей оценивают по результатам определения IgG к RBD белка S SARS-CoV-2, несмотря на наличие нейтрализующих эпитопов и в других доменах белка S. Однако большинство мутаций, обеспечивающих уход вируса от нейтрализующих антител, описаны в RBD

[25,26]. В работе выявлена слабая положительная корреляция между уровнем IgG в ИХЛА (Компания Mindray, Китай)) и титрами ВНА к циркулировавшему варианту SARS-CoV-2 ($R < 0,5$), независимо от линии варианта. Это можно объяснить антигенным несоответствием RBD в ИХЛА тест-системе и ВНА в сыворотках пациентов с COVID-19 или наличием высокой доли ВНА к другим доменам белка S. Независимо от причин данной закономерности, наличие ложноотрицательных результатов затрудняет диагностику COVID-19, оценку популяционного иммунитета и защищенности человека от последующего инфицирования.

Заключение

COVID-19, перенесенный в 2020–2021 гг. во время циркуляции прототипных штаммов и варианта Дельта, создает достаточно широкий спектр нейтрализующих антител, способных нейтрализовать вирусы, содержащие более 30 дополнительных мутаций в поверхностном белке вириона S SARS-CoV-2. Таким образом, часть людей независимо от возраста, переболевших в 2020–2021 гг., обладают спектром ВНА, способным нейтрализовать актуальные и, возможно, родственные им варианты SARS-CoV-2, которые сформируются в ближайшем будущем, несмотря на значительные различия в аминокислотной последовательности белка S, накопленные за время циркуляции вируса.

Не выявлено высокой положительной корреляции между уровнем IgG и титром ВНА к SARS-CoV-2, что может затруднять серологическую диагностику COVID-19 и приводить к неправильной оценке защищенности человека и наличия иммунной прослойки к SARS-CoV-2 при проведении популяционных исследований.

Литература

1. Ongoing Johns Hopkins COVID-19 Resources, Доступно на: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата записка 01.10.2023)
2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Доступно на: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата записка 17.06.2023)
3. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J; COVID-19 Genomics UK Consortium; Peacock SJ, Barclay WS, de Silva TI, Towers GJ, Robertson DL. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):162–177. doi: 10.1038/s41579-022-00841-7. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36653446; PMCID: PMC9847462.
4. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Tracking SARS-CoV-2 variants. Доступно на: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> [документ 23/12/2023]
5. The GISAID Initiative <<https://gisaid.org/>> [документ 17/06/2023].
6. Nextstrain SARS-CoV-2 resources. Доступно на: <https://nextstrain.org/ncov/open/global/all-time> (29.11.2023)
7. Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1205–1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8. Epub 2021 May 17. PMID: 34002089.
8. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Nov;27(11):2032–2040. doi: 10.1038/s41591-021-01540-1. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34588689; PMCID: PMC8604724.
9. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1205–1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8. Epub 2021 May 17. PMID: 34002089.
10. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596(7871):276–280.
11. Micochova P, Kemp SA, Dhar MS, et al. Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG); Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration; Mavousian A, Lee JH, Bassi J, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021;599(7883):114–119.
12. Kozlovskaya L, Piniava A, Ignatyev G, et al. Isolation and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 variants collected in Russia during the COVID-19 outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:40–46. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.024.
13. The GISAID Initiative, <https://gisaid.org/hcov-19-variants-dashboard/> (дата записка 01.11.2023)
14. Gordeychuk IV, Kozlovskaya LI, Siniugina AA, et al. Safety and Immunogenicity of Inactivated Whole Virion COVID-19 Vaccine CoviVac in Clinical Trials in 18-60 and 60+ Age Cohorts. *Viruses*. 2023 Aug 29;15(9):1828. doi: 10.3390/v15091828.
15. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Версия 3(03.03.2020)
16. Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *April 2020* doi:https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365.
17. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, et al. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med*. 2020;1(3):100040.
18. Huang Q, Han X, Yan J. Structure-based neutralizing mechanisms for SARS-CoV-2 antibodies. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):2412–2422.
19. Li CJ, Chang SC. SARS-CoV-2 spike S2-specific neutralizing antibodies. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(2):2220582.
20. Micochova P, Kemp SA, Dhar MS, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021;599(7883):114–119.
21. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596(7871):276–280.
22. Liu H, Wilson IA. Protective neutralizing epitopes in SARS-CoV-2. *Immunol Rev*. 2022;310(1):76–92.
23. Chen Y, Zhao X, Zhou H, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.e19.
24. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.e19.
25. Wang Q, Guo Y, Zhang RM, et al. Antibody neutralisation of emerging SARS-CoV-2 subvariants: EG.5.1 and XBC.1.6. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(10):e397–e398.
26. Qu P, Evans JP, Zheng YM, et al. Evasion of neutralizing antibody responses by the SARS-CoV-2 BA.2.75 variant. *Cell Host Microbe*. 2022;30(11):1518–1526.e4.

References

1. Ongoing Johns Hopkins COVID-19 Resources, Доступно на: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата записка 01.10.2023)
2. WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата записка 17.06.2023)
3. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J; COVID-19 Genomics UK Consortium; Peacock SJ, Barclay WS, de Silva TI, Towers GJ, Robertson DL. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):162–177. doi: 10.1038/s41579-022-00841-7. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36653446; PMCID: PMC9847462.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

4. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. Доступно на: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> [досм. 23/12/2023]
5. The GISAID Initiative <<https://gisaid.org>> [досм. 17/06/2023].
6. Nextstrain SARS-CoV-2 resources. Доступно на: <https://nextstrain.org/ncov/open/global/all-time> (29.11.2023)
7. Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1205–1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8. Epub 2021 May 17. PMID: 34002089.
8. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021 Nov;27(11):2032–2040. doi: 10.1038/s41591-021-01540-1. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34588689; PMCID: PMC8604724.
9. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1205–1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8. Epub 2021 May 17. PMID: 34002089.
10. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* 2021;596(7871):276–280.
11. Micochova P, Kemp SA, Dhar MS, et al. Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG): Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration; Movousian A, Lee JH, Bassi J, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature.* 2021;599(7883):114–119.
12. Kozlovskaya L, Piniakova A, Ignatyev G, et al. Isolation and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 variants collected in Russia during the COVID-19 outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:40–46. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.024.
13. The GISAID Initiative, <https://gisaid.org/ncov-19-variants-dashboard/> [дата запаса 01.11.2023]
14. Gordeychuk IV, Kozlovskaya LI, Siniugina AA, et al. Safety and Immunogenicity of Inactivated Whole Virion COVID-19 Vaccine CoviVac in Clinical Trials in 18-60 and 60+ Age Cohorts. *Viruses.* 2023 Aug 29;15(9):1828. doi: 10.3390/v15091828.
15. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of new coronavirus infections. Version 3 (03/03/2020)
16. Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *April 2020* doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
17. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, et al. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med.* 2020;1(3):100040.
18. Huang Q, Han X, Yan J. Structure-based neutralizing mechanisms for SARS-CoV-2 antibodies. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):2412–2422.
19. Li CJ, Chang SC. SARS-CoV-2 spike S2-specific neutralizing antibodies. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(2):220582.
20. Micochova P, Kemp SA, Dhar MS, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature.* 2021;599(7883):114–119.
21. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* 2021;596(7871):276–280.
22. Liu H, Wilson IA. Protective neutralizing epitopes in SARS-CoV-2. *Immunol Rev.* 2022;310(1):76–92.
23. Chen Y, Zhai X, Zhou H, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell.* 2020;183(4):996–1012.e19.
24. Rydzynski M, Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell.* 2020;183(4):996–1012.e19.
25. Wang Q, Guo Y, Zhang RM, et al. Antibody neutralisation of emerging SARS-CoV-2 subvariants: EG.5.1 and XBC.1.6. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(10):e397–e398.
26. Qu P, Evans JP, Zheng YM, et al. Evasion of neutralizing antibody responses by the SARS-CoV-2 BA.2.75 variant. *Cell Host Microbe.* 2022;30(11):1518–1526.e4.

Об авторах

- **София Константиновна Пылаева** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». +7 (916) 853-74-94, pylaevava@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>.
- **Любовь Игоревна Козловская** – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории полиомиелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомиелитом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»; доцент кафедры организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). lubov_i_k@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3029-1035>.
- **Александр Анатольевич Еровиченков** – д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». erovichenkov_aa@chumakovs.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Дина Ильгамовна Сиразова** – студентка Сеченовского Университета, 2 курс магистратуры по направлению Биотехнология; лаборант-исследователь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН», лаборатория полиомиелита и других ЭВИ с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомиелитом. dinasirza@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0003-9101-5282>.
- **Елена Юрьевна Шустова** – н. с., лаборатория молекулярной биологии вирусов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». riw.sun@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1314-0152>.
- **Евгения Алексеевна Артамонова** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». e.artamoon@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1496-0478>.
- **Александра Александровна Синогина** – руководитель направления по качеству и инновационным разработкам ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». asina78@mail.ru. <https://orcid.org/0000-00026416-257>.
- **Илья Владимирович Гордейчук** – к. м. н., заведующий отделом инновационных биотехнологических препаратов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». gordeychuk_iv@chumakovs.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>.
- **Дмитрий Витальевич Трошанский** – д. м. н., руководитель информационно-аналитического отдела Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы. gkb40@zdrav.mos.ru.
- **Елена Владимировна Косарева** – врач-терапевт, заведующая отделением 23 терапевтического отделения Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы. kosarevaalena@mail.ru.
- **Ольга Николаевна Солдовникова** – к. м. н., заместитель главного врача по инфекции Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы. docsolodovnikova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2792-4903>.
- **Рустам Казбекович Коготыжев** – заместитель главного врача по онкологии Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы. mr.kogotyjeff@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1589-6423>.
- **Анастасия Юрьевна Берестовская** – заведующая клинико-диагностической лабораторией, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы Россия. berestovskaya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4267-1745>.
- **Игорь Николаевич Тюрин** – к. м. н., заместитель директора по лечебной работе, главный врач Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы. tyurin.dti@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>.
- **Денис Николаевич Проценко** – д. м. н., главный врач Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». sue_polio@chumakovs.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Поступила: 15.05.2024. Принята к печати: 20.06.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Sofia K. Pylaeva** – Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences. +7 (916) 853-74-94, pylaevava@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>.
- **Lubov I. Kozlovskaya** – Dr. Sci. (Biol.), Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University). lubov_i_k@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3029-1035>.
- **Aleksandr A. Erovichenkov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences. erovichenkov_aa@chumakovs.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Dina I. Sirazova** – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University); Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences. dinasirza@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0003-9101-5282>.
- **Elena Y. Shustova** – Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences. riw.sun@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1314-0152>.
- **Evgenia A. Artamonova** – Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences. e.artamoon@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1496-0478>.
- **Aleksandra A. Sinyugina** – Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences. asina78@mail.ru. <https://orcid.org/0000-00026416-257>.
- **Ilya V. Gordeychuk** – Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences; Institute for Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov University. gordeychuk_iv@chumakovs.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>.
- **Dmitriy V. Troshyanskiy** – Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kom-munarka» of the Moscow Department of Health. gkb40@zdrav.mos.ru.
- **Elena V. Kosareva** – Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommu-narka» of the Moscow Department of Health. kosarevaalena@mail.ru.
- **Olga N. Solodovnikova** – Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommu-narka» of the Moscow Department of Health. docsolodovnikova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2792-4903>.
- **Rustam K. Kogotyzhev** – Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kom-munarka» of the Moscow Department of Health. mr.kogotyjeff@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1589-6423>.
- **Anastasiya U. Berestovskaia** – Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommu-narka» of the Moscow Department of Health. berestovskaya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4267-1745>.
- **Igor N. Tyurin** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommu-narka» of the Moscow Department of Health. tyurin.dti@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>.
- **Denis N. Protsenko** – Dr. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommu-narka» of the Moscow Department of Health; Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences. sue_polio@chumakovs.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Received: 15.05.2024. Accepted: 20.06.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Инфицирование пациентов с ВИЧ-инфекцией *M. tuberculosis* и заболеваемость туберкулезом: 8-летнее наблюдение

Е. М. Богородская², Е. М. Белиловский*¹, Л. Б. Аюшеева¹, Е. Н. Посадская³

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. Пациенты с ВИЧ-инфекцией входят в группу риска по заболеванию туберкулезом. Согласно данным ВОЗ, наличие ВИЧ-инфекции повышает вероятность заболевания туберкулезом в 26 раз и является в мире вторым после недоедания фактором, способствующим заболеванию. **Цель.** Изучение первичной инфицированности *M. tuberculosis*, распространения латентной инфекции и заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 8 лет наблюдения. **Материалы и методы.** Исследование было проведено на большом массиве данных, полученных в когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией, впервые обратившихся в 2016 г. в кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Пациенты наблюдались в течение 8 лет (2016–2023 гг.). **Результаты и обсуждение.** Для оценки распространения туберкулезной инфекции среди людей, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС), была выделена подгруппа из 5754 человек (80,8%), у которых в 2016 г. были известны результаты тестов с аллелом туберкулезным рекомбинантным – АТР. В этой группе за 8 лет (2016–2023 гг.) заболело 38 (13,1%) человек из 291 пациента с АТР (+) и 55 (1,0%) человек из 5503 лиц с АТР (-). Проведен анализ информации о скрининге на наличие латентной и активной туберкулезной инфекции и о течении ВИЧ-инфекции: даты регистрации в Центре СПИД, даты получения положительного результата иммуноблота, уровень CD4+ лимфоцитов, стадия ВИЧ-инфекции, сведения о приеме антиретровирусной терапии. В течение первых четырех лет наблюдения (2017–2020 гг.) за ЛЖВС с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) было зарегистрировано 91,7% от всех случаев заболевания туберкулезом в 2017–2023 гг. **Заключение.** Наличие ЛТИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличивает вероятность заболевания туберкулезом более чем в 10 раз, при этом шанс заболеть более чем в пять раз меньше у лиц с ЛТИ, получивших полный курс превентивного лечения туберкулеза. Отсутствие превентивной терапии туберкулеза ускоряет и увеличивает вероятность заболевания туберкулезом ЛЖВС: в течение первого года наблюдения заболевает 70% из них.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, туберкулез, инфицирование, латентная туберкулезная инфекция, Диаскинтест, превентивная терапия, химиопрофилактика, эпидемиологический мониторинг, заболеваемость туберкулезом. Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Богородская Е. М., Белиловский Е. М., Аюшеева Л. Б. и др. Инфицирование *M. tuberculosis* пациентов с ВИЧ-инфекцией и заболеваемость туберкулезом: 8-летнее наблюдение. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):73–83. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-73-83>

M. tuberculosis Infection in Patients with HIV Infection and Incidence of Tuberculosis: 8-year Follow-up

EM Bogorodskaya², EM Belilovskiy**¹, LB Ayusheeva¹, EN Posadskaya³

¹ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

* Для переписки: Белиловский Евгений Михайлович, д. б. н., заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», 107014, Москва, ул. Стромывка, д. 10, стр. 1. +7 (916) 124-04-92, факс +7 (499) 785-20-82, belilo5@mail.ru. ©Богородская Е. М. и др.

** For correspondence: Belilovskiy Evgeny M., Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Epidemiological Surveillance of Tuberculosis, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, 10-1, Stromynka street, Moscow, 107014, Russia. +7 (916) 124-04-92, факс +7 (499) 785-20-82, belilo5@mail.ru. ©Bogorodskaya EM, et al.

Abstract

Relevance. Patients with HIV infection is of the leading risk groups for tuberculosis. According to WHO, the presence of HIV infection increases the likelihood of developing tuberculosis by 26 times and is the second factor in the world after malnutrition that affects the number of cases of tuberculosis. Aims. Study of primary infection with *M. tuberculosis*, spread of latent infection and incidence of tuberculosis in HIV-infected patients during 8 years of observation. **Materials & Methods.** An analysis of the data from the register of requests to the Cabinet was carried out. We studied a cohort of persons living with HIV

who first visited the TB office in 2016. We studied information about screening for latent and active tuberculosis infection. We studied information about the course of HIV infection: the date of registration at the AIDS Center, the date of receiving a positive immunoblot result, the level of CD4+ lymphocytes, the stage of HIV infection, information about taking antiretroviral therapy. **Results and discussion.** The study was conducted on a large array of data obtained in a cohort of patients with HIV infection who first applied in 2016 to the office for the prevention and early detection of tuberculosis of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health and was observed for 8 years until 2023. For evaluation of the spread of tuberculosis infection among persons living with HIV, a subgroup of 5754 people was identified for whom the test results with recombinant tuberculosis allergen -ATR, were known in 2016, which amounted to 80.8%. A total of 6,733 ATR were administered, with 15.0% of patients not presenting for evaluation, 1.0% refusing the test, and 3.2% having a medical exemption from the skin test. In this group, over 8 years (2016-2023), 38 (13.1%) people out of 291 patients with ATR(+) and 55 (1.0%) people out of 5503 people with ATR(-) fell ill. During the first 4 years of observation in 2017-2020, 91.7% of all tuberculosis cases were registered for persons living with HIV with LTBI in 2017-2023. **Conclusion.** The presence of LTBI in patients with HIV infection increases the likelihood of developing tuberculosis by more than 10 times, while the chance of developing tuberculosis is more than five times lower in people with LTBI who have received a full course of preventive treatment for tuberculosis. The lack of preventive therapy for tuberculosis accelerates and increases the likelihood of persons living with HIV contracting tuberculosis: during the first year of observation, 70% of all cases become ill.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, tuberculosis, infection, latent tuberculosis infection, preventive therapy, chemoprophylaxis, epidemiological monitoring, tuberculosis incidence

No conflict of interest to declare.

For citation: Bogorodskaya EM, Belilovskiy EM, Ayusheeva LB et al. *M. tuberculosis* infection in patients with HIV infection and incidence of tuberculosis: 8-year follow-up. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):73-83 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-73-83>

Введение

Пациенты с ВИЧ-инфекцией входят в группу риска по заболеваемости туберкулезом. Согласно данным ВОЗ, наличие ВИЧ-инфекции повышает вероятность заболевания туберкулезом в 26 раз и является в мире вторым после недоедания фактором, способствующей заболеванию туберкулезом [1–4].

В Российской Федерации в 2022 г. заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией составляла 1240 на 100 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете, а в Москве – 540 на 100 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете, при том, что заболеваемость туберкулезом всего населения в РФ и Москве в том же году значительно ниже – 31,1 и 16,4 на 100 тыс. соответственно [5].

В многочисленных публикациях также указан высокий риск инфицирования *M. tuberculosis* лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом (далее – ЛЖВС), и значительный уровень распространенности латентной туберкулезной инфекции среди них [6,7].

В связи с этим профилактика туберкулеза, проведение превентивной терапии (далее – ПТ) и раннее своевременное выявление туберкулезной инфекции или активных форм туберкулеза среди ЛЖВС является одним из ведущих направлений противотуберкулезных мероприятий.

Представляет интерес изучение процесса и скорости инфицирования *M. tuberculosis* популяции пациентов с ВИЧ-инфекцией, оценка риска возникновения активных форм заболевания у инфицированных больных и роль превентивной терапии в предотвращении перехода стадии инфицирования, сопровождающейся латентной инфекцией, в стадию заболевания.

Имеется лишь ограниченное число публикаций, посвященных динамике процесса инфицирования *M. tuberculosis* пациентов с ВИЧ-инфекцией и роли ПТ в профилактике заболевания туберкулеза или снижения риска его развития [8–10]. Это связано со сравнительно невысоким уровнем заболеваемости туберкулезом, по сравнению со многими более контагиозными инфекциями, что ведет к сложности сбора информации, а именно, необходимостью иметь выборки значительного размера и возможность достаточно длительного наблюдения за ними для получения статистически достоверных выводов. В ряде случаев для получения большого массива данных при оценке эффективности ПТ применяют мета-анализ, в частности, с использованием базы данных Cochrane [11].

В Москве начиная с 2015 г. на территории Московского городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом (далее – Центр СПИД) действует кабинет профилактики и раннего выявления

туберкулеза (далее – Кабинет), который является подразделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (далее – МНПЦ БТ). В функции Кабинета входит [4,10]:

- скрининг ЛЖВС на предмет наличия латентной туберкулезной инфекции (далее – ЛТИ) или активных форм туберкулеза (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, анализ результатов лучевого обследования, проведение иммунологических тестов на туберкулез, определение показаний для углубленного обследования, направления в филиалы МНПЦ БТ, ГКБ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» и др.);
- привлечение ЛЖВС к профилактическим мероприятиям по туберкулезу (определение показаний, назначение и контроль проведения превентивного лечения туберкулеза);
- маршрутизация лиц с подозрением на туберкулез на углубленное обследование в диагностические отделения противотуберкулезных учреждений, а больных туберкулезом – на лечение в клиники МНПЦ БТ, туберкулезные больницы;
- при выявлении других вторичных заболеваний – госпитализация в инфекционную больницу;
- оформление заключения по результатам обследования, рекомендации для дальнейшего наблюдения.

Организация Кабинета вне стен туберкулезного диспансера непосредственно на территории Центра СПИД позволяет исключить любое взаимодействие между ЛЖВС без туберкулеза и больными туберкулезом. Кроме того, это позволяет организовать незамедлительную консультацию врача-фтизиатра в месте пребывания ЛЖВС, которые приходят за медицинской помощью в Центр СПИДа, исключив потери, связанные с тем, что пациент не доходит до врача-фтизиатра, и обеспечить тесное взаимодействие между инфекционистами и фтизиатрами.

В рамках развития системы регионального эпидемиологического мониторинга туберкулеза с 2016 г. в Кабинете был организован электронный регистр обращений к фтизиатру, в котором к 2023 г. было накоплено данных о более 33 000 пациентов, включая информацию о результатах скрининга пациентов на наличие латентной или активной форм туберкулеза, профилактических мероприятий, организации и проведении ПТ [10].

Наличие такого регистра, интегрированного в развитую систему регионального эпидемиологического мониторинга туберкулеза (работает в Москве с 1996 г.), позволяет реализовать различные задачи, в том числе оценку факторов, влияющих на возникновение ЛТИ и активных форм туберкулеза. Первые результаты такого анализа по данным 2015–2017 гг. были опубликованы в [10].

Цель – изучение первичной инфицированности *M. tuberculosis*, распространения латентной инфекции и заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 8 лет наблюдения.

Материалы и методы

Проведен анализ данных регистра обращений в Кабинет, где в качестве обращения рассматривали несколько посещений фтизиатра, проведенных в ограниченное время и связанных единым комплексом обследований на наличие туберкулезной инфекции и назначением курса превентивной терапии.

Изучили когорту ЛЖВС, которые первый раз обратились в кабинет фтизиатра в 2016 г. (далее – когорта 2016 г.). В когорту были включены 7 118 пациентов, которые не состояли на учете в противотуберкулезном диспансере как больные туберкулезом и ранее не болели туберкулезом. Проанализировали данные, полученные при обращениях пациентов в Кабинет с 2016 г. по 2023 г.

Помимо демографических сведений, включающих возраст и пол, изучили информацию о скрининге на наличие латентной и активной туберкулезной инфекции: сведения о проведении пробы с использованием аллерегена туберкулезного рекомбинантного «Диаскинтест»® (далее – АТР), или лабораторными IGRA тестами, данные лучевого обследования. Изучили информацию о течении ВИЧ-инфекции: дату регистрации в Центре СПИД, дату положительного результата иммуноблота, уровень CD4+ лимфоцитов, стадию ВИЧ-инфекции, сведения о приеме антиретровирусной терапии (далее – АРТ) и др.

Изучили сведения о выявлении туберкулеза и диспансерном наблюдении за ЛЖВС в сочетании с туберкулезом в 2016–2023 гг. из когорты 2016 г. – 93 случая заболевания. Данные о пациентах получены из регистров системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза (СЭМТ), разработанных на основе системы управления базами медицинских данных «Барклай-СВ» (свидетельство о госрегистрации программы № 2019661941 от 12.09.2019, Реестровая запись в реестре Российского программного обеспечения № 21931 от 20.03.2024).

Для оценки развития ЛТИ и активных форм туберкулеза были выбраны 5794 пациента с известными результатами кожной пробы с аллерегеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®, проба с АТР).

В данной статье результат иммунологической пробы на туберкулез с использованием АТР рассматривали как индикатор наличия латентной туберкулезной инфекции [12, 13], а отрицательный результат АТР – как индикатор его отсутствия. Наличие определенного числа случаев, когда отрицательный результат пробы с АТР встречается у лиц с активным туберкулезом и у инфицированных

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

МБТ лиц – ограничен и составляет 10–15% [12, 13]. Ввиду того, что у взрослого населения проба Манту с 2 ТЕ не проводится, наличие впервые положительной пробы с АТР расценивали как индикатор первичного инфицирования и появления латентной туберкулезной инфекции в том случае, если уровень CD4+ лимфоцитов был >500, при котором АТР дает положительный ответ на пробу у 70% лиц с установленной ЛТИ методами IGRA [14].

При изучении динамики тестов с АТР отдельно рассматривали:

- результаты при первом посещении Кабинета, которые в определенной мере отражали распространенность ЛТИ, т. к. было неизвестно, как давно данный тест стал положительным,
- момент получения положительного теста с АТР у тех пациентов, у которых при первом визите он был отрицательным, для условной оценки первичного инфицирования.

Обработка данных и оценка достоверности сделанных выводов была проведена с применением основных методов статистики (расчет достоверности различий по критерию χ^2 -квадрат и 95% доверительных интервалов) с определением статистической значимости результатов не менее 95%.

Результаты

Описание обращений в Кабинет пациентов когорты 2016 г., приведено в таблице 1. Лишь 18,8% пациентов из 7118 человек обратились в Кабинет только один раз, а 43,6% (3106 чел.) – находились под наблюдением вплоть до 2023 г. Основная часть когорты 2016 г. успешно наблюдалась у фтизиатра в течение нескольких лет: более 70% – свыше 3 лет, а более 60% – свыше 5 лет.

Среди обратившихся в Кабинет лиц доля мужчин составляла 58,5%, 50,5% пациентов была в возрасте от 36 до 45 лет.

В когорте 2016 г. 45,9% пациентов были из тех, кого поставили на учет в Центре СПИД в 2015 и 2016 гг., т. е. являлись впервые выявленными больными ВИЧ-инфекцией за последние два года.

Среди 3106 пациентов, у которых имелись обращения к фтизиатру вплоть до 2023 г., за годы наблюдения значительно снизилась доля лиц с уровнем CD4+ <350 кл/мл – с 36,6% до 11,7%, а доля пациентов с уровнем CD4+ >500 кл/мл, наоборот, достоверно увеличилась с 39,1% до 70,4% ($p < 0,01$, табл. 2).

Этот факт напрямую связан с тем, что за 8 лет наблюдения в когорте 2016 г. значительно возросла доля пациентов, получающих антиретровирусную терапию (далее – АРТ) (табл. 3). Если при первом обращении в Кабинет доля получающих АРТ в зависимости от длительности заболевания ВИЧ-инфекцией была равна 20–55%, то в 2023 г. – уже не менее 95%, что в целом определило увеличение уровня CD4+ лимфоцитов у исследуемых пациентов.

На рисунке 1 представлена схема распределения пациентов по группам в зависимости от результатов АТР и их обследования на наличие туберкулезной инфекции при первом обращении в Кабинет, проведения превентивной терапии туберкулеза (ПТ) и выявление среди них заболевших туберкулезом.

При первом обращении в Кабинет в 2016 г. у 291 пациента результат АТР был положительным. Среди них у 16 пациентов был выявлен туберкулез. У остальных 275 пациентов была диагностирована ЛТИ, что составляет 4,8% (95% ДИ: 4,2–5,4%) среди тех, у кого был известен результат АТР.

В последующие годы наблюдения когорты 2016 г. при проведении АТР у 2200–2800 пациентов ежегодно выявляли от 40 до 67 новых случаев ЛТИ, что составило от 1,7 до 3,0% первичного инфицирования *M. tuberculosis* (рис. 2). Ежегодный темп прироста случаев ЛТИ составил 9,6%, 17,5%,

Таблица 1. Информация о посещениях Кабинета в 2016–2023 гг. пациентами когорты 2016 г., $n = 7118$.
Table 1. Information on visits to the Office in 2016–2023 by patients of the 2016 cohort, $n=7118$.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Число пациентов, обратившихся в Кабинет в текущем году один раз и более, абс. Number of patients who visited the Office one or more times in the current year, abs.	7118	2512	2571	2678	1960	2425	2824	3106
Число обращений пациентов, абс. Number of patient visits, abs.	8180	3136	3185	3420	2250	2870	3328	3841
При первом обращении к врачу-фтизиатру получены результаты пробы с АТР At the first visit to a TB doctor, the results of the ATP test were obtained								
Число пациентов, обратившихся в Кабинет в текущем году один раз и более, абс. Number of patients who visited the Office one or more times in the current year, abs.	5794	2146	2234	2307	1674	2069	2447	2693
Число обращений пациентов, абс. Number of patient visits, abs.	6660	2710	2781	2968	1934	2450	2879	3338

Таблица 2. Уровень CD4+ лимфоцитов в кл/мл у пациентов когорты 2016 г., наблюдавшихся в Кабинете до 2023 г.
Table 2. CD4+ lymphocyte count in cells/ml in patients of the 2016 cohort observed in the office until 2023

	Данные по CD4+ есть CD4+ data received	≤100	>100, ≤350	>350 ≤500	>500
2016, абс. abs	2481	168	739	605	969
%	100,0	6,8	29,8	24,4	39,1
95% ДИ 95% CI	-	5,8-7,8	28,0-31,6	22,7-26,1	37,1-41,0
2023, абс. abs	2935	30	315	525	2065
%	100,0	1,0	10,7	17,9	70,4
95% ДИ 95% CI	-	0,7-1,5	9,6-11,9	16,5%-19,3	68,7-72,0

Таблица 3. Получение АРТ ВИЧ-инфицированными пациентами когорты 2016 г., n = 7118.
Table 3. Receipt of ART by HIV-infected patients of the 2016 cohort, n = 7118

	2016 г. 2016			2023 г. 2023		
	Всего Total	Получали АРТ Received ART		Всего Total	Получали АРТ Received ART	
		%	Абс. Abs		%	Абс. Abs
Когорта 2016 г., в том числе: Cohort 2016, including:	7118	40,6	2889	3086	95,6	2949
пациенты, у которых были обращения в Кабинет вплоть до 2023 г. patients who had visits to the Cabinet up until 2023.	3086	44,2	1373			
ВИЧ-инфекция впервые выявлена в 2015-2016 гг. HIV infection was first detected in 2015-2016.	3216	21,8	712	1307	94,7	1238
ВИЧ-инфекция выявлена ранее 2015 г. HIV infection was detected before 2015.	3843	56,3	2171	1756	96,2	1689
Пациенты, имевшие результаты АТР в 2016 г. и обращения в кабинет вплоть до 2023 г. Patients who had ATR results in 2016 and visited the office up until 2023.	2693	44,9	1210	2674	96,0	2566

10,4%, 5,4%, 9,0%, 8,2%, 7,6% в 2017–2023 гг. соответственно. В целом к 2023 г. среди когорты 2016 г. был выявлен 651 случай ЛТИ или 9,9% (95% ДИ: 9,2–10,7%) от 6551 пациента с известными результатами АТР, сделанными в 2016–2023 гг.

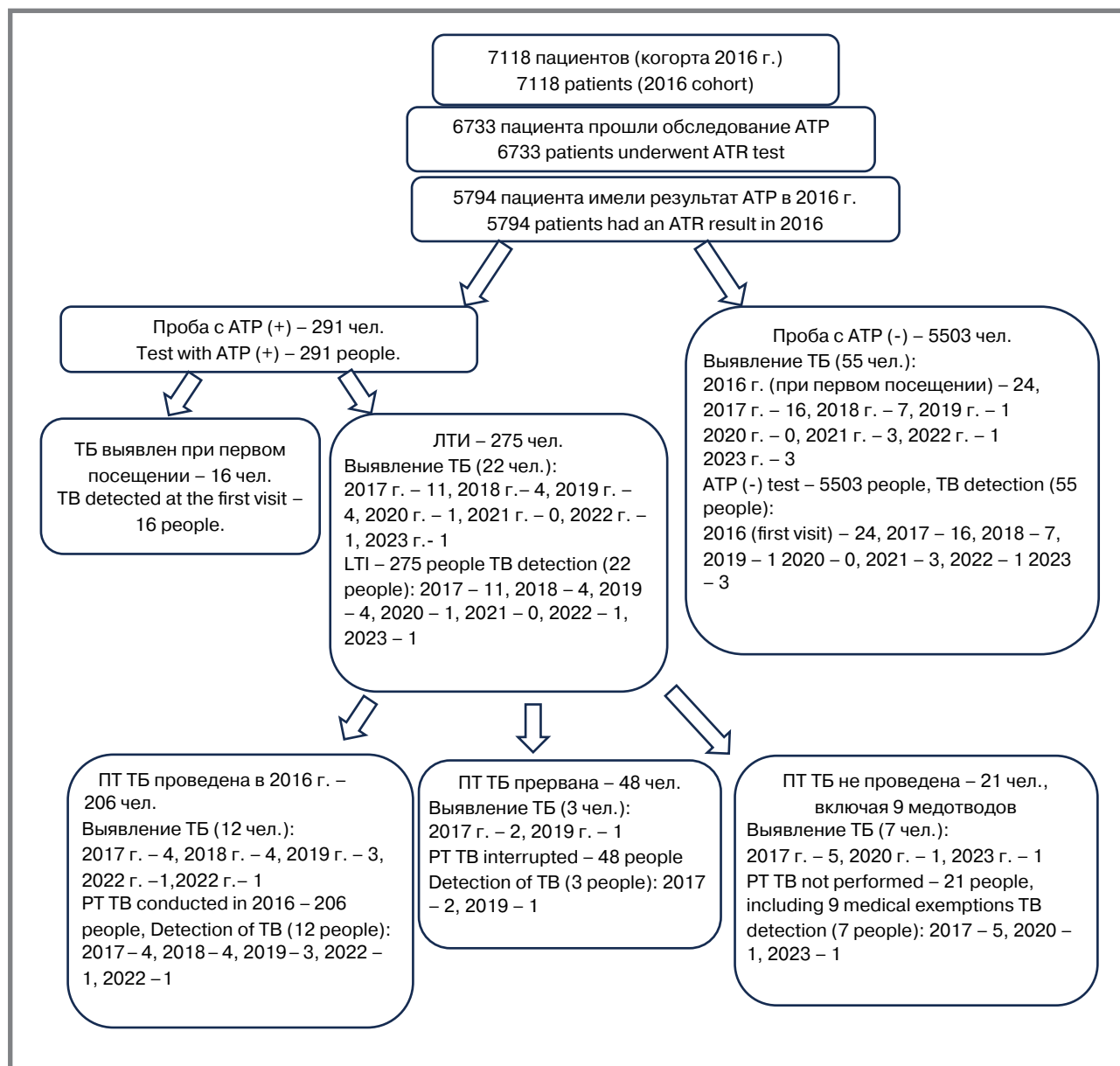
Для оценки распространения туберкулезной инфекции среди пациентов были исследованы результаты 6733 тестов с АТР, однако 15,0% пациентов не явились за результатом, 1,0% – отказались от теста и 3,2% – имели медицинский отвод от кожной пробы. Была выделена группа из 5794 пациентов, у которых в 2016 г. были известны результаты АТР, что составило 80,8% от общего числа ЛЖВС, посетивших фтизиатра в 2016 г. В этой группе был 291 пациент с АТР (+), из которых в процессе наблюдения в течение 8 лет (2016 –2023 гг.) заболело туберкулезом 38 (13,1%) человек, а из 5503 пациентов с АТР (–) – 55 (1,0%) человек. При

первичном обращении к фтизиатру в этих двух группах (с АТР (+) и АТР (–)) было выявлено соответственно 16 и 24 больных туберкулезом.

В течение первых четырех лет наблюдения в 2017–2020 гг. за ЛЖВС с ЛТИ было зарегистрировано 91,7% от всех случаев заболевания туберкулезом в 2017–2023 гг. У пациентов без диагностированной ЛТИ в тот же период было выявлено 90,0% от всех случаев (рис. 3).

В целом среди группы из 275 пациентов с ЛТИ в течение семи лет (2017–2023 гг.) было выявлено 22 случая заболевания туберкулезом – 8,0% (95% ДИ: 5,1–11,9%), в то время как среди 5479 пациентов с результатом – АТР(–), без выявленных больных туберкулезом при первом посещении к фтизиатру, в последующие 7 лет (2017–2023 гг.) заболел туберкулезом 31 человек – 0,6% (95% ДИ: 0,4–0,8%), $p < 0,01$.

Рисунок 1. Схема распределения пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от результатов АТР и проведения превентивной терапии туберкулеза (ПТ ТБ), число заболевших туберкулезом (ТБ)
Figure 1. Distribution scheme of patients with HIV infection depending on the results of ATR and the implementation of preventive therapy for tuberculosis (PT TB), the number of people with tuberculosis (TB)



Note: ATR – immunological test with recombinant tuberculosis allergen. LTI – Latent tuberculosis infection.

Годовая заболеваемость туберкулезом в 2017 г. у ЛЖВС при наличии ЛТИ составила 400 на 10 тыс. соответствующего контингента, а при отсутствии ЛТИ – 29,2 на 10 тыс., $p < 0,01$. При наличии ЛТИ в первые три года наблюдения заболеваемость составила – 233,7 на 10 тыс. человеко-лет, а без ЛТИ – 14,3 на 10 тыс. человеко-лет, а за семь лет наблюдения – 117,4 и 8,1 на 10 тыс. человеко-лет.

Оценка влияния превентивной терапии туберкулеза (ПТ) на заболеваемость туберкулезом показана на рисунке 5.

В течение 7 лет после проведенного курса ПТ заболело туберкулезом только 5,8% (95% ДИ: 3,0–

10,0%) ЛЖВС с ЛТИ. Из них 92% заболели туберкулезом в течение первых трех лет.

Среди ЛЖВС, инфицированных *M. tuberculosis*, которым не была проведена ПТ, эта доля была достоверно выше: заболело туберкулезом 14,5% (95% ДИ: 7,2–25,0%), $p = 0,022$ (отношение шансов ОШ = 5,3). Из них 70% заболели в первый год наблюдения (2017 г.).

Заболеваемость туберкулезом в группах ЛЖВС, инфицированных *M. tuberculosis*, в первый год наблюдения (2017 г.) существенно различалась в зависимости от факта проведения ПТ. Если после проведения ПТ она составляла 194,2 на 10 тыс., то среди тех, кому не была проведена ПТ, была на

Рисунок 2. Первичное инфицирование *M. tuberculosis* (%) по данным кожной пробы с АТР среди когорты 2016 г. и распространенность ЛТИ у ЛЖВС (5) в зависимости от длительности наблюдения (при расчете доли выявленной ЛТИ в 2016 г. были учтены также 26 случаев, выявленных в течение года не при первом обращении), n = 6551.

Figure 2. Primary *M. tuberculosis* infection (%) according to ATP skin test data among the 2016 cohort and the prevalence of LTBI in PLWHA (5) depending on the duration of observation (when calculating the proportion of LTBI detected in 2016, 26 cases detected during the year not at the first visit were also taken into account), n = 6551

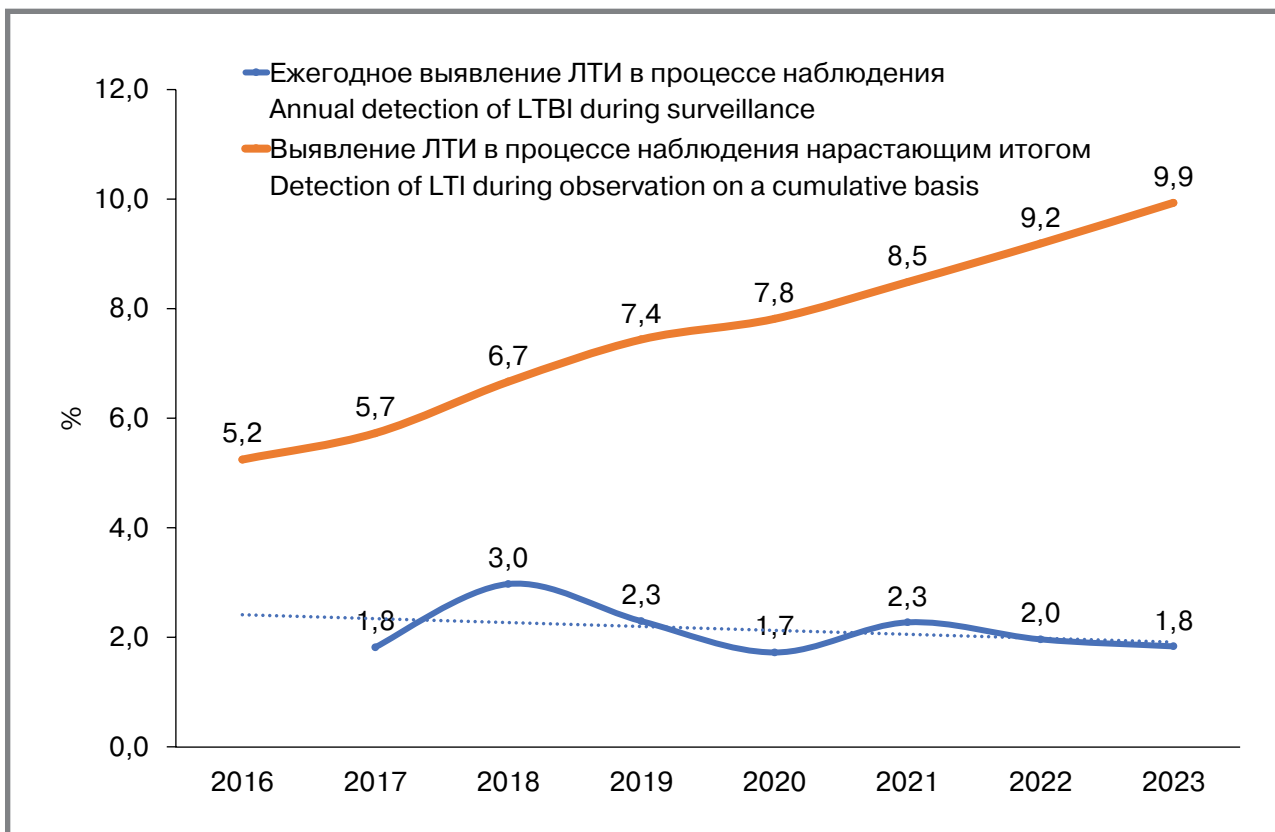
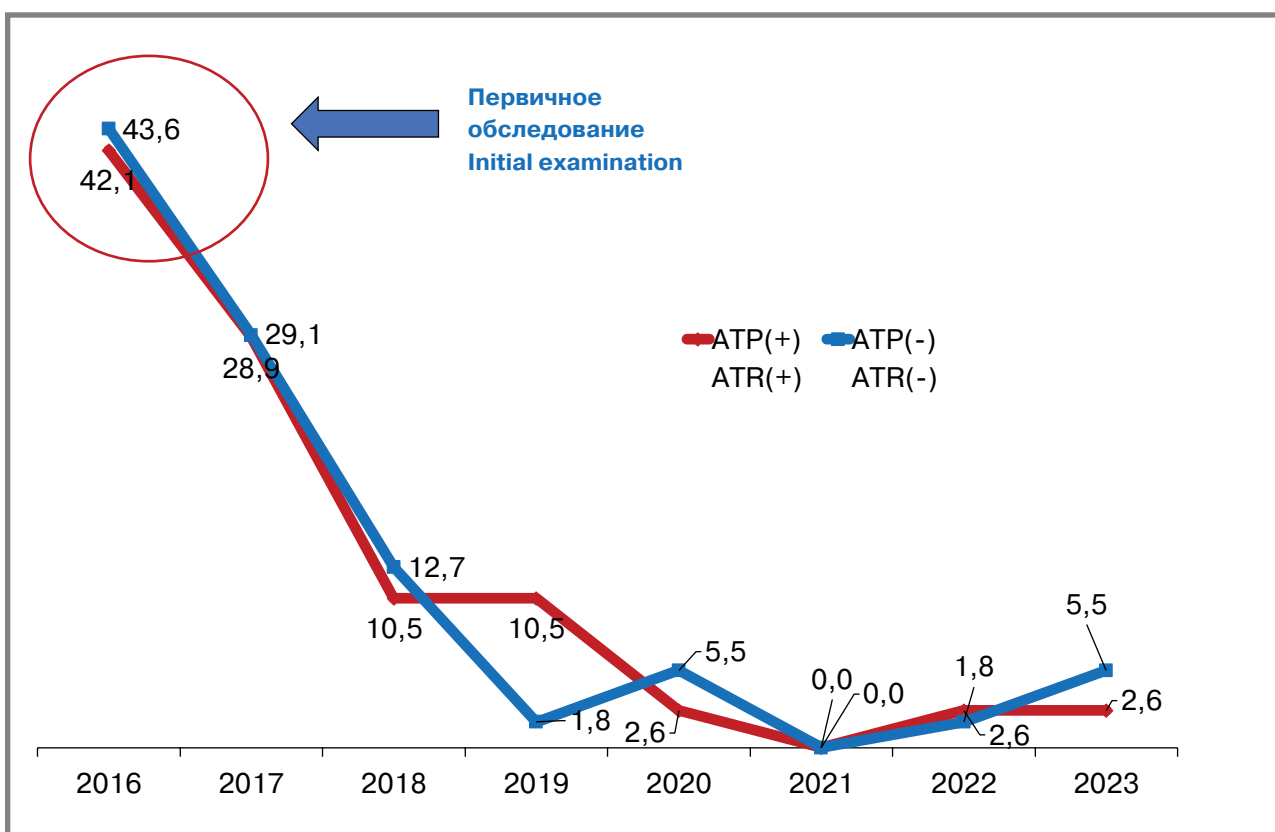


Рисунок 3. Распределение заболевших туберкулезом по годам наблюдения
Figure 3. Distribution of tuberculosis cases by years of observation



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 4. Доли заболевших туберкулезом ЛЖВС в зависимости от результата АТР в 2016 г. за 8 лет наблюдения, %
Figure 4. Proportion of people living with tuberculosis who are infected depending on the ATR result in 2016 for 8 years of observation, %

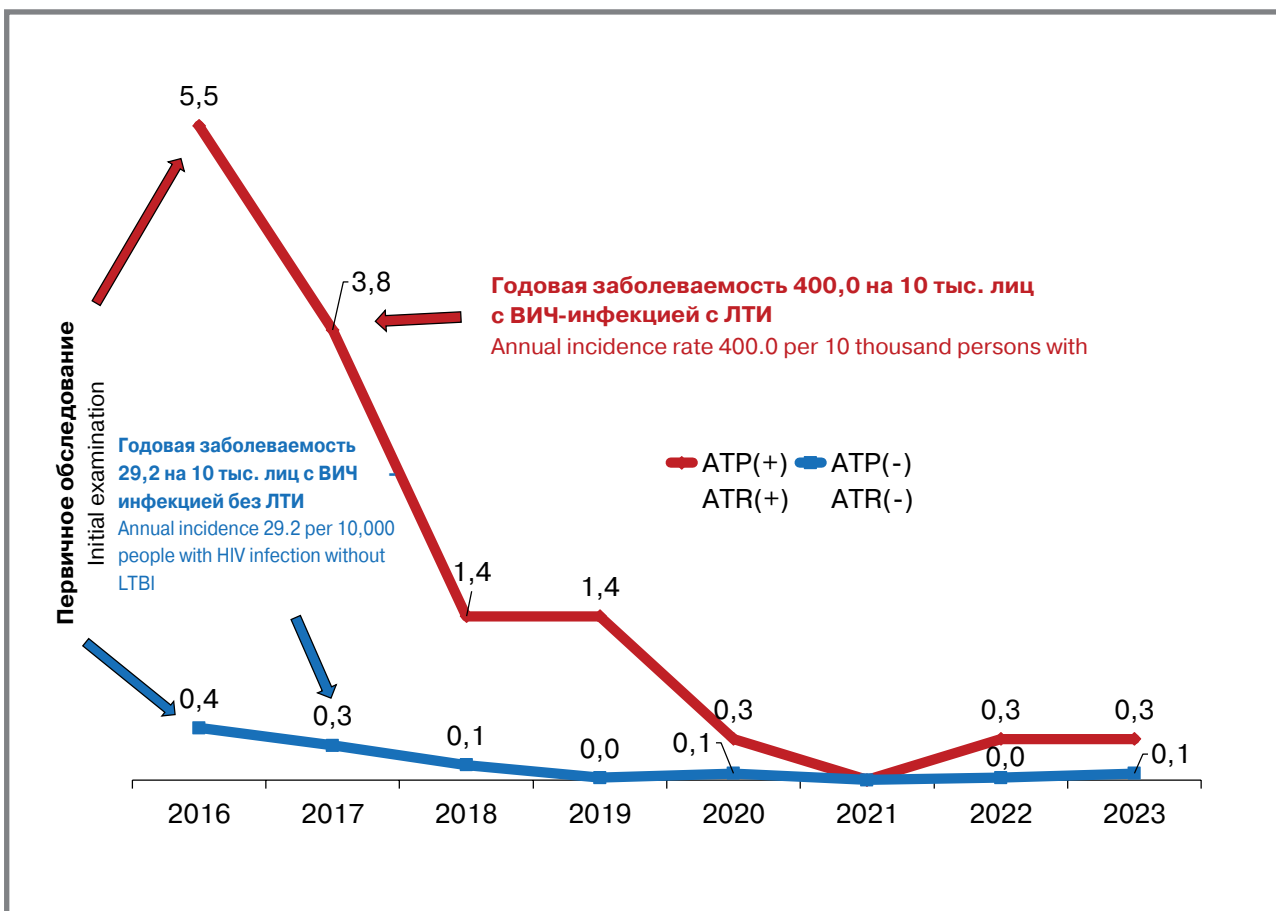
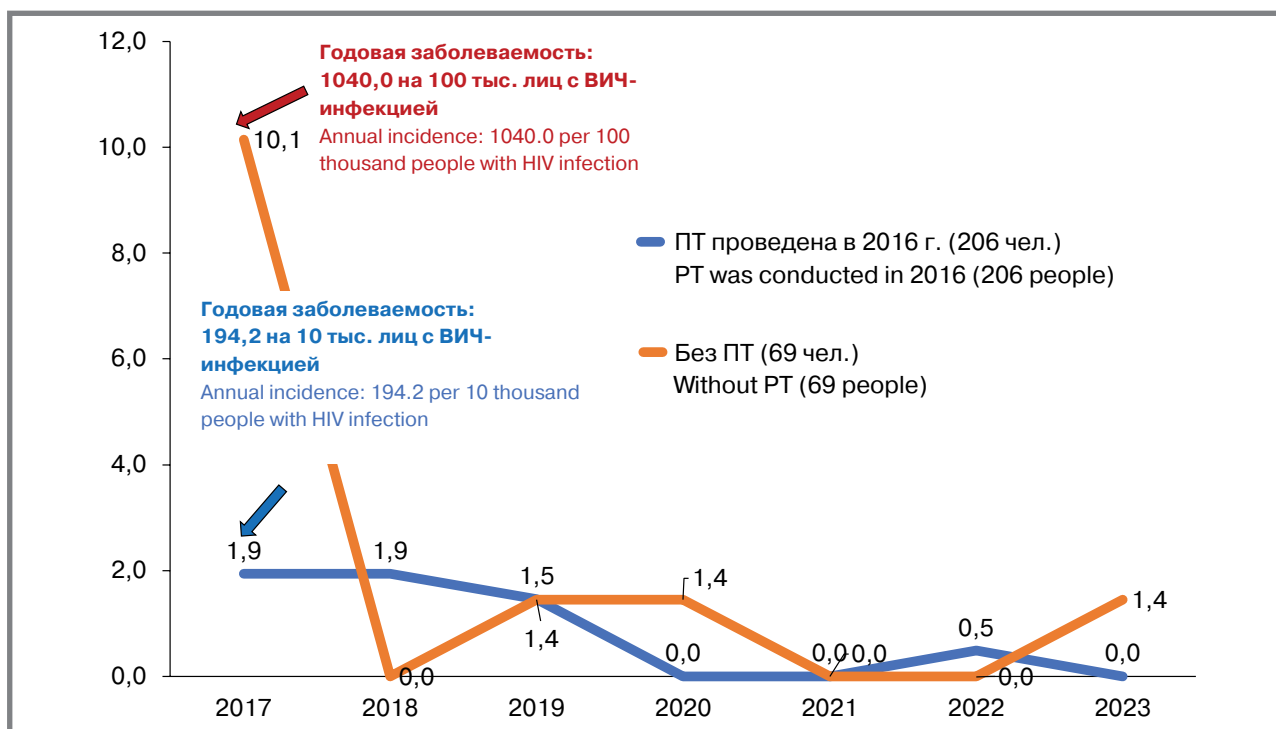


Рисунок 5. Доля заболевших туберкулезом по годам в течение 2017–2023 гг. среди ЛЖВС с наличием ЛТИ в зависимости от проведения превентивной терапии туберкулеза в 2016 г. (12 и 10 заболевших туберкулезом среди получивших и не получивших ПТ соответственно) %
Figure 5. Distribution of tuberculosis cases by year during 2017–2023 among PLWHA with LTBI depending on the implementation of preventive therapy for tuberculosis in 2016 (12 and 10 cases of tuberculosis among those who received and did not receive PT respectively) %



порядок выше – 1040 на 10 тыс. пациентов. В первые три года наблюдения заболеваемость ЛЖВС с ЛТИ после проведения ПТ была равна 181,5, а без ПТ – 414,5 на 10 тыс. человеко-лет.

Обсуждение

Результаты, полученные в нашем исследовании, еще раз подчеркивают, что профилактическая работа по предупреждению и раннему выявлению туберкулеза среди ЛЖВС является одним из важнейших противотуберкулезных мероприятий на уровне региона, и требует особого контроля и анализа ее эффективности.

Исследование было проведено на большом массиве данных, полученных в когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией, впервые обратившихся в 2016 г. в кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и наблюдаемой в течение 8 лет до 2023 г.

На основе динамики данных по охвату АРТ и уровню CD4+ лимфоцитов была показана эффективность работы врачей-инфекционистов Центра СПИД, на базе которого расположен Кабинет, и врачей-фтизиатров с пациентами вне зависимости от длительности заболевания ВИЧ-инфекцией к моменту первого посещения Кабинета. Привлечение ЛЖВС, посещающих фтизиатра, к приему АРТ безусловно оказывает влияние на значимый рост доли пациентов, охваченных АРТ. Этот рост был отмечен как у лиц, которые были поставлены на учет у инфекциониста в 2015–2016 гг., т.е. у впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией – с 21,8% до 94,7%, так и у тех, которые состояли на учете в Центре СПИД более двух лет, – с 56,3% до 96,2%.

В результате к 2023 г. в когорте 2016 г. пациентов с ВИЧ-инфекцией свыше 70% лиц имели уровень CD4+ свыше 500 кл/мл, в то время как в 2016 г. таких лиц было только 39,1%.

На основе информации из региональных регистров системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза была изучена динамика инфицирования *M. tuberculosis* ЛЖВС и заболевания активными формами туберкулеза.

Было показано, что при первом посещении врача-фтизиатра доля пациентов с ЛТИ составляла 4,8%. В последующие годы происходит увеличение числа пациентов с ЛТИ в среднем на 2,1% каждый год.

Увеличение числа и доли ЛТИ среди ЛЖВС за 8 лет с 5,2% до 9,9% может быть связано как с ростом числа бытовых контактов с больными туберкулезом при увеличении возраста пациентов (все пациенты за это время постарели на 8 лет) [15], так и с влиянием роста уровня CD4+ на результативность кожной пробы с АТР. При низких значениях CD4+, менее 100 кл/мл, чувствительность кожной пробы с АТР ощутимо падает [16, 17]. Наше исследование было сделано на когорте ЛЖВС, которые не посещали противотуберкулезный диспансер в связи с расположением Кабинета врача-фтизи-

атра на базе Центра СПИДа, поэтому даже ничтожная вероятность инфицирования *M. tuberculosis* в медицинском учреждении была полностью исключена.

Результаты исследования еще раз продемонстрировали, что ЛЖВС с ЛТИ являются группой высокого риска по туберкулезу. В течение 8 лет наблюдения 8,0% пациентов с ЛТИ заболело туберкулезом в то время, как среди пациентов без ЛТИ – только 0,6%. Годовая заболеваемость туберкулезом в первый год наблюдения ЛЖВС, инфицированных *M. tuberculosis*, составила 400 на 10 тыс. против 29,2 на 10 тыс. при отсутствии ЛТИ, т.е. ее значение было выше более чем в 10 раз. Полученные результаты меняют представления эпидемиологов и врачей-фтизиатров о годовом риске заболевания туберкулезом ЛЖВС, которые были инфицированы *M. tuberculosis*. Разными авторами назывались разные цифры от 5–15% в год и до 30% в течение жизни [18], в то время как без ВИЧ-инфекции такой риск составляет 10% на протяжении жизни [19, 20]. В нашем исследовании 8-летний риск составил 8,0%, то есть в среднем по 1,0% в год, при этом 90% заболело в первые 4 года, что подразумевает уменьшение дальнейшего риска заболевания при сохранении прежнего уровня CD4+ и исключении повторного инфицирования *M. tuberculosis*.

У ЛЖВС с ЛТИ (275 пациентов) значительное влияние на заболеваемость туберкулезом оказывал факт проведения превентивной противотуберкулезной терапии (ПТ). После проведения ПТ в 2016 г. заболеваемость туберкулезом в первый год наблюдения, была равна 194,2 на 10 тыс., что существенно меньше в случае отсутствия факта проведения ПТ – более 1 000 на 10 тыс.

В целом за 8 лет наблюдения туберкулезом заболело 5,8% прошедших ПТ, в то время как у лиц без успешного проведения ПТ, этот показатель составил 14,5%. Отсутствие ПТ ускоряет заболевание туберкулезом ЛЖВС: в течение первого года наблюдения заболело 70% из всех заболевших. После ПТ в течение первого года заболело в два раза меньше – только 33,3% ВИЧ-инфицированных, а 91,7% – в течении первых 3-х лет наблюдения. Таким образом, полученные результаты демонстрируют достоверную эффективность ПТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Наше исследование проведено с использованием большого массива данных – анализируемая когорта включала более 7000 пациентов, в том числе более 5000 с известными результатами АТР. Полученные результаты достоверно отражают выявленные тенденции и закономерности, хотя авторы и понимают, что изучаемая выборка была в определенной степени нестабильна в течение восьми лет наблюдения и разнородна по иммунному статусу. Кроме того, авторы учитывали только факт проведения первого курса ПТ, без учета последующих повторных курсов.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Последнее связано с тем, что для исследования была взята не специально подобранная группа пациентов, а все лица, посещавшие врача-фтизиатра на базе Центра СПИД и отвечающие указанным выше простым критериям – отсутствие туберкулезного анамнеза до 2016 г. и наличие результатов пробы с АТР. Таким образом, был проведен анализ реальной практически используемой базы данных, отражающей посещения фтизиатра достаточно разнородного континента, для которого обеспечить проведение обследований через фиксированные периоды времени достаточно сложно.

Таблица 1 отражает факт, что в целом исследуемый контингент посещал врача-фтизиатра относительно регулярно и в течение длительного времени (около 3000 посещений ежегодно), а согласно форме № 61 по городу Москве доля лиц, ежегодно снимаемых с диспансерного наблюдения в Центре СПИД в связи с выбытием за пределы города и смертью, сравнительно невелика и составляет 1,1% и 2,0% соответственно. Это позволяет говорить, что сделанные выводы достаточно достоверно отражают реальные тенденции.

Авторы также не планировали использовать для оценки инфицированности и заболеваемости туберкулезом методы теории выживаемости (survival analysis), поскольку результаты пробы с АТР в первые годы наблюдения в определенной степени за-

висят от уровня CD4+, который влияет на качество результатов теста. Это сложно учесть при выделении цензурированных записей, т.е. записей, в которых на момент прекращения наблюдения еще не были выявлены ЛТИ или активный туберкулез, но был известен последний отрицательный результат пробы АТР.

Заключение

На большом массиве данных было показано, что доля ЛЖВС, реагирующих положительно на пробу с АТР (то есть имеющих латентную туберкулезную инфекцию) увеличивается с возрастом как в виду наличия определенной вероятности бытового контакта с больным туберкулезом, так и (в нашей когорте) с ростом уровня CD4+лимфоцитов и доли пациентов, получающих АРТ. Наличие ЛТИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличивает вероятность заболевания туберкулезом более чем в 10 раз, при этом шанс заболеть более чем в пять раз меньше у лиц с ЛТИ, получивших полный курс превентивного лечения туберкулеза.

Наибольшая вероятность заболевания туберкулезом возможна в первые четыре года наблюдения. Отсутствие превентивной терапии туберкулеза ускоряет и увеличивает вероятность заболевания туберкулезом ЛЖВС: в течение первого года наблюдения заболевает 70% из всех заболевших.

Литература

1. Global TB control WHO, 2015, с. 78.
2. Global TB report WHO, 2023, с. 35-36.
3. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., и др. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни лёгких. Том 95, №9–2017, С. 8–18
4. Богородская Е.М., Силицын М.В., Белиловский Е.М., и др. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(10):17–26.
5. Эпидемиология, профилактика и лечение туберкулеза в г. Москве, 2022 г., под ред. проф. Е.М. Богородской, М.: МНПЦБТ- 2023 г. 300 с.
6. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Jan 1;23(1):75–80. doi: 10.1097/00126334-200001010-00010. PMID: 10708059.
7. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 Mar 10;368:m549. doi: 10.1136/bmj.m549. PMID: 32156698; PMCID: PMC7190060.
8. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, РОФ, 2016. М.
9. Силицын М.В., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М., и др. Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в Москве, «Туберкулез и социально-значимые заболевания», №2, 2017 г., с. 42-49
10. Е.М. Богородская, А.И. Мазус, М.В. Силицын, и др. Эпидемиологическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией //Туберкулез и социально значимые заболевания, № 2, 2018, с. 4-15
11. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD000171. PMID: 14973947
12. Словоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.
13. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // Plos ONE. – 2018. – Vol. 13(12). – e0208705.
14. Ванеева Т. В., Силицын М. В., Куликовская Н.В. и др. Применение иммунологических тестов для диагностики туберкулезной инфекции у людей, живущих с ВИЧ //Туберкулез и социально значимые заболевания. 2017;5(4):34-39
15. Houben R.M.G.J., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling // PLoS Med. – 2016. – Oct 25;13(10). – https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152
16. Л.В. Словоцкая, В.И. Литвинов, П.П. Сельцовский, и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией, Пульмонология, 2011, 1, 60-64.
17. Т.В. Ванеева, Н.В. Куликовская, М.А. Краснова, и др. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза in vivo и in vitro у больных ВИЧ-инфекцией, Туберкулез и социально значимые заболевания, 2016, 2, 66-71.
18. Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом / Пер. с англ. — М.: Издательство «Весь Мир», 2001. — 192 с.
19. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis. Дата обращения 3 мая 2024 г.
20. Styblo K., Bumgarner J.R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. The Hague: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report; 1991. p. 60–72.

References

1. Global TB control WHO, 2015, page 78
2. Global TB report WHO, 2023, pages 35–36
3. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., et al. Tuberculosis combined with HIV infection in countries around the world and in the Russian Federation // Tuberculosis and lung diseases. Volume 95, No. 9–2017, pp. 8–18

4. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., et al. The influence of HIV infection on the structure of newly diagnosed tuberculosis patients registered in the city of Moscow // *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(10):17–26.
5. *Epidemiology, prevention and treatment of tuberculosis in Moscow, 2022*, ed. prof. E.M. Bogorodskaya, M.: MNPTSBT. – 2023. 300 p.
6. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Jan 1;23(1):75–80. doi: 10.1097/00126334-200001010-00010. PMID: 10708059.
7. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Mar 10;368:m549. doi: 10.1136/bmj.m549. PMID: 32156698; PMCID: PMC7190060.
8. Federal clinical recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection, ROF, 2016. M.
9. Sinitsyn M.V., Ayusheeva L.B., Belilovsky E.M., et al. Latent tuberculosis infection among HIV-infected persons in Moscow. *Tuberculosis and socially significant diseases*, No. 2, 2017 g., s. 42–49.
10. Bogorodskaya E.M., Mazus A.I., Sinitsyn M.V., et al. Epidemiological effectiveness of organizing the prevention and early detection of tuberculosis among patients with HIV infection // *Tuberculosis and socially significant diseases*, No. 2, 2018, p. 4–15.
11. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000171. PMID: 14973947
12. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu. Potential of the new skin test «Diaskintest» in diagnostics of tuberculosis infection in children // *Diagnostic issues in pediatrics*. – 2011 – No. 2 – P. 20–24.
13. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // *Plos ONE*. – 2018. – Vol. 13(12). – e0208705
14. Vaneva T. V., Sinitsyn M. V., Kulikovskaya N. V. et al. Use of immunological tests for the diagnosis of tuberculosis infection in people living with HIV // *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2017; 5 (4): 34–39
15. Houben R.M.G.J., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modeling // *PLoS Med*. – 2016. – Oct 25;13(10). – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
16. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Seltsovsky P.P., et al. Use of a skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) for the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection // *Pulmonology*, 2011, 1, 60–64.
17. Vaneva T.V., Kulikovskaya N.V., Krasnova M.A., et al. Results of using immunological methods for diagnosing tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection // *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2016, 2, 66–71.
18. Reader G.L. *Epidemiological foundations of the fight against tuberculosis* / Trans. from English – M.: Publishing house «Ves Mir», 2001. – 192 p.
19. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Accessed May 3, 2024.
20. Styblo K., Bumgarner J.R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. *The Hague: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*; 1991. p. 60–72.

Об авторах

- **Елена Михайловна Богородская** – д. м. н., профессор, главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, +7 (925) 381-02-18, el_bogorodskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4552-5022.
- **Евгений Михайлович Белиловский** – к. б. н., заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». +7 (916) 124-04-92, belilo5@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9767-4022.
- **Лидия Булатовна Аюшеева** – к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами, больными туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией) ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». +7 (929) 649-23-19, ayusheevalida64@gmail.com. ORCID: 0009-0007-1966-3057.
- **Елизавета Николаевна Посадская** – студентка 4 курса Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (933) 777-71-74, liza.usenko.1999@mail.ru. ORCID: 0009-0004-0471-1691.

Поступила: 05.07.2024. Принята к печати: 03.09.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena M. Bogorodskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief freelance specialist phthisiatrician of the Moscow Department of Health, +7 (925) 381-02-18, el_bogorodskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4552-5022.
- **Evgeny M. Belilovskiy** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Epidemiological Surveillance of Tuberculosis, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health. +7 (916) 124-04-92, belilo5@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9767-4022.
- **Lidiya B. Ayusheeva** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs (for working with patients with tuberculosis combined with HIV infection) The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health. +7 (929) 649-23-19, ayusheevalida64@gmail.com. ORCID: 0009-0007-1966-3057.
- **Elizaveta N. Posadskaya** – 4th year student Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia (Sechenov University). +7 (933) 777-71-74, liza.usenko.1999@mail.ru. ORCID: 0009-0004-0471-1691.

Received: 05.07.2024. Accepted: 03.09.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Т. К. Дзагурова*¹, Е. А. Ткаченко¹, Д. В. Транквилевский², Н. М. Колясникова¹,
Р. Д. Теодорович¹, С. С. Курашова¹, М. Ф. Ворович^{1,3}, П. Е. Ткаченко³, А. С. Балкина¹,
М. С. Егорова¹, Ю. В. Попова¹, А. В. Белякова¹, А. А. Ишмухаметов^{1,3}

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

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

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

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, высокой заболеваемостью населения, наличием тяжелых форм заболевания, приводящих к стойкой инвалидности и смерти. **Цель.** Оценить современную эпидемическую ситуацию по заболеваемости ГЛПС и КЭ в Российской Федерации. **Выводы.** За 23 года (с 2000 г. по 2022 г.) в России выявлено 164 582 случая ГЛПС при среднегодовой заболеваемости 4,9 на 100 тыс. населения, а также 71 579 случаев КЭ со среднегодовой заболеваемостью 2,5 на 100 тыс. населения; 668 (0,4%) и 1136 (1,6%) летальных исходов от ГЛПС и КЭ соответственно; 4030 (2,5%) и 9414 (13%) детей в возрасте до 14 лет среди больных ГЛПС и КЭ соответственно. Заболеваемость ГЛПС и КЭ на 100 тыс. населения России была выше среди сельских жителей, чем среди городских. Большинство случаев ГЛПС зарегистрировано в осенне-зимний период, а КЭ – в конце июня – первой половине июля. Из 85 административных регионов России в 42 регистрируются случаи заболеваемости ГЛПС и КЭ, в 18 – только ГЛПС, в 13 – только КЭ и в 12 регионах не выявлено клинически диагностируемых случаев ГЛПС и КЭ.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клещевой энцефалит, показатель заболеваемости, детальность, эпидемиологический анализ

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Дзагурова Т. К., Ткаченко Е. А., Транквилевский Д. В. и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и клещевым энцефалитом в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):84-91. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-84-91>

TK Dzagurova**1, EA Tkachenko¹, DV Trankvilevsky², NM Koliashnikova¹, RD Teodorovich¹, SS Kurashova², MF Vorovich^{1,3}, PE Tkachenko³, AS Balkina¹, MS Egorova¹, YuV Popova¹, AV Belyakova¹, AA Ishmukhametov^{1,3}

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

² Federal Center for Hygiene and Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

* Для переписки: Дзагурова Тамара Казбековна, д. м. н., заведующая лаборатория. геморрагических лихорадок, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, Россия, Москва, поселение Московский, посеееелелок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1. +7 (495) 531-01-70 (лаб. 37-20), факс +7 (495) 549-67-60. dzagurov@gmail.com. ©Дзагурова Т. К. и др.

**** For correspondence:** Dzagurova Tamara K., Dr. Sci. (Med.), Head of Lab. hemorrhagic fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), building 8/1, Polio Institute settlement, Moskovsky settlement, Moscow, 108819, Russia, +7(495) 531-01-70 (lab. 37-20), dzaguron@gmail.com, ©Dzagurova TK, et al.

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 of their spread, high annual morbidity rates, and the presence of severe forms of the disease can lead to permanent disability and even death. **Aim.** To assess the current epidemiological situation of HFRS and TBE in the Russian Federation. **Conclusions.** Over 23 years (from 2000 to 2022), 164,582 cases of HFRS were identified in Russia with an average annual rate of 4.9 cases per 100 thousand population, as well as 71,579 cases of TBE with an average annual rate of 2.5 cases per 100 thousand population; 668 (0.4%) and 1136 (1.6%) deaths from HFRS and TBE, respectively; 4030 (2.5%) and 9414 (13%) children under the age of 14 years among patients with HFRS and TBE, respectively. The incidence of HFRS and TBE per 100 thousand population of Russia was higher among rural residents than among urban residents. Most cases of HFRS were registered in the autumn-winter period, and TBE – at the end of June – the first half of July. Of the 85 administrative regions of Russia, cases of HFRS and TBE are registered in 42, in 18 – only HFRS, in 13 – only TBE, and in 12 regions no clinically diagnosed cases of HFRS and TBE have been identified.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, tick-borne encephalitis, morbidity rate, mortality, epidemiological analysis
No conflict of interest to declare.

For citation: Dzagurova TK, Tkachenko EA, Trankvilevsky DV, et al. Epidemiological analysis of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome and tick-borne encephalitis in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):84-91 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-84-91>

Введение

Среди 64 инфекционных и паразитарных инфекций, официально регистрируемых в стране, одной из социально значимых проблем являются природно-очаговые инфекции [1]. Так, в 2023 г. в России было зарегистрировано более 19,5 тыс. случаев заболевания природно-очаговыми инфекциями, включая: ГЛПС, КЭ, конго-крымскую геморрагическую лихорадку, лихорадку Западного Нила, иксодовые клещевые боррелиозы, сибирскую клещевую лихорадку, моноцитарный эрлихиоз человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека, астраханскую риккетсиозную лихорадку, бруцеллез, псевдотуберкулез, туляремию, Ку-лихорадку, лептоспирозы, а также завозные случаи, в частности, лихорадки Денге.

ГЛПС – нетрансмиссивный зооноз, вместе с КЭ – трансмиссивной инфекцией, передающейся клещами, являются наиболее распространенными природно-очаговыми заболеваниями вирусной этиологии в России [2–5].

Изучение ГЛПС и КЭ началось в России практически одновременно, более 85 лет назад [6–8]. За этот период достигнуты значительные успехи в изучении этиологии, эпидемиологии, специфической диагностики и профилактики этих инфекций, однако они по-прежнему представляют угрозу здоровью населения эндемичных районов. Актуальность этих двух инфекций определяется обширными очагами их распространения, высокими годовыми показателями заболеваемости населения, наличием тяжелых форм заболевания, приводящих к стойке инвалидизации и смерти. ГЛПС имеет самый высокий уровень заболеваемости среди регистрируемых зоонозных вирусных болезней в России. В систему официальной регистрации Минздрава России ГЛПС включена в 1978 г. С 1978 г. по 2023 г. в России было зарегистрировано 297 846 случаев ГЛПС [1].

КЭ занимает второе место после ГЛПС среди вирусных природно-очаговых болезней в России. В систему официальной регистрации Минздрава России КЭ включен в 1944 г. В настоящее время в России в эндемичных по КЭ регионах проживают более 60 млн человек, и ежегодно регистрируется 2 000–3 000 случаев заболевания [3].

Цель работы – оценить современную эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости ГЛПС и КЭ в Российской Федерации.

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС и КЭ в Российской Федерации проведен на основании данных государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в субъектах страны (формы №1 и №2). Статистическую обработку проводили стандартными методами вариационной статистики [9].

Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС и КЭ

Природные и социальные факторы, влияющие на заболеваемость ГЛПС и КЭ, остаются неизменными: процессы, происходящие в природных очагах (колебания численности переносчиков, резервуарных хозяев и т.п.), с одной стороны, а также масштабы и интенсивность заболеваемости населения – нахождение людей на территориях очагов (посещение и проживание на эндемичных территориях), определяющих контакты с источниками инфекций. Границы природных очагов ГЛПС и КЭ расширяются вследствие изменения климата и инвазии основных носителей и переносчиков этих инфекций с основных природных очагов.

Необходимо обратить внимание на то, что регистрируемая заболеваемость ГЛПС и КЭ не в полной мере отражает реальное распространение возбудителей этих инфекций из-за клинически не диагностированных (не выявленных) случаев заболе-

вания [10–13], образуя тем самым скрытую часть эпидемического процесса, оценить которую можно только с помощью лабораторных исследований (табл. 1).

Обнаружение антител к хантавирусам в сыворотках крови людей без выявленной клиники ГЛПС можно объяснить более легким, даже бессимптомным, течением инфекции. Правильная и своевременная диагностика ГЛПС во многом зависит от квалификации медицинского персонала. ГЛПС характеризуется широким спектром клинических симптомов, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику, часто приводя к ошибкам (иногда трагическим) [13–15]. Серологическое подтверждение клинического диагноза ГЛПС в целом по России превышает 86,5%. Расхождения между конкретными серологическими и предварительными клиническими диагнозами, как правило, связаны с ошибками в клинической диагностике [3]. В основном таким больным ставили предварительные диагнозы: респираторные инфекции (грипп, пневмония, бронхит), нефрологические заболевания (пиелонефрит, гломерулонефрит, почечная колика, нефропатия), патологии органов брюшной полости (острые кишечные инфекции, холецистит, панкреатит, энтероколит, гастроэнтерит) и другие инфекции (лептоспироз, менингококковая инфекция, инфекционный мононуклеоз, лихорадка неясного генеза).

Дифференциальную диагностику КЭ проводят с гриппом, эпидемическим паротитом, герпесом, туберкулезным менингитом, а также с ГЛПС и бактериальными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами.

Использование специфической лабораторной диагностики ГЛПС и КЭ позволяет подтвердить предположения клиницистов о возможном существовании легкой и стертой форм течения инфекций. Наличие легких и стертых форм, а также погрешности клинической диагностики определяют наличие естественного иммунитета у населения, значение которого отражает уровень клинической и серологической диагностики и количество неузнанных больных ГЛПС и КЭ.

В результате эпидемиологического анализа заболеваемости ГЛПС и КЭ в России с 2000 г. по

2022 г. выявлено 164 582 случая ГЛПС при среднегодовой заболеваемости 4,9 на 100 тыс. населения, а также 71 579 случаев КЭ со среднегодовым показателем 2,5 на 100 тыс. населения; 668 (0,4%) и 1136 (1,6%) летальных исходов от ГЛПС и КЭ соответственно; 4 030 (2,5%) и 9 414 (13%) детей в возрасте до 14 лет соответственно среди заболевших.

Случаи ГЛПС и КЭ распределены по стране неравномерно, разные географические регионы весьма существенно различаются по заболеваемости [3,10]. Так, в Европейской части России зарегистрировано 162 044 случаев ГЛПС (98,5% от всей заболеваемости в России) со среднегодовым показателем 9,7 на 100 тыс. населения, а также 28 355 случаев КЭ (39,6% от всей заболеваемости в России) со среднегодовым показателем 1,2 на 100 тыс. населения. В то же время в Азиатской части зарегистрировано 2 538 случаев ГЛПС (1,5% от всей заболеваемости в России) со среднегодовым показателем 0,6 случаев на 100 тыс. населения, и 43 224 случая КЭ (60,4% от всей заболеваемости в России) со среднегодовым показателем 5,6 случая на 100 тыс. населения (табл. 2).

Данные о заболеваемости ГЛПС и КЭ в Азиатской части РФ, включая территории Западной и Восточной Сибири, а также территорию Дальнего Востока, представлены в таблицах 2 и 3. За последние 23 года заболеваемость ГЛПС характеризуется цикличностью каждые 3–4 года (рис. 1), главным образом, за счет цикличности эпизоотического процесса в очагах вируса Пуумала [16].

Характерной особенностью КЭ является периодическое увеличение заболеваемости с интервалом в 3 года, что во многом обусловлено экологией возбудителя и его переносчиков (иксодовые клещи) [3]. При этом необходимо отметить существенное снижение заболеваемости КЭ в течение последних 20 лет, обусловленное массовой вакцинацией населения, проживающего на эндемичных территориях РФ.

85 административных регионов России с населением 146 325 520 можно условно разделить на 4 группы географических территорий, в которых регистрируются (или нет) случаи заболевания ГЛПС и КЭ (рис. 2):

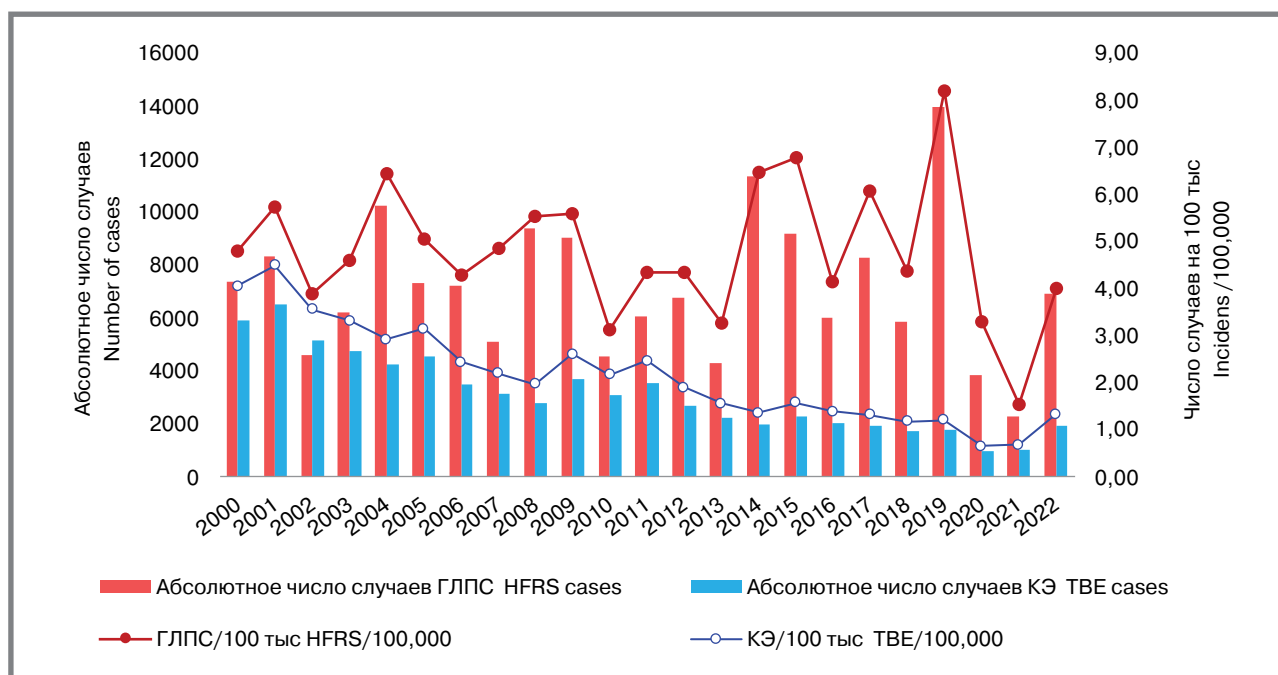
Таблица 1. Клинически не выявленные случаи заболевания ГЛПС в РФ
Table 1. Clinically undetected cases of HFRS in the Russian Federation

Географические территории Geographical territories	Антитела к хантавирусам в сыворотках крови здорового населения Antibodies to hantaviruses in blood sera of healthy population		
	Количество обследованных лиц No. of people examined	Количество положительных лиц No. of positive people	% положительных positive people %
Всего по РФ Total for the RF	65 492	2 781	4.2
Европа Europe	52 788	2 504	4.7
Азия Asia	12 704	277	2.2

Таблица 2. Сравнительные показатели заболеваемости ГЛПС и КЭ в России
Table 2. HFRS and TBE comparative incidence rates in Russia

Географические территории РФ Geographical territories of RF	Количество случаев ГЛПС и КЭ Number of HFRS and TBE cases		Среднегодовое количество случаев на 100 тыс. Annual average morbidity rate per 10 ⁵ population		Количество случаев ГЛПС и КЭ среди детей в возрасте до 14 лет Children under 14 years old				Летальность Fatality rate			
	ГЛПС HFRS	КЭ TBE	ГЛПС HFRS	КЭ TBE	ГЛПС HFRS	%	КЭ TBE	%	ГЛПС HFRS	%	КЭ TBE	%
РФ Total for Russia	164 582	71 579	4.9	2.5	4 030	2.5	9 414	13.0	668	0.4	1 136	1.6
Европа European part	162 044	28 355	9.7	1.2	3 957	2.4	3 949	14.0	572	0.4	442	1.6
Азия Asian part	2 538	43 224	0.6	5.6	73	2.9	5 465	12.6	96	3.8	694	1.6
З-Сибирь Western Siberia	300	22 206	0.4	8.0	6	2.0	2 848	13.0	5	1,7	295	1.3
В-Сибирь Eastern Siberia	9	17 765	0.1	8.6	0	-	2 190	12.3	2	2,9	224	1.3
Дальний Восток Far-East	2 228	3 251	1.4	1.3	67	3,0	427	13.0	89	4.0	175	5.4

Рисунок 1. Динамика заболеваемости ГЛПС и КЭ в России
Figure 1. The dynamics of HFRS and TBE morbidity in Russia

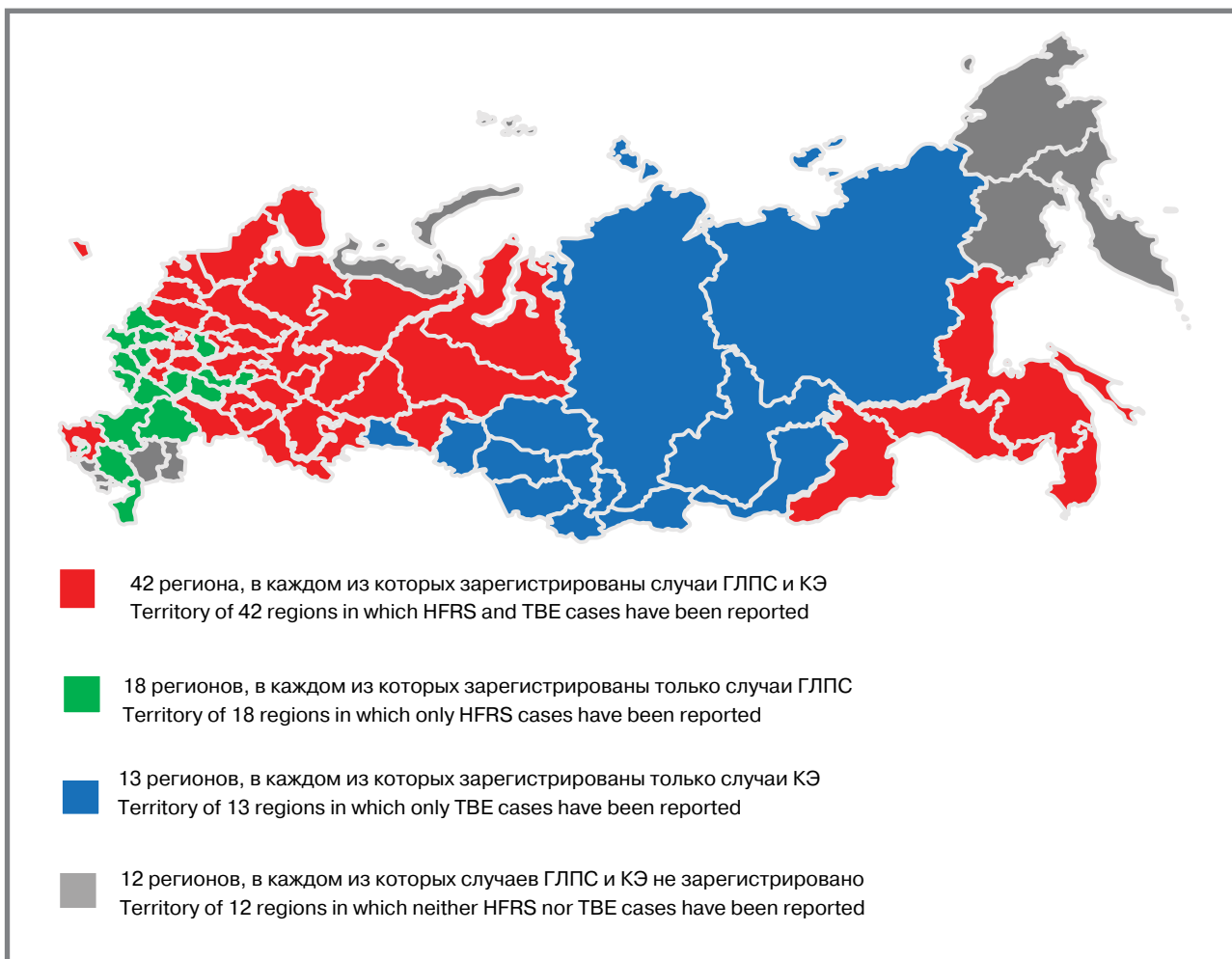


- 1) 42 региона с населением 92 164 755 (64%) от численности населения России), в каждом из которых регистрируются случаи ГЛПС и КЭ;
- 2) 18 регионов с населением 28 414 216 (19%), где регистрируются только случаи ГЛПС;
- 3) 13 регионов с населением 19 340 318 (13%), где регистрируются только случаи КЭ;
- 4) 12 регионов с населением 6 406 230 (4%), где случаи ГЛПС и КЭ не зарегистрированы.

Большинство случаев ГЛПС в России регистрировалось в осенне-зимний период, однако единичные случаи ГЛПС отмечаются в течение года (рис. 3).

Наибольшая заболеваемость КЭ в России регистрируется в конце июня – первой половине июля, что обусловлено длительностью инкубационного периода этой инфекции (14–21 день), которому, как правило, предшествует весенний пик актив-

Рисунок 2. Распределение территорий с заболеваемостью ГЛПС и КЭ в России.
Figure 2. The distribution of HFRS and TBE incidence in Russia.



ности клещей [3]. Средняя продолжительность активности клещей колеблется от 60–65 до 120–140 дней [17].

Основными факторами риска заражения ГЛПС являются: кратковременное пребывание в лесу, садоводство и сельскохозяйственная деятельность, в частности, связанная со скотоводством [10].

Заболеваемость КЭ не зависит от рода деятельности (профессиональной или хозяйственной). Заражения происходят при посещении леса или парка с целью отдыха, сбора грибов и растений [3]. Чаще всего от ГЛПС и КЭ страдают люди трудоспособного возраста (20–50 лет). Среди всех больных пациенты мужского пола составляли при ГЛПС 76% и при КЭ – 65%, а среди пациентов женского пола – 24% и 35% соответственно [10,18].

В целом заболеваемость ГЛПС и КЭ на 100 тыс. населения России была выше среди сельских жителей, чем среди городских (табл. 3).

Заключение

ГЛПС и КЭ являются наиболее распространенными природно-очаговыми заболеваниями вирусной этиологии в России. На основании анализа литературных и собственных данных, изложенных

в данном обзоре, показаны эпидемиологические особенности заболевания ГЛПС и КЭ населения эндемичных территорий России:

- наличие легких и стертых форм клинического течения ГЛПС и КЭ, а также погрешности клинической диагностики определяют степень естественного иммунитета у населения, значение которого отражает уровень клинко-серологической диагностики и количество неучтенных больных этими инфекциями;
- среди больных ГЛПС и КЭ летальность составляла 0,4% и 1,6% соответственно;
- среди больных ГЛПС и КЭ заболеваемость детей в возрасте до 14 лет составляла 2,5% и 13% соответственно;
- заболеваемость ГЛПС и КЭ на 100 тыс. населения была выше среди сельских жителей по сравнению с городскими жителями;
- большинство случаев заболевания ГЛПС зарегистрировано в осенне-зимний период, а КЭ – в конце июня – первой половине июля;
- из 85 административных регионов России в 42 регионах регистрируется заболеваемость ГЛПС и КЭ, в 18 – только ГЛПС, в 13 – только КЭ, в 12 регионах не выявлено клинически

Рисунок 3. Помесячная заболеваемость ГЛПС и КЭ на территории, состоящей из 42 регионов, в каждом из которых регистрировались случаи ГЛПС и КЭ

Figure 3. Monthly incidence in the territory of 42 regions, in which HFRS and TBE cases were recorded

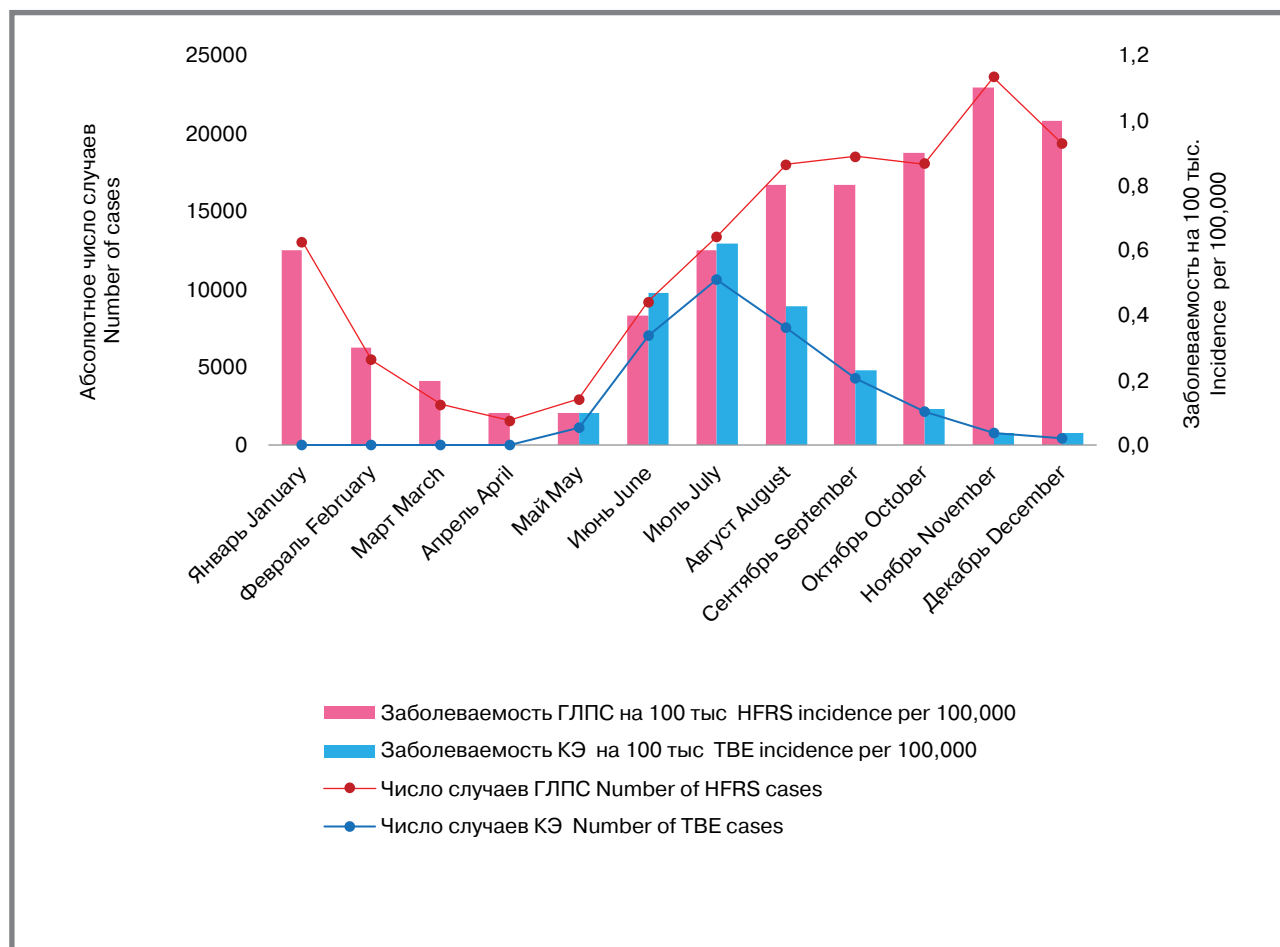


Таблица 3. Соотношение сельских и городских жителей, инфицированных ГЛПС и КЭ, в России с 2000 г. по 2022 г.
Table 3. The ratio of rural and urban residents infected with HFRS and TBE in Russia in 2000–2022

Географические территории РФ Area of Russia	Заболевание ГЛПС HFRS cases						Заболевание КЭ TBE cases					
	Всего Total	Сельские жители Rural residents	На 100 тыс. нас. Per 10 ⁵ popul	Городские жители Urban residents	На 100 тыс. нас. Per 10 ⁵ popul	Соотношение: село/город Ratio: rural/urban	Всего Total	Сельские жители Rural residents	На 100 тыс. нас. Per 10 ⁵ popul	Городские жители Urban residents	На 100 тыс. нас. Per 10 ⁵ popul	Соотношение: село/город Ratio: rural/urban
РФ Total for Russia	164 582	58 384	6.6	106 198	4.3	1,5	71 579	24 709	2.8	46 870	1.9	1,5
Европа European part	162 044	5 758	8.7	104 537	6.4	1,4	28 355	8 827	2.1	19 528	1.2	1,8
Азия Asian part	2 538	876	0.4	1 661	0.2	2,0	43 224	15 882	7.1	27 342	3.4	2,1
З-Сибирь Western Siberia	300	37	0.06	263	0.05	1,2	22 206	8 156	9.1	14 050	3.0	3,0
В-Сибирь Eastern Siberia	9	2	0.04	5	0.03	1,3	17 765	6 251	12.2	11 516	6.1	2,0
Д-Восток Far-East	2 229	837	1.0	1 393	0.8	1,3	3 251	1 475	1.8	1 776	1.1	1,6

диагностируемых случаев заболевания ГЛПС и КЭ;

- данные сравнительного эпидемиологического анализа заболеваемости ГЛПС и КЭ в России

указывают на перспективность применения комбинированной вакцины для профилактики этих инфекций.

Литература

1. Единая межведомственная информационно-статистическая система Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации <https://www.fedstat.ru/indicator/38208/>.
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. Андаев Е. И., Никитин А. Я., Толмачева М. И. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2022 году и прогноз ее развития на 2023 год. Проблемы особо опасных инфекций. 2023. №1. С. 6–16.
5. Сафонова М. В., Симонова Е. Г., Лопатин А. А. и др. Разработка количественных критериев оценки эпидемического потенциала природно-очаговых вирусных инфекций. *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т.12, №4. С. 745–754.
6. Тарганская В. А. К клинике острого нефрита. Труды Дальневосточного медицинститута. 1935. Т.2, №1. С. 156–161.
7. Чурилов А. В. Клиника так называемого нефрозо-нефрита. *Клиническая медицина*. 1941. №8. С. 78–82.
8. Зильбер Л. А., Левкович Е. Н., Шубладзе А. К., Чумаков М. П. и др. Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита. *Архив биологических наук*. 1938. Т.52, №1. С.162–163.
9. Елисеева И. И., Юзбашев М. М. Общая теория статистики. М.: Финансы и статистика; 2006.
10. Бернштейн А. Д., Гавриловская И. Н., Апекина Н. С. и др. Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010. №2. С. 5–13.
11. Bogovic P., Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J. Clin. Cases*. 2015. Vol.3, N5. P.430–441. doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430.
12. Дзагурова Т. К., Лещинская Е. В., Ткаченко Е. А. и др. Серологическое обследование больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Европейской части СССР. Вопросы вирусологии. 1983. № 6. С. 676–680.
13. Нафеев А. А., Савельева Н. В., Сибяева Э. И. Иммунологический (серологический) мониторинг в системе эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016. Т.21, №5. С.286–289.
14. Морозов В. Г., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К. и др. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Инфекционные болезни*. 2017. № 5. С.156–161.
15. Lahdevirta J. Clinical features of HFRS in Scandinavia as compared with East Asia. *Scand. J. Infect. Dis*. 1982. Vol. 36. P. 93–95.
16. Ткаченко Е. А., Бернштейн А. Д., Дзагурова Т. К. и др. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Добrava/Белград. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2005. №4. С. 28–34.
17. Коренберг Э. И., Помелова Н. С., Осин В. Г. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Наука; 2013.
18. Dobler G., Erber W., Broker M., et al. The TBE Book. 6th ed. Singapore: Global Health Press; 2023.

References

1. Unified Interdepartmental Information and Statistical System of the Ministry of Digital Development, Communications and Mass Media of the Russian Federation <https://www.fedstat.ru/indicator/38208/>. (In Russian).
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.org/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.org/10.31631/2073-3046-2023-22-1-104-123.
4. Andaeov EI, Nikitin AY, Tolmacheva MI, et al. Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation in 2022 and forecast of its development for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):6–16. (In Russ). doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-6-16.
5. Safonova MV, Simonova EG, Lopatin AA, et al. Development of quantitative criteria for assessing epidemic potential of the natural-focal viral infections. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(4):745–54. (In Russ). doi.org/10.15789/2220-7619-DOO-192.
6. Targanskaia VA. Clinical course of acute nephritis. *Proceedings of Far Eastern Medical Institute, Khabarovsk Russia*. 1935;2(1):156–161. (In Russ).
7. Churilov AV. Clinical course of the so-called hemorrhagic nephrozo-nephritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 1941; 19:7–8. (In Russ).
8. Zilber LA, Levkovich EN, Shubladze AK, Chumakov MP, et al. Etiology of spring-summer epidemic encephalitis. *Arhiv biologicheskikh nauk*. 1938;52(1):162–163. (In Russ).
9. Eliseeva II, Yuzbashev MM. General theory of statistics. Moscow: Finance and Statistics; 2006. (In Russ)
10. Bernshtein AD, Gavrilovskaya IN, Apekina NS, et al. Features of the natural locality of hantavirus zoonoses. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*. 2010;2:5–13. (In Russ).
11. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J. Clin. Cases*. 2015;3(5):430–41. doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430.
12. Dzagurova TK, Leshchinskaya EV, Tkachenko EA, et al. Serological examination of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in the European part of the USSR. *Problems of virology*. 1983;6:676–680. (In Russ).
13. Nafeev AA, Savel'eva NV, Sibaeva EI. Immunological (serological) monitoring in the epidemiological surveillance system of natural focal infections. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2016;21(5):286–289. (In Russ). doi.org/10.18821/1560-9529-2016-21-5-286-289.
14. Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, et al. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Infectious diseases*. 2017;5:156–161. (In Russ). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161
15. Lahdevirta J. Clinical features of HFRS in Scandinavia as compared with East Asia. *Scand. J. Infect. Dis*. 1982;36:93–95.
16. Tkachenko EA, Bernshteyn AD, Dzagurova TK, et al. Comparative analysis of epidemic HFRS outbreaks caused by Puumala and Dobrava viruses. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*. 2005;23:28–34. (In Russ).
17. Korenberg EI, Pomelova NS, Osin VG. Natural focal infections transmitted by ixodid ticks. Moscow: Science; 2013 (In Russ).
18. Dobler G, Erber W, Broker M, et al. The TBE Book. 6th ed. Singapore: Global Health Press; 2023.
19. Bernshtein AD, Gavrilovskaya IN, Apekina NS, et al. Features of the natural locality of hantavirus zoonoses. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*. 2010;2:5–13. (In Russ).
20. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J. Clin. Cases*. 2015;3(5):430–41. doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430.
21. Dzagurova TK, Leshchinskaya EV, Tkachenko EA, et al. Serological examination of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in the European part of the USSR. *Problems of virology*. 1983;6:676–680. (In Russ).
22. Nafeev AA, Savel'eva NV, Sibaeva EI. Immunological (serological) monitoring in the epidemiological surveillance system of natural focal infections. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2016;21(5):286–9. (In Russ). doi.org/10.18821/1560-9529-2016-21-5-286-289
23. Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, et al. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Infectious diseases*. 2017;5:156–161. (In Russ). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161
24. Lahdevirta J. Clinical features of HFRS in Scandinavia as compared with East Asia. *Scand. J. Infect. Dis*. 1982;36:93–95.
25. Tkachenko EA, Bernshteyn AD, Dzagurova TK, et al. Comparative analysis of epidemic HFRS outbreaks caused by Puumala and Dobrava viruses. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*. 2005;23:28–34. (In Russ).
26. Korenberg EI, Pomelova NS, Osin VG. Natural focal infections transmitted by ixodid ticks. Moscow: Science; 2013 (In Russ).
27. Dobler G, Erber W, Broker M, et al. The TBE Book. 6th ed. Singapore: Global Health Press; 2023.

Об авторах

- **Тамара Казбековна Дзагурова** – д. м. н., заведующая лабораторией, 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. ORCID 0000-0002-6656-1682.
- **Евгений Александрович Ткаченко** – руководитель научного направления учреждения, 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.
- **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** – заведующая лабораторией, 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.
- **Ростислав Дмитриевич Теодорович** – научный сотрудник, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (962) 138-94-52, rostislavteo@mail.ru. ORCID 0000-0003-2117-597X.
- **Светлана Сергеевна Курашова** – ведущий научный сотрудник, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (965) 309-32-41, svetlanak886@yandex.ru. ORCID 0000-0001-9934-699X.
- **Михаил Фридрихович Ворovich** – 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.
- **Петр Евгеньевич Ткаченко** – врач-гастроэнтеролог, ФGAOY BO 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.
- **Александра Сергеевна Балкина** – научный сотрудник, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (929) 663-70-29, balkina_as@chumakovs.su. ORCID 0000-0002-9704-7774.
- **Мария Сергеевна Егорова** – старший научный сотрудник, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (977) 354-16-19, mashs_0787@mail.ru. ORCID 0000-0003-3642-6444.
- **Юлия Валерьевна Попова** – научный сотрудник, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (920) 477-36-32, juliapopova10@yandex.ru. ORCID 0000-0002-8231-1018.
- **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** – 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: 19.06.2024. Принята к печати: 07.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tamara K. Dzagurova** – Dr. Sci. (Med.), Head of Lab., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7 (495) 531-01-70 (lab. 37-20), dzaguron@gmail.com. ORCID 0000-0002-6656-1682.
- **Tkachenko Evgeniy A.** – Scientific supervisor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7 (985) 784-30-51, evgeniytkach@mail.ru. ORCID 0000-0002-6829-1241.
- **Dmitry V. Trankvilevsky** – zoologist, Federal Center for Hygiene and Epidemiology, Rospotrebnadzor. +7 (977) 415-45-04, trankvilevskiy@mail.ru. ORCID 0000-0002-4896-9369.
- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Head of Lab. 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.
- **Rostislav D. Teodorovich** – researcher, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7 (962) 138-94-52, rostislavteo@mail.ru. ORCID 0000-0003-2117-597X.
- **Svetlana S. Kurashova** – leading researcher, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7 (965) 309-32-41, svetlanak886@yandex.ru. ORCID 0000-0001-9934-699X.
- **Mikhail F. Vorovich** – leading researcher, 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.
- **Pyotr E. Tkachenko** – gastroenterologist, Sechenov First Moscow State Medical University. +7 (916) 677-64-51, dr.ptk@mail.ru. ORCID 0000-0002-0605-323X.
- **Alexandra S. Balkina** – researcher, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7 (929) 663-70-29, balkina_as@chumakovs.su. ORCID 0000-0002-9704-7774.
- **Maria S. Egorova** – Senior Researcher, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7 (977) 354-16-19, mashs_0787@mail.ru. ORCID 0000-0003-3642-6444.
- **Yulia V. Popova** – researcher, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuneand-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis). +7 (920) 477-36-32, juliapopova10@yandex.ru. ORCID 0000-0002-8231-1018.
- **Alla V. Belyakova** – scientific secretary, 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** – general director, 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: 19.06.2024. Accepted: 07.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника беременных женщин (обзор литературы)

Б. О. Бембеева*, Т. В. Припутневич, Н. В. Долгушина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Пандемия COVID-19 показала, что беременные женщины находятся в группе риска по инфицированию и тяжелому течению заболевания. **Цель.** Оценить результаты изучения изменения состава микробиоты кишечника у беременных женщин с возникновением воспалительных изменений в кишечнике, в том числе под действием вируса SARS-CoV-2, а также влияния на развитие тяжелого течения COVID-19, особенно в третьем триместре беременности. **Заключение.** У беременных женщин часто возникают гастроинтестинальные симптомы как в период разгара заболевания, так и в течение 90 дней после выздоровления. Данный обзор литературы посвящен изучению влияния вируса SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника беременных женщин, поскольку множество исследований подтверждает изменения состава микробиоты кишечника при COVID-19, зависимость тяжести течения инфекции от состава микробиоты кишечника и персистенцию вируса в толще кишечника после выздоровления. Остается открытым вопрос, изменяется ли состав микробиоты кишечника у беременных женщин и новорожденных при COVID-19, и возможно ли корректировать состояние дисбиоза кишечника при COVID-19 пробиотиками с целью профилактики и лечения беременных женщин и новорожденных.

Ключевые слова: обзор, COVID-19, SARS-CoV-2, беременные женщины, кишечная микробиота, пробиотики
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Бембеева Б. О., Припутневич Т. В., Долгушина Н. В. Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника беременных женщин (обзор литературы). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):92-98. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-92-98>

Effect of COVID-19 on the Gut Microbiota of Pregnant Women (review)

BO Bembeeva**, TV Pripitnevich, NV Dolgushina

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The Novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic has shown that pregnant women are at risk for infection and severe COVID-19. Pregnant women often experience gastrointestinal symptoms both during the peak of the disease and within 90 days after recovery. This review is devoted to the study of the effect of the SARS-CoV-2 virus on the gut microbiota of pregnant women. Since many studies confirm changes in the composition of the gut microbiota in COVID-19, the dependence of the severity of the course of infection on the composition of the gut microbiota, and the persistence of the virus in the gut after recovery. The question remains whether the composition of the intestinal microbiota changes in pregnant women and newborns during COVID-19, and whether it is possible to correct the state of intestinal dysbiosis during COVID-19 with probiotics for the purpose of prevention and treatment of pregnant women and newborns.

Keywords: review, COVID-19, SARS-CoV-2, pregnant women, gut microbiota, SCFA

No conflict of interest to declare.

For citation: Bembeeva BO, Pripitnevich TV, Dolgushina NV. Effect of COVID-19 on the gut microbiota of pregnant women (review). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(5):92-98 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-92-98>

* Для переписки: Бембеева Байр Очировна, заведующая референс-центром по предупреждению распространения биологических угроз института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. +7 (962) 728-21-35, b_bembeeva@oparina4.ru. ©Бембеева Б.О. и др.

** For correspondence: Bembeeva Bayr O., Head-doctor-bacteriologist of the Reference Center of the Prevention of Biological Threats at the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4, Oparin st., Moscow, 117997, Russia. +7 (962) 728-21-35, b_bembeeva@oparina4.ru. ©Bembeeva BO, et al.

Введение

Возбудителем COVID-19 является вирус SARS-CoV-2, передача которого осуществляется преимущественно воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактно-бытовым путями. Несмотря на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в образцах фекалий больных COVID-19, риск инфицирования посредством фекально-орального механизма передачи является низким [1,2].

Согласно данным литературы помимо людей с ослабленной иммунной системой и сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, болезни сердечно-сосудистой системы, гипертония, сахарный диабет 2-го типа, гиперхолестеринемия, ожирение и онкологические заболевания, к группе риска по инфицированию вирусом SARS-CoV-2 относятся беременные женщины, поскольку в их организме происходят изменения, которые влияют на иммунную, дыхательную и сердечно-сосудистую системы [3,4]. По данным литературы у госпитализированных беременных женщин с COVID-19 наиболее частыми симптомами являлись лихорадка и одышка [3–5]. У 45% беременных на фоне лечения наступало улучшение, и они были выписаны с продолжающейся беременностью, у 46% наступали преждевременные роды на сроке 32–36 недель беременности, и только у 7,6% наблюдались тяжелая пневмония и полиорганная недостаточность, требующая интенсивной терапии и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [5].

Во время беременности происходят изменения, которые влияют на иммунную, дыхательную и сердечно-сосудистую системы, что делает беременных женщин более подверженными риску развития осложнений и тяжелому течению COVID-19. Так, при госпитализации им чаще требуется интенсивная терапия, инвазивная вентиляция легких и ЭКМО [6]; таких пациенток с тяжелым течением инфекции чаще родоразрешают путем операции кесарева сечения [7]. Также COVID-19 влияет на исходы беременности, а именно: увеличивает вероятность преждевременных родов, преэклампсии, мертворождения, неонатальной и материнской смертей [8]. По данным CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, США), в период циркуляции дельта-варианта вируса SARS-CoV-2 количество мертворождений увеличилось в 4 раза [9], и чаще отмечались летальные исходы среди матерей по сравнению с предыдущими периодами [10].

Также к более подверженным заражению вирусом SARS-CoV-2 относят новорожденных детей. По данным R. De с соавт., у новорожденных детей, матери которых были инфицированы дельта-вариантом вируса SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности, наблюдались нарушения развития нервной системы, а именно нарушения двигательной и речевой функций [11].

Риск развития акушерских и перинатальных осложнений зависит от степени тяжести COVID-19.

Чаще осложнения развиваются у пациентов с тяжелым течением инфекции и могут напрямую зависеть от состава микробиоты кишечника. Многочисленными исследованиями установлена зависимость между состоянием кишечника и легких [12]. Выделяют предположительно два механизма взаимодействия: первый – микробные метаболиты, проникая в слизистую оболочку кишечника, фагоцитируются антигенпрезентирующими клетками, которые мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы, где происходит стимуляция активации В- и Т-лимфоцитов, после чего эти клетки перемещаются обратно в слизистую оболочку кишечника или в легкие; второй механизм реализуется, когда происходит нарушение микробиоты легких путем переноса бактерий или их метаболитов в легкие через кровь или лимфатическую систему [13]. Такое двунаправленное взаимодействие между кишечником и легкими назвали ось «кишечник – легкие» [12], то есть, когда кишечные микробные метаболиты воздействуют на легкие через кровь, а воспаление в легких влияет на микробиоту кишечника через иммунные клетки [14]. Таким образом, рассматривая двунаправленное взаимодействие кишечника – легкие, возможно воздействовать на микробиоту кишечника, и, вследствие ее изменения, влиять на состояние легких [15]. Следовательно, развитие акушерских и перинатальных осложнений при COVID-19 зависит от состояния микробиоты кишечника. Под влиянием гормонов у беременных женщин изменяется состав микробиоты кишечника, а именно: увеличивается рост и вирулентность условно-патогенных бактерий, а также нарушается моторная функция кишечника [16]. Dolk H. показал, что во время беременности увеличивается количество филума *Proteobacteria* с 0,73% до 3,2% почти у 70% беременных женщин, что примерно в три раза больше, чем в третьем триместре беременности. Количество филума *Actinomyces* тоже увеличивается к третьему триместру с 5,1% до 9,3% у 57% беременных женщин, а также возрастает количество *Bifidobacterium* spp. и бактерий, продуцирующих молочную кислоту, однако количество продуцентов бутирата уменьшается [17].

Цель обзора – оценить результаты изучения изменения состава микробиоты кишечника у беременных женщин с возникновением воспалительных изменений в кишечнике, в том числе под действием вируса SARS-CoV-2, а также влияния на развитие тяжелого течения COVID-19, особенно в третьем триместре беременности.

В работе использовались данные научных публикаций по заявленной теме, отобранные в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed, Web of Science, Embase и др.

Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника

В исследовании Koester S.T. с соавт. выявлена связь между определенными микроорганизма-

ми кишечника и сверхэкспрессией ACE2, которая контролируется в ЖКТ, в легких и других органах [18]. Снижение регуляции экспрессии ACE2 связано с филумом *Bacteroidota*, в частности *Bacteroides dorei* (*B. dorei*), а филум *Bacillota* участвует в модуляции экспрессии ACE2 [19].

В работе T. Zuo с соавт. (2020) приведены данные о том, что гастроинтестинальные симптомы наблюдались у 17,6% пациентов с COVID-19, у 48,1% из которых с отрицательным результатом теста на вирус SARS-CoV-2 в дыхательных путях было обнаружено присутствие вирусной РНК в кале с сохранением носительства до 33 дней от начала заболевания [19]. Также установлена корреляция изменения в составе микробиома кишечника у пациентов с наличием вируса SARS-CoV-2 во время их госпитализации с тяжестью заболевания и выделением вируса. С момента поступления в стационар и на всем протяжении госпитализации наблюдалось увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и уменьшение – комменсальных бактерий, причем эта тенденция сохранялась даже при отрицательном результате теста на вирус SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях. Тяжесть заболевания положительно коррелировала с определенными микроорганизмами кишечника: *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* и *Bacteroides Nordii*, а отрицательно – с родами *Faecalibacterium*, *Dorea*, *Roseburia* и видами *Eubacterium rectale* (*E. rectale*), *Bifidobacterium bifidum* [19]. Показано, что при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 наблюдалось значительное снижение численности родов *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Collinsella*, *Dorea* и видов *Clostridium stricto 1*, *Eubacterium hallii* (*E. hallii*), *Ruminococcus torques*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* и *E. rectale* [20].

В исследовании A. Moreira-Rosario с соавт. (2021) показано, что у пациентов с умеренной и тяжелой степенью течения COVID-19 происходило снижение количества бактерий родов *Roseburia* и *Lachnospira*, продуцирующих масляную кислоту, однако при этом увеличивалось обилие филума *Proteobacteria* [21]. Наблюдалась обратная корреляция вирусной нагрузки возбудителя SARS-CoV-2 с количеством *B. dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron* (*B. thetaiotaomicron*), *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus* (*B. ovatus*), которые снижают экспрессию ACE2 в кишечнике [19]. Снижение численности видов *Bifidobacterium teenis*, *E. rectale* и *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), для которых установлена иммуномодулирующая роль в ЖКТ человека, приводило к нарастанию уровней IL-1 β и IL-6, обеспечивающих развитие воспалительной реакции, и положительной корреляции с *Akkermansia muciniphila*, *B. dorei* и *Ruminococcus* sp. [22].

При сравнении состава микробиоты кишечника здоровых людей, пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, и реконвалесцентов,

из которых антибактериальные препараты (АБП) принимали 10%, 60% и 20% соответственно, наблюдались многочисленные различия в бета-разнообразии микробиоты кишечника. У пациентов с COVID-19 наблюдалось снижение количества представителей семейства *Lachnospiraceae*, родов *Faecalibacterium*, *Adlercreutzia* и группы *Eubacterium brachy*, при этом количество последних оставалось низким даже после выздоровления. Применение АБП ассоциировалось со снижением альфа-разнообразия микробиоты кишечника у SARS-CoV-2-позитивных пациентов, тогда как у не применявших АБП, было самое высокое видовое разнообразие среди всех групп [23].

В исследовании влияния различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на состав микробиоты кишечника мышей на вторые сутки после заражения вариантами вируса «бета» и «микрон» происходило уменьшение численности бактерий филумов *Proteobacteria*, *Verrucomicrobiota* и представителей рода *Akkermansia*, а при зараженных вариантом «альфа» снижение количественного содержания представителей филумов *Proteobacteria*, *Bacillota* и *Bacteroidota* было незначительным [24].

Таким образом, у пациентов с COVID-19 возникает нарушение микробиоты кишечника, что выражается в снижении видового разнообразия бактерий и появлении комплекса гастроэнтеральных симптомов, при этом важным фактором, влияющим на степень тяжести дисбиоза, является циркулирующий вариант вируса SARS-CoV-2. Применение АБП при лечении COVID-19 способствует еще большему обеднению кишечной микробиоты, вызывая ее стойкое нарушение.

Взаимосвязь нарушения микробиоты кишечника со степенью тяжести течения COVID-19

Чтобы понять, как изменение состава микробиоты кишечника влияет на тяжесть течения инфекции, проанализированы данные ряда исследований микробиоты кишечника пациентов с COVID-19. Анализ показал, что уменьшение количества комменсалов коррелировало с высокими показателями воспалительных цитокинов (при острой фазе инфекции – IL-1 β , IL-6 и TNF- α , при цитокиновом шторме – IL-6, IL-10, TNF- α и IFN) и С-реактивного белка [22,25].

Тяжесть течения COVID-19 тесно взаимосвязана с изменением системного метаболизма аминокислот, таких как аргинин и пролин, увеличение количества которых провоцирует сильнейшую воспалительную реакцию [26]. В работе L. Mancabelli с соавт. (2022) показано, что в микробиоме кишечника пациентов с тяжелой формой COVID-19 преобладают ферментативные реакции белкового обмена, метаболиты которого способствуют усилению системного воспаления, а низкий уровень противовоспалительных соединений, таких как, например, бутират, обеспечивают развитие гнилостного дисбактериоза кишечника [27].

На функцию ЖКТ влияют микробиота кишечника и ее метаболиты, включая короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и вторичные желчные кислоты, которые, в том числе обеспечивают активацию внутренних и внешних гастроинтестинальных нервных рефлексов [28]. Бактерии-комменсалы участвуют в синтезе КЦЖК, а именно масляной, уксусной и пропионовой кислот во время ферментации пищевых волокон и L-изолейцина.

При исследовании спектра КЦЖК в кишечнике беременных наблюдалось повышение количества пропионовой и уксусной кислот, при этом повышение количества последней доминировало как у беременных женщин, так и у их новорожденных детей [29].

Количественная оценка КЦЖК у хомяков, зараженных COVID-19, показала снижение концентрации ацетата, пропионата, бутирата и соответственно бактерий-продуцентов КЦЖК: представителей филума *Bacillota*, включая род *Ruminococcus*, семейства *Lachnospiraceae*_NK4A136 и *Lachnospiraceae*_UCG-001 и вид *Eubacterium siraeum* [30]. Аналогичные результаты получены при анализе состава кишечного микробиома и метаболитов при других респираторных вирусных инфекциях. Показано, что метаболиты кишечной микробиоты играют защитную роль при респираторных вирусных инфекциях [31]. В частности, бутират ингибирует репродукцию возбудителя вируса гриппа за счет индукции выработки интерферона и повышенного образования моноцитов, а также усиливает эффекторную функцию CD8+ Т-клеток, а ацетат уменьшает повреждения тканей кишечника и усиливает противовирусный ответ, что обеспечивало повышенную выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом.

Остается открытым вопрос о том, как быстро происходит восстановление микробиоты кишечника после перенесенного заболевания. В работе Zhang с соавт. (2022) показано, что у пациентов с COVID-19 сохранялась тенденция снижения микробного разнообразия даже через 28 дней после выздоровления, а уменьшение количества *B. adolescentis* и *F. prausnitzii* у инфицированных лиц ассоциировалось с тяжелой и критической степенью тяжести течения заболевания [32]. Анализ уровня микробных метаболитов у этих пациентов выявил снижение биосинтеза уксусной, масляной, валериановой и капроновой кислот и L-изолейцина и увеличение производства мочевины, что подтверждает влияние инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на метаболическую функцию микробиоты кишечника.

Вышеперечисленные изменения позволяют предположить, что снижение КЦЖК, длительно сохраняющееся даже после выздоровления, ассоциировано с тяжелой степенью течения COVID-19, что является важным в патогенезе развития инфекции. Сохранение дисбиоза кишечника может при-

водить к более длительным последствиям перенесенного заболевания, а именно, к постковидному синдрому.

Постковидный синдром и микробиота кишечника

Нарушение микробиоты кишечника при COVID-19 приводит к возникновению различных симптомов со стороны ЖКТ. В исследованиях ряда авторов показано, что у инфицированных пациентов чаще всего отмечались следующие симптомы: боль в животе (14,5 %), тошнота (26,4 %), диарея (33,7 %), рвота (15,4 %), отсутствие аппетита (78,6 %), а также изжога и запор [33]. Они регистрировались у 50% пациентов с COVID-19, а у 10–25% – сохранялись до 6 месяцев после перенесенной инфекции из них у 11% эти симптомы были ведущими и исчезали постепенно с течением времени. Комплекс симптомов у лиц с COVID-19 позволяет предположить присутствие вируса SARS-CoV-2 в кишечнике на протяжении определенного времени. Так, группой китайских ученых установлено наличие у 66,67% пациентов с COVID-19 в кишечнике РНК вируса SARS-CoV-2 [34]. Вирус также обнаруживался у лиц с бессимптомным течением этой коронавирусной инфекции. Например, у ребенка, у которого отсутствовали клинические симптомы заболевания, вирус SARS-CoV-2 выделяли из образцов кала через 17 дней после заражения [35].

В ряде случаев, помимо вышеперечисленных, отмечаются и другие стойкие симптомы: усталость, одышка, когнитивные дисфункции, боли в груди, депрессия и др., которые длятся до 12 недель и более, и получившие название «постковидный синдром» (англ. post-acute COVID syndrome, long COVID, PACS) [36]. Механизмы формирования постковидного синдрома окончательно неясны, но он чаще проявляется у пожилых пациентов, у пациентов с сопутствующей патологией (ожирение, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и легочной систем), а также среди женщин и пациентов с более длительным и тяжелым течением COVID-19 [37]. В недавнем исследовании оценивали сохранявшиеся симптомы у пациентов через год после перенесенного COVID-19, так, пациенты часто жаловались на слабость, одышку и у них выявлялся стрептококковый тонзиллит [38].

Нарушения со стороны центральной нервной системы (когнитивные нарушения, депрессия и тревожность) возникали в основном в первые месяцы после COVID-19. Это связывают с изменениями, которые происходили в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая в значительной степени регулируется микробиотой кишечника при помощи оси «кишечник – мозг» [39]. Это двуправленная система, в которой на гематоэнцефалический барьер воздействуют метаболиты и цитокины, вырабатываемые в кишечнике, а головной мозг контролирует деятельность кишечника через нейроэндокринную и парасимпатическую системы. Таким образом, нарушение работы этой связи мо-

жет привести к метаболическим сбоям со стороны других систем и органов, например, эндокринной и иммунной [40].

По данным литературы, у 17% беременных женщин, перенесших COVID-19, возникают отдаленные симптомы. У большинства пациенток заболевание протекает бессимптомно или с симптомами от легкой до умеренной степени, как и у небеременных женщин, и не требует госпитализации [41]. Для изучения взаимосвязи длительного фекального выделения РНК вируса SARS-CoV-2 с наличием постковидного синдрома у 46 пациентов с легкими симптомами в течение двух месяцев исследовали пробы кала на наличие возбудителя [42]. Выделение РНК вируса SARS-CoV-2 в кале было обнаружено у 35% пациентов, однако со стороны ЖКТ никаких нарушений не было выявлено. У 34% пациентов РНК вируса SARS-CoV-2 обнаруживалась в фекалиях более двух месяцев, но к шестому месяцу после перенесенного заболевания вирус элиминировался из кишечника [42]. В исследованиях биоптата кишечника персистирующий SARS-CoV-2 в ЖКТ не вызывал локального воспаления, однако приводил к развитию выраженных системных воспалительных изменений, в частности уровень С-реактивного белка и ферритина превышали допустимые значения. Однако содержание провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8), фекального кальпротектина и факторов, являющихся ключевыми в развитии воспаления (IFN γ , CXCL и IL1B), достоверно не отличалось от здоровых женщин [43,44].

При изучении микробиоты кишечника у пациентов с постковидным синдромом или длительным течением COVID-19 наблюдалось снижение ее видового разнообразия и богатства по сравнению с пациентами без постковидного синдрома. У таких пациентов происходило увеличение количества условно-патогенных и уменьшение комменсальных бактерий, способных к продукции КЦЖК, таких как *B. adolescentis* и *Bifidobacterium pseudocatenulatum*. Причем эти нарушения схожи у пациентов с различными симптомами постковидного синдрома [45].

Таким образом, дисбиоз кишечника, возникший при COVID-19, может сохраняться длительное время у лиц, перенесших заболевание, и быть тесно связан с развитием определенных симптомов, для облегчения которых необходимо проводить коррекцию нарушения микробиоты кишечника. Применение во время лечения пробиотиков на основе бактерий, продуцирующих КЦЖК, возможно, обеспечит сохранение состава и функции микробиоты кишечника, а также восстановление после перенесенного COVID-19.

Применение пробиотиков при COVID-19

Пробиотики, по определению Международной научной ассоциации по пробиотикам и пребиотикам (ISAPP), – это «субстрат, который избирательно используется микроорганизмами хозяина и прино-

сит пользу здоровью» [46], то есть живые полезные микроорганизмы, которые улучшают микробный баланс в кишечнике путем поддержания барьерной функции эпителия и модуляции сигнальной трансдукции, подавляют рост условно-патогенных бактерий [47].

Пробиотики применяют для профилактики и коррекции дисбиоза, а также в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника и болезни Крона, а также для коррекции состояния пациентов с COVID-19 [48]. Пробиотические штаммы бактерий адсорбируются на эпителиоцитах кишечника, блокируя прикрепление вирусов и покрывая рецепторные участки эпителиоцитов или конкурируя за специфические рецепторы, тем самым предотвращая повреждение вирусом иммунных клеток в слизистой оболочке кишечника [49]. Таким образом, они обеспечивают регенерацию слизистой оболочки и снижают адгезию вирусов к эпителиальным клеткам и вирусную репликацию, а также уменьшают риск или продолжительность инфекции дыхательных путей [50]. При использовании пробиотика на основе *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis* пациентами с тяжелым течением инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, продемонстрирована регуляция иммунной функции, связанной с уменьшением уровня IL-6 и риска развития вторичных инфекций, показано, что пробиотик снижает частоту летальных исходов [51]. При лечении пациентов пробиотиком на основе трех штаммов *Lactiplantibacillus plantarum* (*L. plantarum*) (KABP022, KABP023 и KABP033) и одного штамма *Pediococcus acidilactici* (KABP021) отмечалось снижение тяжести и продолжительности желудочно-кишечных симптомов [52]. Для пробиотика, содержащего метаболиты *L. plantarum* плантарицин (PlnE и PlnF), полученного из клеток *L. plantarum* Probio-88, установлена выраженная противовирусная активность в отношении вируса SARS-CoV-2 [53]. В России разработана и проходит лабораторные испытания живая вакцина на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3, у которого изменена рекомбинантная плазмидная ДНК pentF-covid-19, SEQ ID No: 1 путем замены участка плазмиды на фрагмент гена шиповидного белка SARS-CoV-2, способствующего осуществлению стимуляции гуморального и клеточного иммунитета в отношении вируса SARS-CoV-2. Пероральное введение вакцины активизирует выработку специфических иммуноглобулинов классов G и A, а также повышает продукцию интерферона гамма у вакцинированных животных [54].

Заключение

Анализируя литературу по изучению микробиоты кишечника беременных женщин, есть основание предположить, что COVID-19 вызывает стойкие нарушения в микробиоте кишечника, как во время заболевания, так и в течение трех месяцев после него, что выражается в проявлении различных га-

строинтестинальных симптомов. Для профилактики и лечения беременных женщин, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 и имеющих пост-COVID-19 симптомы, а также их новорожденных детей, было бы рационально использовать пробиотики, содержащие метаболиты бактерий – продуцентов КЦЖК. Однако бактерии – продуценты КЦЖК явля-

ются труднокультивируемыми облигатно-анаэробными микроорганизмами, для выделения которых требуются специальные питательные среды и условия, поэтому разработка и создание пробиотиков нового поколения является важной и необходимой задачей в свете COVID-19 и потенциального появления новых биологических угроз.

Литература/References

- Liu Y, Chen H, Tang K, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *The Journal of infection*. 2020. P. 30109-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028.
- Metz T. D., Clifton R. G., Hugheset B. L., et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics and gynecology*. 2021. Vol. 137, No. 4. P. 571–580. doi: 10.1097/AOG.0000000000004339.
- Marchand G., Patil A. S., Masoud A. T., et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG Global Reports*. 2022. Vol. 2, No. 1. P. 100049. doi: 10.1016/j.xagr.2021.100049.
- DeSisto C. L., Wallace B., Simeone R. M., et al. Risk for stillbirth among women with and without COVID-19 at delivery hospitalization - United States, march 2020 – september 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021. Vol. 70, No. 47. P. 1640–1645. doi: 10.15585/mmwr.mm7047e1.
- Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2022. Vol. 22, No. 5. P. 277–282. doi: 10.1038/s41577-022-00703-6.
- Edlow A. G., Castro V. M., Shook L. L., et al. Neurodevelopmental outcomes at 1 year in infants of mothers who tested positive for SARS-CoV-2 during pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022. Vol. 5, No. 6. P. e2215787. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.15787.
- Ostaf M. J., Stange E. F., Wehkamp J. Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO Mol Med*. 2013. Vol. 5, No. 10. P. 1465–83. doi: 10.1002/emmm.201201773.
- Edwards S. M., Cunningham S. A., Dunlop A. L., et al. The Maternal Gut Microbiome during Pregnancy. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2017. Vol. 42, No. 6. P. 310–317. doi: 10.1097/NMC.0000000000000372.
- Amir M., Brown J. A., Rager S. L., et al. Maternal microbiome and infections in pregnancy. *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, No. 12. P. 1996. doi: 10.3390/microorganisms8121996.
- Greenhalgh T., Jimenez J. L., Prather K. A., et al. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *The Lancet*. 2021. Vol. 397, No. P. 1603–1605. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00869-2.
- De R., Dutta S. Role of the Microbiome in the Pathogenesis of COVID-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. Vol. 12. P. 736397. doi: 10.3389/fcimb.2022.736397.
- <https://gogov.ru/covid-19/world>
- World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Доступно на \ Available at: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- Mizrahi B., Sudry T., Flaks-Manov N., et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023. Vol. 380. P. e072529. doi: 10.1136/bmj-2022-072529.
- Wang K., Chen W., Zhou Y., et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a Novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
- Xu R., Lu R., Zhang T., et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. *Commun Biol*. 2021. Vol. 4, No. 1. doi: 10.1038/s42003-021-01796-w.
- Dolk H. SARS-COV-2 pandemic: The significance of underlying conditions. *Occupational Medicine*. 2020. Vol. 70, No. 5. P. 352–353. doi: 10.1093/occmed/kqaa084.
- Leon D. A., Shkolnikov V. M., Smeeth L., et al. COVID-19: a need for real-time monitoring of weekly excess deaths. *The Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10234. P. 30933–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30933-8.
- Salem D., Katranji F., Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021. Vol. 152, No. 3. P. 291–298. doi: 10.1002/ijgo.13533.
- Koester S. T., Li N., Lachance D. M., et al. Variability in digestive and respiratory tract Ace2 expression is associated with the microbiome. *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 3. P. e0248730. doi: 10.1371/journal.pone.0248730.
- Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, No. 3. P. 944–955. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- Bingula R., Filaire M., Radosevic-Robin N., et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *Journal of Oncology*. 2017. Vol. 2017. P. 5035371. doi: 10.1155/2017/5035371.
- Groves H. T., Higham S. L., Moffatt M. F., et al. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio*. 2020. Vol. 11, No. 1. doi: 10.1128/mBio.03236-19.
- Wang M. K., Yue H. Y., Cai J., et al. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2021. Vol. 9, No. 16. P. 3796–3813. doi: 10.12998/wjcc.v9.i16.3796.
- Weng J., Li Y., Li J., et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2021. Vol. 6, No. 5. P. 344–346. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00076-5.
- Ren Z., Wang H., Cui G., et al. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19. *Gut*. 2021. Vol. 70, No. 7. P. 1253–1265. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323826.
- Moreira-Rosário A., Marques C., Pinheiro H., et al. Gut Microbiota Diversity and C-Reactive Protein Are Predictors of Disease Severity in COVID-19 Patients. *Front Microbiol*. 2021. Vol. 12. P. 705020. doi: 10.3389/fmicb.2021.705020.
- Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021. Vol. 70, No. 4. P. 698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
- Yin Y. S., Minacapelli C. D., Parmar V., et al. Alterations of the fecal microbiota in relation to acute COVID-19 infection and recovery. *Molecular Biomedicine*. 2022. Vol. 3, No. 1. P. 36. doi: 10.1186/s43556-022-00103-1.
- Upadhyay V., Suryawanshi R., Tasoff P., et al. Mild SARS-CoV-2 infection results in long-lasting microbiota instability. *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.12.07.519508.
- Del Valle D. M., Kim-Schulze S., Huang H. H., et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020. Vol. 26, No. 10. P. 1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
- Masoodi M., Peschka M., Schmiedel S., et al. Disturbed lipid and amino acid metabolisms in COVID-19 patients. *J Mol Med*. 2022. Vol. 100, No. 4. P. 555–568. doi: 10.1007/s00109-022-02177-4.
- Mancabelli L., Milani C., Fontana F., et al. Untangling the link between the human gut microbiota composition and the severity of the symptoms of the COVID-19 infection. *Environ Microbiol*. 2022. Vol. 24, No. 12. P. 6453–6462. doi: 10.1111/1462-2920.16201.
- Margolis K. G., Cryan J. F., Mayer E. A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 160, No. 5. P. 1486–1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066.
- Nilsen M., Madelen Saunders C., Leena Angell I., et al. Butyrate levels in the transition from an infant to an adult-like gut microbiota correlate with bacterial networks associated with eubacterium rectale and rumiNococcus gnavus. *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, No. 11. P. 1245. doi: 10.3390/genes11111245.
- Sencio V., Machelart A., Robil C., et al. Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters. *Gut Microbes*. 2022. Vol. 14, No. 1. P. 2018900. doi: 10.1080/19490976.2021.2018900.
- Ji J. J., Sun Q. M., Nie D. Y., et al. Probiotics protect against RSV infection by modulating the microbiota-alveolar-macrophage axis. *Acta Pharmacol Sin*. 2021. Vol. 42, No. 10. P. 1630–1641. doi: 10.1038/s41401-020-00573-5.
- Peery A. F., Crockett S. D., Murphy C. C., et al. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162, No. 2. P. 621–644. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.013.
- Freedberg D. E., Chang L. Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022. Vol. 38, No. 6. P. 555–561. doi: 10.1097/MOG.0000000000000876.
- Redd W. D., Zhou J. C., Hathorn K. E., et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, No. 2. P. 765–767. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045.
- Chen Y., Chen L., Deng Q., et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, No. 7. P. 833–840. doi: 10.1002/jmv.25825.

42. Tang A., Tong Z. D., Wang H. L., et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020. Vol. 26, No. 6. P. 1337–1339. doi: 10.3201/eid2606.200301.
43. Wu X., Liu X., Zhou Y., et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021. Vol. 9, No. 7. P. 747–754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
44. Gareau M. G., Barrett K. E. The role of the microbiota-gut-brain axis in post-acute COVID syndrome. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2023. Vol. 324, No. 4. P. 322–328. doi: 10.1152/ajpgi.00293.2022.
45. Jensterle M., Herman R., Janež A., et al. The Relationship between COVID-19 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a large spectrum from glucocorticoid insufficiency to excess-The CAPISCO International Expert Panel. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. Vol. 23, No. 13. P. 7326. doi: 10.3390/ijms23137326.
46. Ancona G., Alagna L., Alteri C., et al. Gut and airway microbiota dysbiosis and their role in COVID-19 and long-COVID. *Front Immunol.* 2023. Vol. 14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080043.
47. Dashraath P., Wong J. L. J., Lim M. X. K., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 222, No. 6. P. 521–531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
48. Park S. K., Lee C. W., Park D. I., et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021. Vol. 19, No. 7. P. 1387–1394. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.005.
49. Shokri-Afra H., Alikhani A., Moradipoodeh B., et al. Elevated fecal and serum calprotectin in COVID-19 are not consistent with gastrointestinal symptoms. *Sci Rep.* 2021. Vol. 11. P. 22001. doi: 10.1038/s41598-021-01231-4.
50. Livanos A. E., Jha D., Cossarini F., et al. Intestinal host response to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in patients with gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology.* 2021. Vol. 160, No. 7. P. 2435–2450. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.056.
51. Su Q., Lau R. I., Liu Q., Chan F. K. L., et al. Post-acute COVID-19 syndrome and gut dysbiosis linger beyond 1 year after SARS-CoV-2 clearance. *Gut.* 2022. Vol. 72, No. 6. P. 1230–1232. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328319.
52. Gibson G. R., Hutkins R., Sanders M. E., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2017. Vol. 14, No. 8. P. 491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
53. Marinova V. Y., Rasheva I. K., Kizheva Y. K. Microbiological quality of probiotic dietary supplements. *Biotechnology and Biotechnological Equipment.* 2019. Vol. 33, No. 1. P. 834–841. doi: 10.1080/13102818.2019.1621208.
54. Kim S. K., Guevarra R. B., Kim Y. T., et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 2019. Vol. 29, No. 9. P. 1335–1340. doi: 10.4014/jmb.1906.06064.
55. Etienne-Mesmin L., Chassaing B., Desvaux M., et al. Experimental models to study intestinal microbes–mucus interactions in health and disease. *FEMS Microbiology Reviews.* 2019. Vol. 43, No. 5. P. 457–489. doi: 10.1093/femsre/fuz013.
56. Lehtoranta L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2014. Vol. 33, No. 8. P. 1289–302. doi: 10.1007/s10096-014-2086-y.
57. Li Q., Cheng F., Xu Q., et al. The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients. *Int Immunopharmacol.* 2021. Vol. 95. P. 107531. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107531.
58. Gutiérrez-Castrellón P., Gandara-Martí T., Abreu Y., et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes.* 2022. Vol. 14, No. 1. P. 2018899. doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.
59. Rather I. A., Choi S. B., Kamli M. R., et al. Potential adjuvant therapeutic effect of lactobacillus plantarum probio-88 postbiotics against SARS-COV-2. *Vaccines (Basel).* 2021. Vol. 9, No. 10. P. 1067. doi: 10.3390/vaccines9101067.
60. Desheva Y., Leontieva G., Kramskaya T., et al. Developing a live probiotic vaccine based on the enterococcus faecium I3 strain expressing influenza neuraminidase. *Microorganisms.* 2021. Vol. 9, No. 12. P. 2446. doi: 10.3390/microorganisms9122446.

Об авторах

- **Байр Очировна Бембеева** – врач-бактериолог, заведующая референс-центра по предупреждению распространения биологических угроз института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. +7 (962) 728-21-35, b_bembееva@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8820-9903>.
- **Татьяна Валерьевна Припутневич** – член-корр. РАН, д. м. н., доцент, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. priput1@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>
- **Наталья Витальевна Долгушина** – д. м. н., профессор, заместитель директора, руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. n_dolgushina@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1116-138X>.

Поступила: 05.04.2024. Принята к печати: 09.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Bayr O. Bembeeva** – Head-doctor-bacteriologist of the Reference Center of the Prevention of Biological Threats at the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (962) 728-21-35, b_bembееva@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8820-9903>.
- **Tatyna V. Priputnevich** – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Members of the RAS, Director of the institute of microbiology, antimicrobial therapy and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. priput1@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>.
- **Nataliy V. Dolgushina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director – Head of the Department for Organization of Scientific Activities National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. n_dolgushina@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1116-138X>.

Received: 05.04.2024. Accepted: 09.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



**Доктор медицинских наук, профессор,
директор ФБУН «Омский НИИ природно-
очаговых инфекций» Роспотребнадзора,
заведующий кафедрой микробиологии,
вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО
ОмГМУ Минздрава России
Николай Викторович РУДАКОВ
отмечает в ноябре юбилей**

Николай Викторович Рудаков – один из ведущих ученых-микробиологов России – родился в г. Кемерово, закончил Омский государственный медицинский институт (ныне – ОмГМУ). С 2009 г. успешно руководит Омским НИИ природно-очаговых инфекций, общий же стаж работы в институте – 38 лет.

С 1999 г. профессор Н. В. Рудаков является заведующим кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ОмГМУ.

Сфера научной деятельности ученого касается экологии, таксономии, эпидемиологии и лабораторной диагностики риккетсиозов и других передаваемых иксодовыми клещами инфекций.

Н. В. Рудаков – автор более 650 научных работ и соавтор двух базовых учебников по микробиологии для вузов, 9 монографий по клещевым риккетсиозам и другим клещевым трансмиссивным инфекциям, микроплазмам, бруцеллезу, 14 учебных пособий и практических руководств, 15 патентов на изобретения, 3 патентов на промышленный образец, 7 Свидетельств о государственной регистрации баз данных и программы для ЭВМ, 19 нормативно-методических документов по микробиологии, лабораторной диагностике и профилактике различных инфекций, 30 депонированных штаммов риккетсий, анаплазм и микоплазм.

Н. В. Рудаковым получены новые данные по микробиологической и эколого-эпидемиологической характеристике кокциелл Бернета; доказана самостоятельность внутривисцеральных циклов кокциеллеза как зооноза сельскохозяйственных животных и установлены типы взаимосвязей природных и внутривисцеральных циклов циркуляции в условиях антропогенного воздействия; осуществлена этиологическая расшифровка эпидемических вспышек лихорадки Ку в Сибири, усовершенствованы подходы к лабораторной диагностике и профилактике этой инфекции. Полученные данные отражены в Санитарных правилах.

Профессором Н. В. Рудаковым создана научная школа микробиологов, он подготовил трех докторов наук и 16 кандидатов наук.

На базе руководимого им института функционируют федеральные референс-центры по мониторингу за риккетсиозами, боррелиозами и бешенством, Центр секвенирования, ПЦР-центр; Сибирский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД; Региональный референс-центр по мониторингу за COVID-19.

ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора принимает активное участие в реализации федерального проекта «Санитарный щит – безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)».

Н. В. Рудаков является председателем и членом проблемных комиссий Ученого совета Роспотребнадзора; Главным бактериологом Координационного совета по здравоохранению Сибири Межрегиональной ассоциации «Сибирское соглашение», председателем Омского отделения ВНПОЭМП, Омского отделения общества биотехнологов России; членом нескольких научных советов по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера и по санитарно-эпидемиологической охране территории РФ; членом редсоветов журналов: «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика», «Проблемы особо опасных инфекций», «Медицина и экология» (Караганда); членом редколлегий журналов: «Здоровье населения и среда обитания», «Фундаментальная и клиническая медицина», «Научный вестник Омского государственного медицинского университета», «Бактериология»; с 2024 года – главный редактор журнала «Национальные приоритеты России»; член рабочей группы по микробиологии УМО вузов РФ по укрупненной группе профессий, специальностей и направлений подготовки 32.00.00. «Науки о здоровье и профилактическая медицина», двух докторских диссертационных советов.

При непосредственном участии Н. В. Рудакова разработан профессиональный стандарт «Специалист в области медицинской микробиологии» (Утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 08.06.2021 № 384н), создан федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 32.08.15 Медицинская микробиология (Утвержден приказом Министерством науки и высшего образования Российской Федерации от 13.12.2021 № 1230).

Заслуги Николая Викторовича Рудакова отмечены орденом Пирогова, Почетными грамотами, медалями и знаками отличия Роспотребнадзора и Минздрава России.

Николаю Викторовичу удастся успешно сочетать научную, педагогическую и организационную деятельность, что возможно только при наличии высокого интеллектуального потенциала и большого трудолюбия!

**От всей души желаем Николаю Викторовичу здоровья, благополучия,
дальнейших свершений на научном и педагогическом поприщах!**



**Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эпидемиологии
Воронежского государственного
медицинского университета
имени Н. Н. Бурденко
Николай Петрович МАМЧИК
отмечает в ноябре юбилей**

Николай Петрович – выпускник Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Трудовой путь начал врачом-эпидемиологом в Воронежской областной санитарно-эпидемиологической станции, продолжил заведующим санитарно-гигиеническим отделом городской СЭС, затем в течение 16 лет (1988 – 2004) был главным санитарным врачом г. Воронежа.

В 2004 г. при непосредственном участии Николая Петровича в Воронежском государственном медицинском университете был открыт медико-профилактический факультет и в 2006 г. – кафедра эпидемиологии, которую он возглавляет, продолжая активно участвовать в подготовке новых специалистов учреждений Роспотребнадзора и медицинских организаций.

Н. П. Мамчик – автор более 390 научных публикаций, в том числе 44 учебных и учебно-методических пособий, 29 коллективных монографий и 2 учебников. Является автором 1 изобретения, 4 рационализаторских предложений, 4 актов внедрения, в 2010 г. грантом Президента РФ был поддержан проект «Медико-экологический атлас Воронежской области».

Под руководством профессора Н.П. Мамчика подготовлено и защищено 15 кандидатских и 2 докторских диссертаций.

Н. П. Мамчик является почетным профессором ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, почетным профессором Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана.

Незаурядные организаторские способности, талант руководителя позволяют Николаю Петровичу сочетать практическую деятельность в учреждениях Роспотребнадзора с активной научной и преподавательской работой в Воронежском государственном медицинском университете. Указом Президента Российской Федерации в 1996 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

В 2002 г. за большой вклад в развитие науки и установление творческих связей с Федеральным научным центром гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана Роспотребнадзора Н.П. Мамчику присвоено звание «Почетный профессор».

В 2014 г. за высокие профессиональные достижения присвоено звание «Почетный профессор ВГМА им. Н.Н. Бурденко».

Имя Николая Петровича Мамчика широко известно не только в России, но и за рубежом, его разработки использованы для совершенствования законодательной и нормативной базы государственного санитарно-эпидемиологического надзора как на региональном, так и на российском уровнях. Опыт его научно-практических работ и результаты исследований представлялись на многих международных конференциях (Голландия, Чехия, Чили, Турция, Испания, Австрия, Италия), Всероссийских съездах, симпозиумах, конгрессах, межрегиональных конференциях по вопросам обеспечения гигиенической и эпидемиологической безопасности населения

Николай Петрович Мамчик награжден медалями: «За трудовое отличие», «Маршала Жукова», «Петр I» Международной академии природы и общества «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России»; орденом Знак Почета (1995 г.), орденом Ленина (1996 г.), орденом Трудового Красного знамени (1999 г.). Награжден знаками: «Отличник здравоохранения» (1987 г.), «Отличник санэпидслужбы» (1996 г.), «Почетный работник Роспотребнадзора» (2013 г.); почетным знаком Правительства Воронежской области «Благодарность от земли Воронежской» и др.

Органичное сочетание качеств принципиального и справедливого руководителя, талантливого исследователя, прирожденного педагога и сердечного, отзывчивого человека позволило ему многого достигнуть в жизни.

**От всей души желаем Николаю Петровичу здоровья,
благополучия и дальнейшей активной плодотворной научной и педагогической деятельности!**

КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

CONGRESS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

КОНТРОЛЬ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

CONTROL AND PREVENTION OF HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTIONS

ИСМП-2024



HAIs-2024



подробности на сайте www.exprodata.info

28-29 ноября 2024 г.

~8
КАЖДЫЙ
заболевший ГФМИ* в РФ умирает².

~20%
ПАЦИЕНТОВ
выживших после перенесенной
инфекции, сталкиваются
с необратимыми серьезными
осложнениями³.

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.

**МЕНИНГОКОККОВАЯ
ИНФЕКЦИЯ
МОЖЕТ УНЕСТИ
ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА
за 24 часа¹**

* Генерализованная форма менингококковой инфекции.

1. Thompson M.J., Ninis N., Perera R. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // Lancet. 2006. Vol. 367 (9508). P. 397–403. 2. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2021 г. Информационно-аналитический обзор. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, 2022. 3. Sadarangani M et al., Clin Infect Dis. 2015;60(8):e27-e35. 4. Позиция ВОЗ по менингококковым вакцинам, 2011 // Ежегодный эпидемиологический отчет. № 47, том 86. С. 521–540. 5. Сайт Союза педиатров России. Информация для родителей. Вакцинация. Идеальный календарь вакцинации // Электронный ресурс: https://www.pediatr-russia.ru/parents_information/vaktsinatsiya/kalendar-vaktsinatsii/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.