

2024

НОЯБРЬ–ДЕКАБРЬ
NOVEMBER–DECEMBER

Том 23, № 6

Vol. 23, No 6

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)

Рациональный региональный календарь
профилактических прививок

4

Эпидемиологические особенности
ВПЧ-ассоциированного рака *in situ*
различной локализации

24

Оценка эпидемиологической эффективности
четырёхвалентной инактивированной
расщепленной вакцины против гриппа
в эпидсезон 2023–2024 годов

104

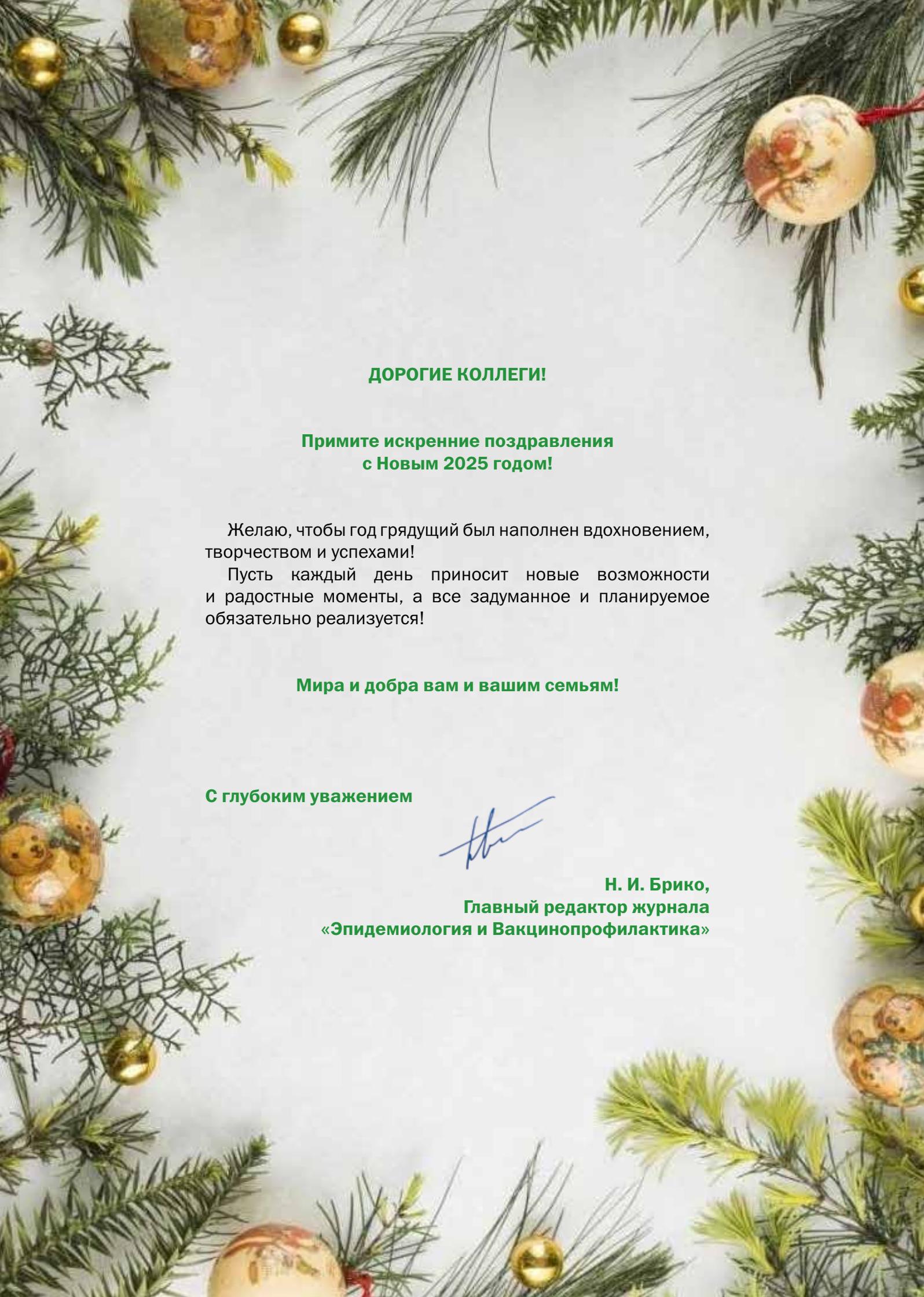
Пептидные и м-РНК вакцины: особенности
иммуногенности и иммунопротективности

137

Холера Бенгал: эпидемиологический
мониторинг и геномный анализ штаммов
Vibrio cholerae O139

160

12+



ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

**Примите искренние поздравления
с Новым 2025 годом!**

Желаю, чтобы год грядущий был наполнен вдохновением,
творчеством и успехами!

Пусть каждый день приносит новые возможности
и радостные моменты, а все задуманное и планируемое
обязательно реализуется!

Мира и добра вам и вашим семьям!

С глубоким уважением



**Н. И. Брико,
Главный редактор журнала
«Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»**

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: Балахонов С. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Васин А. В., д. б. н., (Санкт-Петербург, Россия); Горелов А. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Дубровина В. И., д. б. н., (Иркутск, Россия); Жанг Ф., д. м. н. (Харбин, Китай); Зверев В. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Злобин В. И., академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Иванова О. Е., д. м. н. (Москва, Россия); Ишмухаметов А. А., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Коломиец Н. Д., д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Коренберг Э. И., д. б. н., профессор (Москва, Россия); Королева И. С., д. м. н. (Москва, Россия); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Львов Д. К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер Линден М., к. м. н. (Аахен, Германия); Малов И. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Медуницын Н. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Меркулов В. А., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Михеева И. В., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Наттелл П. А., профессор (Оксфорд, Великобритания); Онищенко Г. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Петрунов Б., академик БАН и иностранный член РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); Попова А. Ю., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Рудаков Н. В., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стасенко В. Л., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стома И. О., д. м. н., профессор (Гомель, Республика Беларусь); Титов Л. П., чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Тотолян А. А., академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL MEMBERS: Sergey V. Balahonov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Andrey V. Vasin, Dr. Sci. (Biol.) (St. Petersburg, Russia); Alexandr V. Gorelov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Valentina I. Dubrovina, Dr. Sci. (Biol.), (Irkutsk, Russia); Fengming Zhang, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); Vitaliy V. Zverev, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vladimir I. Zlobin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Aidar A. Ishmuhametov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Natalia D. Kolomiec, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Eduard I. Korenberg, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia); Irina S. Korolyova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Alexandr Kramer, Dr. Sci. (Med.), Professor (Greifswald, Germany); Dmitry K. L'vov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Mark van der Linden, Cand. Sci. (Med.) (Aachen, Germany); Valery A. Malov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolai V. Medunitsyn, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian); Irina V. Mikheeva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Patricia Nattell, Professor (Oxford, UK); Gennadiy G. Onishchenko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Bogdan Petrunov, Academician of the Bulgarian, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Sofia, Bulgaria); Anna Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolay V. Rudakov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Vladimир L. Stasenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor (Gomel, Republic of Belarus); Leonid P. Titov, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Areg A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

A. M. Saardak – editor-in-chief.

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



В НОМЕРЕ

Проблемная статья

Рациональный региональный календарь профилактических прививок

И. В. Фельдблюм, Р. В. Полибин, В. В. Семериков, Н. Б. Вольдшмидт, С. В. Лучинина 4

Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых групп риска в Российской Федерации

В. А. Коршунов, Н. И. Брико, Р. В. Полибин, А. Н. Плутницкий, И. Б. Куликова, Н. Д. Пакскина, Д. Д. Хлебнова 13

Оригинальные статьи

Эпидемиологические особенности ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* различной локализации

Д. В. Холопов, Л. В. Лялина, В. В. Хижа, Э. Э. Топузов, Т. Г. Задоркина 24

Эпидемиология наиболее распространенных видов рака в Найнаве в 2017–2021 гг.

Ф. Х. Хатайер, М. Х. Микаэль, С. З. Кадхим 34

Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований дыхательной системы в когорте лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию

Л. Д. Микрюкова 47

Оптимизация условий сохранения труднокультивируемых экстремально чувствительных к кислороду облигатно-анаэробных бактерий кишечной микробиоты как кандидатов в пробиотические штаммы

Б. О. Бембеева, Е. Л. Исаева, В. В. Муравьева, К. Н. Жигалова, О. В. Нечаева, Д. Х. Базухейр, Т. В. Припутневич 54

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Оценка иммуногенности инактивированной цельновирионной бустерной вакцины против SARS-CoV-2 на I, II фазе клинического исследования

И. О. Стома, Е. В. Воропаев, Е. И. Михайлова, Е. С. Корсаков, О. В. Осипкина, А. В. Молчанова, А. А. Ковалев, Д. М. Лось, А. А. Зятыков, А. С. Шафорост, М. Н. Яцук, А. Ю. Брага, Н. В. Трофимова, А. М. Дронина, Е. Л. Гасич, В. А. Горбунов, А. Е. Гончаров 61

Вспышка норовирусной инфекции в гематологическом отделении детской многопрофильной больницы

М. А. Давыдова, Г. Д. Брюханова, В. Н. Горodin 73

Распространенность и факторы риска колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами у пациентов, поступающих в многопрофильный стационар

О. Г. Ни, Б. З. Белоцерковский, А. Н. Круглов, М. И. Матяш, А. О. Быков, С. В. Яковлев, Е. М. Шифман, Д. Н. Проценко 83

Оценка эпидемиологической эффективности четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины против гриппа в эпидсезон 2023–2024 годов

Р. В. Полибин, Т. С. Салтыкова, А. А. Поздняков, В. А. Коршунов, А. Г. Салтыкова, Н. И. Брико 104

Оптимизация метода выявления единичных копий ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas

М. А. Тюменцева, А. И. Тюменцев, А. Н. Преловская, В. Г. Акимкин 114

Обзор

Оценка соотношения результатов спот-тестов и тестов бляшкообразующей активности бактериофагов актуальных патогенов

И. М. Пчелин, Д. В. Азаров, В. А. Дедик, Д. А. Кушниренко, Б. И. Асланов, А. Е. Гончаров, Д. А. Лиознов 129

Пептидные и м-РНК вакцины: особенности иммуногенности и иммунопротективности

Т. Ф. Степанова, О. Е. Троценко, И. В. Бакштановская, Е. А. Базыкина, К. Б. Степанова 137

Генетическое разнообразие бартонелл, вызывающих патологические состояния у человека

Т. А. Чеканова, И. Н. Манзенюк 147

Холера Бенгал: эпидемиологический мониторинг и геномный анализ штаммов *Vibrio cholerae* O139

Э. А. Москвитина 160

Нейтрализующие и ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2: роль при инфекции и в эволюции антигенной структуры

С. К. Пылаева, А. А. Синюгина, Л. И. Козловская, Е. А. Артамонова, А. А. Еровиченков, Р. Ф. Сайфуллин, И. В. Гордейчук, А. А. Ишмухаметов 169

Информация ЦНИИ Эпидемиологии 12

Информация для авторов:

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

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

CONTENTS

Problem-Solving Article

The Rational Regional Schedule of Preventive Vaccinations
IV Feldblum, RV Polibin, VV Semerikov, NB Voldshmidt, SV Luchinina 4

Pneumococcal Vaccination Coverage Among Adults at Risk in the Russian Federation
VA Korshunov, NI Briko, RV Polibin, AN Plutnitsky, IB Kulikova, ND Paskina, DD Khlebnova 13

Original Articles

Epidemiological Features of HPV-Associated Cancer *in situ* of Various Localization
DV Kholopov, LV Lyalina, VV Khizha, EE Topuzov, TG Zadorkina..... 24

Epidemiology of the most Prevalent Cancers in Ninewa between 2017–2021
FH Khathayer, MH Mikael1, SZ Kadhim 34

Epidemiological Studies of the Respiratory System in a Cohort of People Exposed to Chronic Radiation Exposure
LD Mikryukova..... 47

Optimising Conditions for the Preservation of Extremely Oxygen Sensitive Obligate Anaerobes of the Gut Microbiota as Candidates for Probiotic Strains
BO Bembeeva, EL Isaeva, VV Muravieva, KN Zhigalova, OV Nechaeva, DKh Bazukheyr, TV Priputnevich 54

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Evaluation of Immunogenicity of Inactivated Whole-Virion Booster Vaccine against SARS-CoV-2 in a phase I, II Clinical Trial
IO Stoma, EV Voropaev, EI Mikhailova, KS Korsak, OV Osipkina, AV Molchanova, AA Kovalev, DM Los, AA Ziatskov, AS Shaforost, MN Yatsuk, AYu Braga, NV Trofimova, AM Dronina, EL Gasich, VA Gorbunov, AEv Hancharov 61

Outbreak of Norovirus Infection in the Hematology Department of a Children's Multidisciplinary Hospital
MA Davydova, GD Bryukhanova, VN Gorodin 73

Prevalence and Risk Factors for Colonization with Carbapenem-Resistant Microorganisms in Patients Admitted to a Multidisciplinary Hospital
OG Ni, BZ Belotserkovskiy, AN Kruglov, MI Matyash, AO Bykov, SV Yakovlev, EM Shifman, DN Protsenko 83

Evaluation of the Epidemiological Effectiveness of a Quadrivalent Inactivated Split Influenza Vaccine in the 2023–2024 flu season
RV Polibin, TS Saltykova, AA Pozdnyakov, VA Korshunov, AG Saltykova, NI Briko 104

Optimization of a Method for Detecting Single copies of Hepatitis B Virus DNA using CRISPR/Cas systems
MA Tyumentseva, AI Tyumentsev, AN Prelovskaya, VG Akimkin..... 114

Review

Evaluation of the Ratio of Spot Tests and Plaque-Forming Activity Tests of Bacteriophages of prevalent Pathogens
IM Pchelin, DV Azarov, VA Dedik, DA Kushnirenko, BI Aslanov, AE Goncharov, DA Lioznov 129

Peptide and m-RNA Vaccines: Peculiarities of Immunogenicity and Protective Effect
TF Stepanova, OE Trotsenko, IV Bakshtankvskaya, EA Bazykina, KB Stepanova 137

Genetic Diversity of Bartonella Causing Pathological Conditions in Humans
TA Chekanova, IN Manzeniuk..... 147

Cholera Bengal: Epidemiological Monitoring and Genomic Analysis of Strains *V. cholerae* O139
EA Moskvitina 160

Neutralising and Non-neutralising Antibodies to SARS-CoV-2: Role during Infection and in the Evolution of Antigenic structure
SK Pylaeva, AA Sinyugina, LI Kozlovskaya, EA Artamonova, AA Erovichenkov, RF Sayfullin, IV Gordeychuk, AA Ishmukhametov 169

Information from the Central Research Institute of Epidemiology 12

Information for Authors:

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

Рациональный региональный календарь профилактических прививок

И. В. Фельдблюм^{*1}, Р. В. Полибин², В. В. Семериков^{3,4}, Н. Б. Вольдшмидт⁵,
С. В. Лучинина^{6,7}

¹ ФГБОУ ВО Пермский Государственный Медицинский Университет, г. Пермь

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

³ ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», г. Пермь

⁴ Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России, г. Пермь

⁵ Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю, г. Пермь

⁶ Управление Роспотребнадзора по Челябинской области, г. Челябинск

⁷ Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Резюме

Актуальность. В «Стратегии развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» и дорожной карте по ее реализации предусмотрено расширение и совершенствование Национального календаря профилактических прививок (НКПП). Поскольку реализация стратегии длительна и в масштабах страны требует больших финансовых вложений, необходимо поиск путей ускорения процесса. **Цель.** Предложить и интерпретировать понятие «Рациональный региональный календарь профилактических прививок», а также обозначить принципы его формирования и оценки ближайших и долгосрочных перспектив развития региональных основ вакцинопрофилактики. **Результат.** Региональный календарь профилактических прививок (РКПП) представляет собой расширенный вариант НКПП за счет включения дополнительных прививок против вакциноуправляемых инфекций с учетом эпидемической обстановки и наличия групп высокого риска инфицирования в регионе. В настоящее время все большее количество регионов разрабатывают и внедряют РКПП (Москва, Пермский край, Свердловская, Челябинская, Тюменская области, ЯНАО и др.). **Заключение.** Региональный календарь профилактических прививок может выполнять функцию вспомогательного инструмента «в процессе реализации «Стратегии развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года»».

Ключевые слова: иммунопрофилактика, региональный календарь профилактических прививок
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Фельдблюм И. В., Полибин Р. В., Семериков В. В. и др. Рациональный региональный календарь профилактических прививок. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):4-12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-4-12>

The Rational Regional Schedule of Preventive Vaccinations

IV Feldblum^{*1}, RV Polibin², VV Semerikov^{3,4}, NB Voldshmidt⁵, SV Luchinina^{6,7}

¹ Perm State Medical University, Perm, Russia

² Sechenov University, Moscow, Russia

³ Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Perm, Russia

⁴ Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia

⁵ Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Perm Region, Perm, Russia

⁶ Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Russia

⁷ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Relevance. The National vaccination schedule (NVS) of the Russian Federation includes 12 infections against 17–18 indicated in the Vaccination Schedules of most EU countries, and requires improvement in terms of expanding the number of infections and contingents

* Для переписки: Фельдблюм Ирина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 218-16-68, +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ©Фельдблюм И. В. и др.

** For correspondence: Feldblum Irina V., Honored Scientist of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of the Perm State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, 26, Petropavlovsk str., Perm, 614000, Russia. +7 (342) 218-16-68, +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ©Feldblum IV, et al.

subject to immunization, which is reflected in the «Strategy for the development of vaccine prevention of infectious diseases for the period up to 2035» and the roadmap for its implementation. Since the process of entry of new infections and new vaccines into NVS is quite «difficult» and economically costly (development of domestic vaccines, modernization of domestic enterprises, localization of production of foreign vaccines at Russian enterprises, formation of commitment of medical workers and public confidence in new immunobiological medicines), part of the tasks is to ensure public accessibility to vaccine prevention of infections not indicated in the The NVS can be successfully solved within the framework of regional vaccination schedules (RVS). **Aims.** To propose and interpret the concept of rational regional vaccination schedules, and also to outline the principles of its formation and assessment of the immediate and long-term prospects for the development of regional foundations of vaccination prevention. **Results and discussion.** RVS is an expanded version of NVS by including additional vaccine-controlled infections, taking into account the epidemic situation and the presence of high-risk groups of infection in the region. In modern conditions, RVS have been developed and are effectively used in a number of subjects of the Russian Federation, such as Moscow, Perm Krai, Sverdlovsk, Chelyabinsk, Tyumen Regions, Yamalo-Nenets Autonomous District, etc. The implementation of vaccine prophylaxis in the regions using this tool provides conditions for equal access of children and adults to modern highly effective vaccines, increases public awareness of the benefits and risks of vaccination and the level of population immunity, contributes to improving mechanisms for providing citizens with immunobiological drugs and the formation of epidemic well-being in the region based on a risk-based approach. **Conclusions.** In accordance with this paradigm, the authors introduce and interpret the concept of an «Rational regional vaccination schedules», define the basic principles of its formation and assess the short- and long-term prospects for the development of the regional foundations of vaccination. **Keywords:** immunoprophylaxis, regional vaccination schedule vaccination of the population, organization of vaccination in the regions No conflict of interest to declare.

For citation: Feldblum IV, Polibin RV, Semerikov VV, et al. The rational regional schedule of preventive vaccinations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):4-12 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-4-12>

Введение

Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) Российской Федерации включает 12 вакциноуправляемых инфекций, в странах ЕС – 17–18. Расширение НКПП как по числу профилактируемых инфекций, так и по контингенту, подлежащему иммунизации, предусмотрено в «Стратегии развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» (далее «Стратегии 2035») и дорожной карте по ее реализации (утверждены распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 г. № 2390-р и № 774-р от 29 марта 2021 г. соответственно, а также от 15.02.2023 № 343-р о внесении изменений в план мероприятий).

Поскольку процесс расширения НКПП является многоэтапным и экономически затратным (разработка вакцин, технологии их производства; организация нового производства или модернизация существующего; локализация производства на российских предприятиях зарубежных вакцин; формирование приверженности медицинских работников и доверия населения к новым иммунобиологическим лекарственным препаратам и пр.), часть задач по обеспечению доступности вакцин для профилактики инфекций, пока не включённых в НКПП, могут быть успешно решены в рамках региональных календарей профилактических прививок (РКПП).

РКПП представляет собой вариант НКПП, расширенный за счет включения вакциноуправляемых инфекций с учетом эпидемической обстановки и наличия групп высокого риска инфицирования в регионе. В современных условиях РКПП разработаны и эффективно используются в ряде субъектов Российской Федерации, таких как Москва, Пермский край, Свердловская, Челябинская, Тюменская области, ЯНАО и др. Реализация вакцинопрофилактики

в регионах с использованием РКПП обеспечивает условия равной доступности детям и взрослым к современным высокоэффективным вакцинам, повышает уровень популяционного иммунитета, способствует совершенствованию механизмов обеспечения граждан иммунобиологическими препаратами и формированию эпидемического благополучия в регионе; повышает информированность населения о пользе и рисках вакцинации.

В Российской Федерации вакцинопрофилактика рассматривается в качестве неотъемлемой части государственной политики в области здравоохранения. В соответствии с парадигмой современной медицины постулируется смещение приоритетов от лечения заболеваний к их предотвращению и поддержанию здоровья. При этом вакцинопрофилактика входит в число основных направлений профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни.

Цели статьи – предложить и интерпретировать понятие «Рациональный региональный календарь профилактических прививок», а также обозначить принципы его формирования и оценить ближайшие и долгосрочные перспективы развития региональных основ вакцинопрофилактики.

Государственная политика в области иммунопрофилактики направлена на предупреждение, ограничение распространения и ликвидацию инфекционных болезней путем проведения профилактических прививок. За счет ограничения распространения инфекционных болезней, прививки обеспечивают, как личное здоровье граждан, так и безопасность общества.

Правовые основы вакцинопрофилактики

Основной закон, Конституция РФ, гражданам страны гарантирует право на охрану здоровья

и медицинскую помощь (статьи 7 и 41). В статье 7, пункт 2 указано, что в Российской Федерации охраняются труд и здоровье людей, а в статье 41 декларировано, что каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь, которая в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений.

Федеральный Закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» направлен на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, как одного из основных условий реализации конституционных прав граждан на охрану здоровья и благоприятную окружающую среду. В документе указывается что осуществление мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения является расходным обязательством Российской Федерации, и в статье 35, что профилактические прививки проводятся гражданам в соответствии с законодательством РФ для предупреждения возникновения и распространения инфекционных заболеваний.

Федеральный Закон от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» устанавливает правовые основы государственной политики в области иммунопрофилактики инфекционных болезней, осуществляемой в целях охраны здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации. Государство гарантирует гражданам:

- доступность профилактических прививок;
- бесплатное проведение профилактических прививок, включенных в Национальный календарь профилактических прививок, и профилактических прививок по эпидемическим показаниям в медицинских организациях систем здравоохранения субъектов РФ;
- социальную поддержку при возникновении поствакцинальных осложнений;
- разработку и реализацию федеральных целевых программ и региональных программ;
- использование для осуществления иммунопрофилактики эффективных медицинских иммунобиологических препаратов;
- государственный контроль качества, эффективности и безопасности медицинских иммунобиологических препаратов;
- обеспечение современного уровня производства медицинских иммунобиологических препаратов;
- государственную поддержку отечественных производителей медицинских иммунобиологических препаратов;
- включение в федеральные государственные образовательные стандарты подготовки медицинских работников вопросов иммунопрофилактики [1].

Концепция развития вакцинопрофилактики в целом предусматривает формирование и поддержание у населения чувства уверенности в необ-

ходимости и полезности иммунизации и понимания того, что доступность вакцинации право каждого человека. Это право реализуется по многим направлениям, включая увеличение числа инфекций, вносимых в Календарь профилактических прививок, и расширение контингентов, подлежащих иммунизации; приоритетное использование комбинированных вакцин и риск-ориентированного подхода к иммунизации взрослых; интеграцию программ иммунизации в программы первой медицинской помощи; бесперебойное снабжение вакцинами, обеспечение устойчивого финансирования вакцинопрофилактики и надежность финансового управления процессом иммунизации.

Национальный календарь профилактических прививок утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации приказом от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок», являющимся нормативным правовым актом, который устанавливает сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок. НКПП определяет стратегию и тактику вакцинопрофилактики при каждой инфекции. При этом, если стратегия иммунизации определяется эпидемической ситуацией (проявления эпидемического процесса), то тактика – результатами эпидемиологических экспериментальных исследований, как клинических рандомизированных мультицентровых, так и полевых [2,3].

Концепция календарей профилактических прививок и графиков иммунизации детей, подростков и взрослых в современных условиях действует в большинстве стран мира и предусматривает периодический пересмотр обозначенных ранее стратегий и тактик иммунизации в Календаре в связи с изменением эпидемической ситуации или появлением новых иммунобиологических лекарственных препаратов. В настоящее время вследствие увеличения числа вакцин многие страны в целях обеспечения гибкости Календаря регулярно его пересматривают, некоторые ежегодно. В Великобритании пересмотр Календаря осуществляет Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации (JCVI), организованный в 1963 г. Помимо основного состава, он включает девять подкомитетов, работающих по актуальным направлениям. В Германии выполнение этой функции возложено на постоянный Комитет по вакцинации (STIKO) при Институте Роберта Коха, в состав которого входят на общественных началах 12–18 специалистов, назначаемых Федеральным министерством здравоохранения на трехлетний срок. Во Франции разработку предложений по НКПП реализует Технический комитет по вакцинации (CTV), в составе которого 18 членов [4]. В США разработка рекомендаций по НКПП возложена на Консультативный комитет по иммунизации (ACIP), в состав которого

входят 15 постоянных членов, в его работе участвуют также члены рабочих групп, представители комитетов по иммунопрофилактике Академии педиатрии, Академии семейной медицины, Колледжа акушерства и гинекологии и ряда других профессиональных организаций [5–10].

В России приказом Минздрава России от 25.07.2018 г. № 464 создана Рабочая группа экс-

пертов по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней и утвержден ее состав. В группу вошли ведущие специалисты в области иммунопрофилактики: эпидемиологи, педиатры, иммунологи, микробиологи и другие специалисты, занимающиеся вакцинопрофилактикой. В октябре 2018 г. был учрежден независимый экспертный совет Союза экспертов в области иммунопрофилактики.

Таблица 1. Приоритетные нозологии и группы риска для включения в региональные календари профилактических прививок

Пневмококковая инфекция	Менингококковая инфекция ^{2,3}	Коклюш ⁴	ВПЧ ⁵	Ротавирусная инфекция ⁵	Ветряная оспа ⁵
<ul style="list-style-type: none"> Лица старше 60 лет Лица, страдающие хроническими заболеваниями: легких (ХОБЛ, БА, эмфизема), сердца (ишемическая болезнь сердца (ИБС), кардиомиопатия, сердечная недостаточность), печени (в том числе циррозом), почек, сахарным диабетом; Иммунокомпрометированные пациенты, в т.ч. с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (включая ВИЧ-инфекцию и ятрогенные иммунодефициты); Лица, работающие в контакте с вредными для дыхательной системы профессиональными факторами (производства с повышенным пылеобразованием, мукомольные и т.п.); Лица, находящимся в организованных коллективах и специальных условиях (работа вахтовым методом, пребывание в местах заключения, социальных учреждениях); Лица, подлежащие призыву на военную службу; Медицинские работники; Лица, являющиеся курильщиками табака, пользователями электронных сигарет, вейпов и т.п., страдающие алкоголизмом 	<ul style="list-style-type: none"> Дети до 5-и лет; Подростки 13–17 лет; Лица старше 60 лет; Лица, подлежащие призыву на военную службу; Лица из закрытых организованных коллективов (дома ребенка, интернаты); проживающие в общежитиях; Медицинские работники; Лица, отъезжающие в эндемичные по МИ районы Лица – участники массовых международных спортивных и культурных мероприятий; Лица с иммунодефицитными состояниями, включая ВИЧ-инфицированных; Лица, перенесшие кохлеарную имплантацию, больные с ликвореей. 	<ul style="list-style-type: none"> Все дети в возрасте до 14 лет; Лица пожилого возраста; Пациенты (дети и взрослые) с хронической бронхолегочной патологией, бронхиальной астмой; Пациенты с иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ инфицированные, с онкологическими заболеваниями; Дети из многодетных семей; Дети, проживающие в закрытых учреждениях; Взрослые — сотрудники медицинских, образовательных, интернатных учреждений, учреждений социального обеспечения; Взрослые в семьях, где есть новорожденные дети и не привитые младенцы до 1 года; Беременные во II–III триместре 	<ul style="list-style-type: none"> Гендер-нейтральная вакцинация начиная с возраста 9 лет Иммунизация взрослых до 45 лет 	<ul style="list-style-type: none"> Дети в возрасте от 6 до 32 недель: первая вакцинация – 6–12 недель, вторая и третья вакцинации – до 32 недели (можно с АКДС одновременно: 2 мес., 3 мес., 4,5 мес.) 	<ul style="list-style-type: none"> Дети и взрослые из групп риска ранее не привитые и не болевшие ветряной оспой; Пациенты и воспитанники учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием; Дети перед поступлением в детские дошкольные и школьные образовательные организации; Дети, выезжающие на отдых в оздоровительные организации; Женщины, планирующие беременность (не менее чем за 3 месяца); Лица, подлежащие призыву на военную службу; Медицинские работники, работники образовательных организаций и учреждений стационарного социального обслуживания, прежде всего, с круглосуточным пребыванием обслуживаемых лиц

¹Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых, 2019; НКПП;

²Клинические рекомендации: «Менингококковая инфекция у детей», МЗ РФ, Москва, 2023

³СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXIX. Профилактика менингококковой инфекции.

⁴Вакцинация в период пандемии COVID-19. Драпкина О. М., Авдеев С. Н., Брико Н. И. [и др.]. Методические рекомендации. М.: РОПНИЗ, ООО «Силиция-Полиграф». 2022, 96 с.

⁵Идеальный календарь вакцинации СПР <https://www.pediatr-russia.ru/information/vaktsinatsiya/kalendar-vaktsinatsii/> доступ март 2024, МР Вакцинопрофилактика ВПЧ, 2017 <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20%D0%A4%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D1%80%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%20%D0%9F%D0%92%D0%98%202017.pdf?ysclid=lp0vjfd8h891664344> доступ ноябрь 2024

Pneumococcal infection	Invasive Meningococcal Deasesis	Pertussis	Human papillomavirus	Rotavirus infection	Chickenpox
<ul style="list-style-type: none"> • Persons over 60 y.o. • People suffering from chronic diseases of the lungs (COPD, asthma, emphysema), heart (coronary artery disease (CHD), cardiomyopathy, heart failure), liver (including cirrhosis), kidneys, diabetes. • Immunocompromised patients, including with congenital and acquired immunodeficiency (including HIV infection and iatrogenic immunodeficiency). • Persons working in contact with occupational factors, harmful to the respiratory system (industries with increased dust formation, flour mills, etc.). • Persons in organized groups and special conditions (shift work, stay in places of detention, social institutions). • Persons subject to conscription for military service. • Medical workers. • Persons who are tobacco smokers, users of electronic cigarettes, vapes, etc., suffering from alcoholism. • People suffering from chronic diseases of the lungs (COPD, asthma, emphysema), heart (coronary artery disease (CHD), cardiomyopathy, heart failure), liver (including cirrhosis), kidneys, diabetes. • Immunocompromised patients, including with congenital and acquired immunodeficiency (including HIV infection and iatrogenic immunodeficiency). • Persons working in contact with occupational factors, harmful to the respiratory system (industries with increased dust formation, flour mills, etc.). • Persons in organized groups and special conditions (shift work, stay in places of detention, social institutions). • Persons subject to conscription for military service. • Medical workers. • Persons who are tobacco smokers, users of electronic cigarettes, vapes, etc., suffering from alcoholism. 	<ul style="list-style-type: none"> • Children under 5 years old; • Teenagers 13-17 years old; • Persons over 60 years of age; • Persons subject to conscription for military service; • Persons from closed organized groups (orphanages, boarding schools); living in dormitories; • Medical workers; • Persons leaving for IMD-endemic areas • Persons participating in mass international sports and cultural events; • Persons with immunodeficiency conditions, including those infected with HIV; • People who have undergone cochlear implantation, patients with liquorrhea. 	<ul style="list-style-type: none"> • all children under the age of 14; • elderly people; • patients (children and adults) with chronic bronchopulmonary pathology, bronchial asthma; • patients with immunodeficiency conditions, including those infected with HIV, with oncological diseases; • children from large families; • children living in closed institutions; • adults – employees of medical, educational, boarding schools, social welfare institutions; • adults in families with newborn children and unvaccinated infants under 1 year old; • pregnant women in the II-III trimester 	<p>Gender-neutral vaccination starting at the age of 9 years</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Children aged 6 to 32 weeks: the first vaccination is 6-12 weeks, the second and third vaccinations are up to 32 weeks (it is possible with DPT: at 2 months, 3 months, 4.5 months) 	<ul style="list-style-type: none"> • Children and adults from risk groups who have not previously been vaccinated and have not had chickenpox. • Patients and pupils of inpatient social care institutions with round-the-clock stay. • Children before enrolling in preschool and school educational organizations. • Children going on vacation to health organizations. • Women planning pregnancy (at least 3 months in advance). • Persons subject to conscription for military service. • Medical workers, employees of educational organizations and organizations of inpatient social services, especially with 24/7 stay of the patients.

Рисунок 1. Финансирование иммунопрофилактики на региональном уровне
 Figure 1. Financing of immunization at the regional level



Таблица 2. Примеры включения вакцинации против менингококковой инфекции в региональные программы вакцинации

Table 2. Examples of the inclusion of vaccination against Invasive Meningococcal Deasises into Regional Vaccination Schedules

<p>Москва¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Детям 3–6 лет перед поступлением в детские дошкольные образовательные организации <p>Moscow</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children 3–6 years old before enrolling in preschool educational organizations 	<p>Тульская область²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дети в 9 и 12 месяцев • Дети 9–18 месяцев (проживающие в закрытых учреждениях) <p>Tula</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children aged 9 and 12 months • Children 9–18 months old (living in closed institutions) 	<p>Красноярский край³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дети в 9 и 12 месяцев <p>Krasnoyarsk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children aged 9 and 12 months 
<p>Тюменская область⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дети с 9 месяцев • Лицам, подлежащим призыву на ВС • Детям и взрослым в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А или С <p>Tumen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children from 9 months old • Persons subject to conscription in the Armed Forces • Children and adults in foci of IMD caused by A or C serogroups 	<p>Свердловская область⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • Детям с 9 месяцев • Лицам, подлежащим призыву на ВС • Лица из групп риска в межэпидемический период • Дети до 8 лет, студенты 1-х курсов, взрослое население при угрозе подъема заболеваемости <p>Ekaterinburg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children from 9 months old • Persons subject to conscription in the Armed Forces • Persons from risk groups in the interepidemic period • Children under 8 years old, 1st year students, adults - the population at risk of an increase in morbidity 	<p>Челябинская область⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> • Детям в 9 и 15 месяцев • Детям в 3–17 лет • Лицам, подлежащим призыву на ВС • С 9 месяцев – население группы риска, выезжающие в энзоотические /эндемичные территории • С 9 месяцев – население, проживающие на неблагоприятных территориях <p>Chelyabinsk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children aged 9 and 15 months • Children aged 3–17 years • Persons subject to conscription in the Armed Forces • From 9 months – the population of the risk group traveling to endemic/epidemic territories • From 9 months – the population living in endemic/epidemic territories 
<p>Пермский край⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • Детям с 9 месяцев, в 12 месяцев • Лицам, подлежащим призыву на ВС • Дети и взрослых в очагах МИ • Дети, проживающие в организациях для сирот • Лица, с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ инфицированные, гр-не перенесшие операцию кохлеарной имплантации, большие с ликвореей <p>Perm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children from 9 months old, at 12 months old • Persons subject to conscription in the Armed Forces • Children and adults in foci of IMD • Children living in organizations for orphans • Persons with immunodeficiency conditions, HIV-infected, people who have not undergone cochlear implantation surgery, patients with liquorrhea 	<p>Республика Саха (Якутия)⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дети в 20 месяцев • Лицам, подлежащим призыву на ВС • Детям и взрослым в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А или С • Вакцинация проводится в эндемичных районах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А и С <p>Sakha (Yakutia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children from 9 months old, at 12 months old • Persons subject to conscription in the Armed Forces • Children and adults in foci of IMD • Children living in organizations for orphans • Persons with immunodeficiency conditions, HIV-infected, people who have not undergone cochlear implantation surgery, patients with liquorrhea 	<p>Ярославская область⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дети с 12 мес., подростки, взрослые в очагах МИ, вызванной менингококком А или С серогруппы • Лица повышенного риска заражения (дети из ДДУ, учащиеся 1–2 класса школ, подростки из орг. коллективов, объединённые проживанием в общежитиях, дети из семейных общежитий, размещённых вне благополучных санитарно-гигиенических условиях) при увеличении заболеваемости в 2 раза по сравнению с предыдущим годом <p>Yaroslavl</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children from 12 months, adolescents • Adults in foci of IMD caused by meningo-coccus A or C serogroups • Persons at increased risk of IMD (children from secondary schools, students of grades 1–2 of schools, teenagers from or-ganizational groups united by living in dormitories, children from family dormi-tories located outside of safe sanitary and hygienic conditions) with an increase in morbidity by 2 times compared to the previous year 

Календари профилактических прививок (КПП) разных стран отличаются по количеству включенных в них прививок против управляемых инфекций. Так, КПП США и Италии включают 18 инфекций, в Германии, Франции, Испании – 17 [4–10]. Действующий НКПП в РФ также постоянно пересматривается и актуализируется, в настоящее время предусматривает обязательную иммунизацию населения против 12 инфекций: отсутствуют при-

вивки против таких актуальных инфекций как менингококковая и ротавирусная инфекции, ветряная оспа, ВПЧ-инфекция, гепатит А, дополнительные ревакцинации против коклюша (табл. 1).

Также отсутствует отдельный Национальный календарь профилактических прививок для взрослого населения, где должны быть отражены схема и тактика иммунизации различных возрастных групп взрослого населения, лиц, страдающих хро-

ническими заболеваниями, профессиональных групп риска, беременных и других уязвимых контингентов. Все эти позиции по совершенствованию НКПП нашли отражение в Стратегии 2035) и дорожной карте по ее реализации [11.12]

Целью «Стратегии 2035» является предупреждение, ограничение распространения и ликвидация инфекционных и иных болезней, управляемых средствами специфической профилактики, путем устойчивого развития иммунопрофилактики инфекционных болезней с обеспечением иммунобиологическими препаратами российского производства.

Как уже подчеркивалось выше, расширение НКПП сопряжено со множеством проблем, которые могут решаться в рамках РКПП.

Важность региональных программ профилактики инфекционных болезней и их актуализации представлена в Постановлении Совета Федерации Федерального Собрания РФ от 23.06.2021 № 429-СФ «О приоритетных направлениях обеспечения защиты прав потребителей и санитарно-эпидемиологического благополучия граждан».

РКПП – расширенный вариант НКПП. Разработка и внедрение РКПП осуществляется в первую очередь с учетом эпидемической обстановки в регионе [13]. Региональный календарь профилактических прививок уже имплементирован в деятельность ряда субъектов Российской Федерации, в числе которых Москва, Челябинская, Свердловская и Сахалинская области, Красноярский и Пермский края и др. (табл. 2). Как показывает практика, успешная реализация РКПП становится залогом эффективного осуществления таких положений «Стратегия 2035», как создание условий равной доступности для детей и взрослых к современным высокоэффективным вакцинам, совершенствование механизмов полного обеспечения граждан иммунобиологическими препаратами.

Ближайшие перспективы развития правовых основ для разработки и реализации РКПП и НКПП предусматривают:

1. Расширение перечня нозологий и групп риска по эпидемическим показателям (коклюш, менингококковая, пневмококковая инфекции, ВПЧ-инфекция, РВИ, ветряная оспа);
2. Внесение изменений в Постановление Правительства РФ № 825 от 1999 г. с целью расширения перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными и неинфекционными болезнями;
3. Разработка методических рекомендаций по вакцинации отдельных профессиональных групп работающего населения.

Основными задачами реализации РКПП являются: совершенствование организационно-методического сопровождения вакцинопрофилактики; обеспечение эпидемического благополучия в регионе за счет иммунизации против приоритетных для ре-

гиона инфекций с учетом риск-ориентированного подхода; совершенствование механизмов финансирования иммунизации населения; обеспечение доступности населения ко всем вакцинам, зарегистрированным в установленном порядке в РФ; расширение и увеличение охвата населения профилактическими прививками.

Для успешной эффективной реализации РКПП необходим унифицированный комплексный подход к выбору вакциноуправляемых инфекций, который определяется следующими критериями: эпидемическая ситуация в регионе; социальная значимость инфекции; наличие и доступность вакцины; финансово-экономическая целесообразность. Источники финансирования мероприятий по организации иммунопрофилактики в регионе представлены на рисунке 3.

Бесперебойное снабжение качественными и безопасными вакцинами и запланированное финансирование определяют успех и эффективность внедрения РКПП в субъектах РФ. Бесперебойное снабжение вакцинами подразумевает эффективное планирование закупок вакцин, возможность использования всех вакцин, зарегистрированных в РФ, оснащенность медицинских организаций современным холодильным оборудованием для хранения и транспортировки вакцин.

При разработке РКПП выделяют следующие этапы:

1. Экспертная работа (формирование экспертной группы специалистов по иммунопрофилактике, оценка эпидемической ситуации в регионе, выделение приоритетных вакциноуправляемых инфекций, влияющих на индикативные показатели региона).
2. Определение перечня вакциноуправляемых инфекций (трехлетнее планирование с выделением подлежащих вакцинированию когорт и вакциноуправляемых инфекций, фармакоэкономическое обоснование).
3. Определение механизмов финансирования (см. табл. 1, привлечение дополнительных источников финансирования, в частности фондов ОМС и ДМС, страховых компаний, меценатов, личных средств граждан и др.).
4. Утверждение (согласование и утверждение МЗ и Управлением Роспотребнадзора в субъектах РФ). Залогом успешной реализации РКПП являются:
 - повышение уровня информированности лиц, формирующих политику и принимающих решения на всех уровнях реализации вакцинопрофилактики, о пользе и экономической целесообразности иммунизации;
 - поддержка губернатора, Правительства и Министерства здравоохранения региона;
 - стабильное финансирование закупок вакцин на региональном уровне;
 - компетентность и активная приверженность медицинских работников вопросам иммунопрофилактики;

- безопасность и эффективность зарегистрированных на территории Российской Федерации вакцин;
- обеспечение бесперебойной поставки вакцин;
- наличие сети прививочных кабинетов, оснащенных современным оборудованием для обеспечения условий «холодовой цепи»;
- систематический контроль за выполнением РКПП;
- постоянно функционирующая система образовательных программ по иммунизации для разных контингентов медицинских работников и населения.

Какой он, Рациональный региональный календарь профилактических прививок? Это Календарь, который будет включать максимальное количество инфекций, контролируемых средствами специфической профилактики. В соответствии с этой принципом могут быть использованы следующие подходы: включение в РКПП прививок, планируемых для включения в НКПП в рамках реализации «Стратегии 2035» или отсутствующих в НКПП, но актуальных для региона; поэтапное включение прививок против отдельных инфекций, не предусмотренных НКПП, для декретированных когорт в зависимости от эпидемической ситуации в регионе и возможностей финансирования.

Основным направлением дальнейшего развития регионального компонента здравоохранения страны, в частности касающегося вакцинопрофилактики, является использование риск-ориентированного

подхода к иммунизации с учетом изменений эпидемической ситуации в регионе с обеспечением порогового нормативного уровня охвата групп риска прививками против актуальных инфекций.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что региональные календари профилактических прививок играют важную роль в процессе реализации «Стратегии 2035» при условии их широкого внедрения в субъектах РФ с расширенным перечнем профилируемых инфекций в целом (менингококковая и ротавирусная инфекции, ВПЧ-инфекция, ветряная оспа) и в группах риска (коклюш, пневмококковая инфекция) в Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Для оптимизации процесса иммунизации работающего населения в рамках РКПП необходимо активизировать разработку и внедрение на предприятиях (учреждениях) корпоративных календарей профилактических прививок как технологии управления здоровьем работающих в рамках корпоративной медицины [12].

И, наконец, необходимо понимать, что успех реализации региональных календарей профилактических прививок во многом определяется доверием населения региона к иммунопрофилактике, что требует активного внедрения в регионах концепции риск-коммуникаций [13] по формированию у населения активной осознанной позиции к вакцинопрофилактике.

Литература

1. Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире: Руководство для врачей. Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико, И.В. Фельдблюм, ред. Москва: «Педиатр», 2021, – 648с.
2. Таточенко В. К., Озеретковский Н. А. Иммунопрофилактика -2020: справочник, 14-е издание, расширенное. 2020:100.
3. Вакцинопрофилактика у детей и взрослых: руководство для врачей. Фельдблюм И. В., Зуева Л. П., Асланов Б. И., ред. Санкт-Петербург: ГЕОТАР-Медиа, 2023. – 288с.
4. Vaccine schedules in all countries of the European Union. Доступно на: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>
5. Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, United States, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>
6. Der Impfkalender enthält die empfohlenen Standardimpfungen für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Erscheinungsdatum 20. August 2020. Доступно на: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile
7. Immunization against infectious disease. Green book. Public Health England. Last updated 27 November 2020. Доступно на: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>
8. Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017–2019. Доступно на: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_paginaAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf
9. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Доступно на: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
10. Immunisation Schedule Queensland. 2020. Доступно на: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0032/989114/qld-immunisation-schedule-children.pdf
11. Намазова-Баранова Л. С., Федосенко М. В., Баранов А. А. Новые горизонты национального календаря профилактических прививок. Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18. № 1. С. 13–30.
12. Вакцинопрофилактика работающего населения: Руководство для врачей. Бухтияров И. В., Брико Н. И., ред. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019. – 192с.
13. Фельдблюм И. В. Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 25–30 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30.

References

1. Vaccines and immunoprophylaxis in the modern world: A guide for doctors. Ed.: Namazova-Baranova L.S., Briko N.I., Feldblum I.V. Moscow: Pediatrician. 2021:648.
2. Immunoprophylaxis-2020: handbook, 14th edition, expanded. Ed.: Tatochenko V.K., Ozeretskovsky N.A. Moscow. 2020:100.
3. Vaccination in children and adults: a guide for doctors. Ed.: Feldblum I.V., Zueva L.P., Aslanov B.I. St. Petersburg: GEOTAR-Media. 2023:288.
4. Vaccine schedules in all countries of the European Union. Available at: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>
5. Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, United States, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>
6. Der Impfkalender enthält die empfohlenen Standardimpfungen für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Erscheinungsdatum 20. August 2020. Available at: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile
7. Immunization against infectious disease. Green book. Public Health England. Last updated 27 November 2020. Available at: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>
8. Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017–2019. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_paginaAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf

9. *Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021*. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
10. *Immunisation Schedule Queensland*. 2020. Available at: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0032/989114/qld-immunisation-schedule-children.pdf
11. *Vaccine schedules in all countries of the European Union*. Available at: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>
12. *Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Baranov A.A. New horizons of the national calendar of preventive vaccinations // Issues of modern pediatrics*. 2019. Vol. 18. No. 1, pp. 13–30.
13. *Vaccination of the working population: A guide for doctors / Ed. by I.V. Bukhtiyarov, N.I. Briko. – Moscow: Publishing House «Medical Information Agency» LLC. 2019:192.*
14. *Feldblum I. V. Risk management in the field of vaccine prophylaxis as one of the directions of ensuring epidemiological and biological safety. Epidemiology and Vaccine prevention*. 2018;17(5):25–30 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30.

Об авторах

- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – Заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 218-16-68, +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.
- **Роман Владимирович Полибин** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). polibin@bk.ru.
- **Вадислав Васильевич Семериков** – д. м. н., заведующий эпидемиологическим отделом ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава Пермского края; профессор кафедры экстремальной медицины и товароведения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 96. +7 (342) 236-46-15, metodkkib1@yandex.ru. ORCID 0000-0002-5346-8104.
- **Наталья Борисовна Вольдшмидт** – к. м. н., заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, 614016, г. Пермь ул. Куйбышева, 50. +7 (342) 236-51-90, vold35@mail.ru. ORCID 0000-0001-6556-6839.
- **Светлана Васильевна Лучинина** – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Челябинской области, заместитель главного государственного санитарного врача по Челябинской области; доцент кафедры гигиены и эпидемиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, 454092 г. Челябинск, ул. Елькина 73. +7 (351) 263-38-77. ORCID 0000-0001-5705-8850.

Поступила: 16.08.2024. Принята к печати: 16.10.2024. Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina V. Feldblum** – Honored Scientist of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of the Perm State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, 26, Petropavlovsk str., Perm, 614000, Russia. +7 (342) 218-16-68, +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.
- **Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Research of F.Erismann Institute of Public Health, Associate Professor Sechenov University, Moscow, Russia. polibin@bk.ru
- **Vadislav V. Semerikov** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Epidemiological Department of the Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Chief Freelance Epidemiologist Ministry of Health of the Perm Region; Professor of the Department of Extreme Medicine and Commodity Science Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 96, Pushkin Street, Perm, 614000, Russia. +7 (342) 236-46-15, metodkkib1@yandex.ru. ORCID 0000-0002-5346-8104.
- **Natalia B. Voldschmidt** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Department of Epidemiological Surveillance of the Department of Rosпотребнадзор in the Perm Region, 50, Kuibyshev str., Perm, 614016, Russia. +7 (342) 236-51-90, vold35@mail.ru. ORCID 0000-0001-6556-6839
- **Svetlana V. Luchinina** – Deputy Head of the Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Chelyabinsk Region, Deputy Chief State Sanitary Doctor for the Chelyabinsk Region; Associate Professor of the Department of Hygiene and Epidemiology of the South Ural Medical University, 73, Yelkina Street, Chelyabinsk, 454092, Russia. +7 (351) 263-38-77. ORCID 0000-0001-5705-8850.

Received: 16.08.2024. Accepted: 16.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



**ЦИКЛ ОНЛАЙН-СЕМИНАРОВ
ФБУН ЦНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

**АККРЕДИТОВАНО
В СИСТЕМЕ НМО**

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-13-23>

Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых групп риска в Российской Федерации

В. А. Коршунов*¹, Н. И. Брико¹, Р. В. Полибин¹, А. Н. Плутницкий², И. Б. Куликова², Н. Д. Пакскина², Д. Д. Хлебнова¹

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

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

²Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Актуальность. Пневмококковая инфекция по-прежнему не теряет своей актуальности, в частности для взрослого населения из групп риска. Вакцинация против этой инфекции взрослого населения проводится в Российской Федерации уже более 10 лет. За это время было привито более 9 млн человек. Однако данные об уровне охвата иммунизацией взрослых отдельных категорий риска рутинно не собираются. Проведенное нами в 2019 г. исследование показало, что в большинстве групп риска он был низким. Учитывая существенный за последние пять лет рост количества вакцинаций, видится целесообразным проведение исследования по оценке изменения уровня охвата прививками. **Цель.** Изучить в динамике охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проведено наблюдательное описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование. Сбор информации о численности и контингентах привитых против пневмококковой инфекции осуществлялся путем направления запроса в органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья. Глубина сбора сведений составила 8 лет (с 2015 г. по 2023 г.), информация получена от 74 из 89 регионов. Дополнительно были использованы формы федерального статистического наблюдения: № 5 «Сведения о профилактических прививках» и № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний», данные Единой межведомственной информационно-статистической системы. Полученные результаты сравнивались с показателями, полученными в исследовании 2019 г., которое проводилось по аналогичному дизайну. Для анализа полученных данных использовались методы описательной статистики. **Результаты.** Уровень охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослого населения в Российской Федерации увеличился с 1,5% в 2018 г. до 7,7% в 2023 г. Наиболее значимый охват достигнут среди лиц, подлежащих призыву на военную службу (78,5%), лиц старше трудоспособного возраста, находящихся в учреждениях социального обслуживания закрытого типа (87,7%). К 2023 г. охват вакцинацией увеличился среди лиц из групп риска по заболеваемости хроническими бронхолегочными (с 15,1% в 2018 г. до 47,9% в 2023 г.) и хроническими сердечно-сосудистыми болезнями (с 3,8% до 17,0%), а также страдающих эндокринными заболеваниями (с 1,1% до 17,6%), заболеваниями печени (с 4,0% до 12,0%). Отмечен рост охвата вакцинацией среди медицинских работников (с 4,9% до 19,7%), работников школ и ДОУ (с 3,1% до 12,9%), сотрудников социальных учреждений закрытого типа (с 0,1% до 26,9%), пожилого населения в целом (с 1,4% до 12,7%), мужчин трудоспособного возраста (с 1,4% до 7,0%). Наблюдался незначительный рост охвата прививками среди всех групп иммунокомпрометированных пациентов (1,0% в 2018 г., 6,2% в 2023 г.), работающего населения, имеющего вредные для органов дыхания факторы риска (0,9% в 2018 г., 5,0% в 2023 г.), работников нефтегазовой и химической промышленности (1,3% в 2018 г., 1,8% в 2023 г.). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки стратегии мероприятий, способствующих увеличению охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции лиц из групп риска взрослого населения, недостаточно охваченных вакцинацией.

Ключевые слова: вакцинация, охват вакцинацией, пневмококковая инфекция, пневмококковая вакцинация, взрослые, группы риска, Российская Федерация
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Коршунов В. А., Брико Н. И., Полибин Р. В. и др. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых групп риска в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):13-23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-13-23>

* Для переписки: Коршунов Владимир Андреевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (495) 609-14-00, korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. ©Коршунов В. А. и др.

Pneumococcal Vaccination Coverage Among Adults at Risk in the Russian FederationVA Korshunov*¹, NI Briko¹, RV Polibin¹, AN Plutnitsky², IB Kulikova², ND Pakschina², DD Khebnova¹¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia²Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia**Abstract**

Relevance. Pneumococcal infection remains one of the most significant health problems worldwide. Vaccination of adults against it has been carried out in the Russian Federation for over 10 years. During this time, more than 9 million people have been vaccinated. However, data on the level of coverage among adults of certain risk categories are not routinely collected. Our study in 2019 showed that it was low in most groups. Given the significant increase in the volume of vaccination over the past five years, it seems appropriate to conduct a study to assess changes in the level of coverage. **Aim.** To study the level of vaccination coverage against pneumococcal infection in adult risk groups in the Russian Federation. **Materials and methods.** An observational descriptive retrospective epidemiological study was conducted. Information on the number and contingents of people vaccinated against pneumococcal infection was collected by sending a request to the executive authorities of the constituent entities of the Russian Federation in the field of healthcare. The depth of data collection was 8 years (from 2015 to 2023 inclusive), information was received from 74 out of 89 regions. In addition, federal statistical observation forms were used: No. 5 «Information on preventive vaccinations» and No. 6 «Information on the contingents of children and adults vaccinated against infectious diseases», data from the Unified Interdepartmental Information and Statistical System. The results obtained were compared with the indicators obtained in the 2019 study, which was conducted according to a similar design. The analysis was carried out using descriptive statistics methods. **Results.** The coverage rate of vaccination against pneumococcal infection among the adult population in the Russian Federation increased from 1.5% in 2018 to 7.7% in 2023. The most significant coverage rates were achieved among persons subject to conscription for military service (78.5%) and persons over 60 years old, living in residential care facilities (87.7%). By 2023, vaccination coverage has increased among the following risk categories: individuals with chronic bronchopulmonary diseases (from 15.1% in 2018 to 47.9% in 2023), chronic heart diseases (from 3.8% to 17.0%), patients with endocrine diseases (from 1.1% to 17.6%), liver diseases (from 4.0% to 12.0%), healthcare workers (from 4.9% to 19.7%), school and preschool employees (from 3.1% to 12.9%), employees of residential care facilities (homes for elderly, nursing homes, ect.) (from 0.1% to 26.9%), the elderly population as a whole (from 1.4% to 12.7%), and working-age men (from 1.4% to 7.0%). There was virtually no increase in coverage among all groups of immunocompromised patients (1.0% in 2018, 6.2% in 2023), the working population with risk factors harmful to the respiratory system (0.9% in 2018, 5.0% in 2023), workers in the oil and gas and chemical industries (1.3% in 2018, 1.8% in 2023). **Conclusion.** The obtained results indicate the need to develop a strategy of measures to promote increased vaccination coverage in risk groups that are insufficiently covered by vaccination against pneumococcal infection.

Keywords: vaccination, vaccination coverage, pneumococcal infection, pneumococcal vaccination, adults, risk groups, Russian Federation

No conflict of interest to declare.

For citation: Korshunov VA, Briko NI, Polibin RV, et al. Pneumococcal vaccination coverage among adults at risk in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):13-23 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-13-23>

Введение

Пневмококковая инфекция (ПИ) остается одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. *S. pneumoniae* является причиной развития крайне распространенных форм заболевания ЛОР-органов у детей (включая острый средний отит), одним из ключевых возбудителей внебольничной пневмонии [1]. С *S. pneumoniae* также ассоциируется развитие относительно редких, но грозных заболеваний, таких как бактериемия, сепсис, пневмококковый менингит. Несмотря на снижение заболеваемости пневмококковой пневмонией в мире, *S. pneumoniae* остается наиболее распространенной причиной внебольничных пневмоний (ВП) у взрослых, достигая в среднем 33–50% в структуре этиологически расшифрованных пневмонии [2,3].

Против ПИ созданы и успешно применяются полисахаридные и конъюгированные поливалентные пневмококковые вакцины [4]. Наряду с иммунизацией детского населения, вакцинация против ПИ групп риска взрослого населения входит в национальные календари и программы профилактических прививок многих стран мира, в том числе и в нашей стране [5–7].

В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции проводится уже более 10 лет. За этот период было проведено множество исследований, показавших ее эффективность как среди взрослых, так и среди детей [8]. С 2014 г. ПИ включена в Календарь прививок по эпидемическим показаниям. В рамках этого Календаря предусмотрена вакцинация лиц, подлежащих призыву на военную службу, лиц старше 60 лет, страдающих

* For correspondence: Korshunov Vladimir A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia, 8, build. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia. +7 (495) 609-14-00, korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. ©Korshunov VA, et al.

хроническими заболеваниями легких, лиц старше трудоспособного возраста, проживающих в организациях социального обслуживания [9].

Однако перечень категорий риска, которым может быть рекомендована вакцинация против ПИ, гораздо шире. Так, к ним относятся иммунокомпрометированные пациенты, лица с хроническими заболеваниями, пожилые, некоторые категории работающего населения. Вакцинация этих групп риска может быть рекомендована с целью снижения заболеваемости и смертности, уменьшения частоты обострений основного заболевания, потребности в госпитализации. Рекомендации по вакцинации лиц из групп риска изложены в ряде документов, недавно опубликованных в нашей стране, в частности в методических рекомендациях «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых» [4].

Согласно данным федерального статистического наблюдения, за последние 9 лет (с 2014 г. по 2023 г.) вакцинировано против пневмококковой инфекции около 9 млн взрослых. Однако рутинно собираемые сведения позволяют оценить охват прививками лишь лиц из отдельных возрастных групп (18–35, 36–59, 60 лет и старше). Уровень защищенности (охвата прививками) лиц из конкретных групп риска, подлежащих вакцинации, по этим данным проанализировать невозможно. В 2019 г. нами было проведено исследование по оценке охвата взрослого населения из групп риска вакцинацией против пневмококковой инфекции. Было установлено, что охват был низким среди большинства категорий риска (пациентов с хронической патологией, профессиональных групп риска и т.д.). Наиболее высоким был охват прививками лиц, подлежащие призыву на военную службу (67,4%), относительно высоким – больных хроническими заболеваниями легких (15,1%), в других группах – существенно ниже (менее 5% и даже менее 1%) [10].

За несколько лет, прошедших с момента проведения исследования, объем проводимой вакцинации существенно возрос. Так, по данным федерального статистического наблюдения, за 2015–2018 гг., было иммунизировано около 1,9 млн человек, а за последующие 5 лет – в 3,8 раз больше (7,3 млн). Безусловно это отразилось в целом на росте охвата вакцинацией взрослого населения с 1,5% (2018 г.) до 7,7% (2023 г.). Однако рутинно собираемые данные по-прежнему не позволяют дать ответы на вопросы: во всех ли группах риска имеется равномерный рост охвата, либо он остается на прежнем уровне.

Цель – изучить в динамике охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска в Российской Федерации.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование.

Сбор информации о численности и контингентах привитых против пневмококковой инфекции осуществлялся путем направления запроса в органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья. Для сбора данных использовалась специально созданная форма, идентичная применявшейся в исследовании, проведенном нами в 2019 г. Заполненные формы собирались, проверялись на корректность внесения данных, обобщались и анализировались. Глубина сбора сведений составила 8 лет (с 2015 г. по 2023 г.).

Для проверки корректности полученной из субъектов РФ информации ее сравнивали с данными форм федерального статистического наблюдения № 5: «Сведения о профилактических прививках» и № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» по каждому региону.

На основании полученной информации были рассчитаны обобщенные показатели охвата вакцинацией по федеральным округам и по Российской Федерации в целом. Численность групп риска, подлежащих вакцинации, определялась на основании данных Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) и статистических сборников ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. Использовались сведения за временной период, наиболее близкий к изучаемому периоду наблюдения.

Сведения были получены от 74 из 89 субъектов РФ (83,1%). Отсутствие данных по части территорий РФ учитывалось при расчете обобщенных показателей охвата (по федеральным округам и Российской Федерации в целом).

Полученные в этом исследовании результаты сравнивались с результатами, полученными в исследовании 2019 г., которое проводилось по аналогичному дизайну и охватывало 2015–2018 гг.

Статистическая обработка и визуализация проводилась с помощью комплекта программ Microsoft office. Использовались методы описательной статистики. Рассчитаны показатели среднего уровня охвата вакцинацией (медиана, межквартильный интервал).

Результаты

Контингенты привитых против пневмококковой инфекции

Увеличение объемов проводимой вакцинации привело к росту уровня охвата во всех возрастных группах взрослого населения. По данным проведенного нами исследования, охват лиц, старше 18 лет в РФ в 2023 г. составил 7,7%, в возрастной группе 18–35 лет – 6,3%, в группе 36–55 лет – 4,0%, 56–64 лет – 11,9%, 65 лет и старше – 12,7%.

Вакцинация против ПИ проводилась во всех субъектах Российской Федерации, однако ее масштабы существенно различались. Так, по состоянию на

Problem-Solving Article

2023 г., медиана охвата взрослого населения составляет 6,1% (Q1 = 4,2%; Q3 = 9,9%). Наиболее высокий уровень (превышающий 15%) был отмечен в следую-

щих регионах: Приморский край, Республика Алтай, г. Севастополь, Москва, Пензенская область, Магаданская область, Тюменская область и др.

Рисунок 1. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции лиц старше 18 лет в 2023 г. в РФ по федеральным округам (ФО)

Figure 1. Pneumococcal vaccination coverage among persons over 18 years of age in 2023 in the Russian Federation by federal districts (FD)

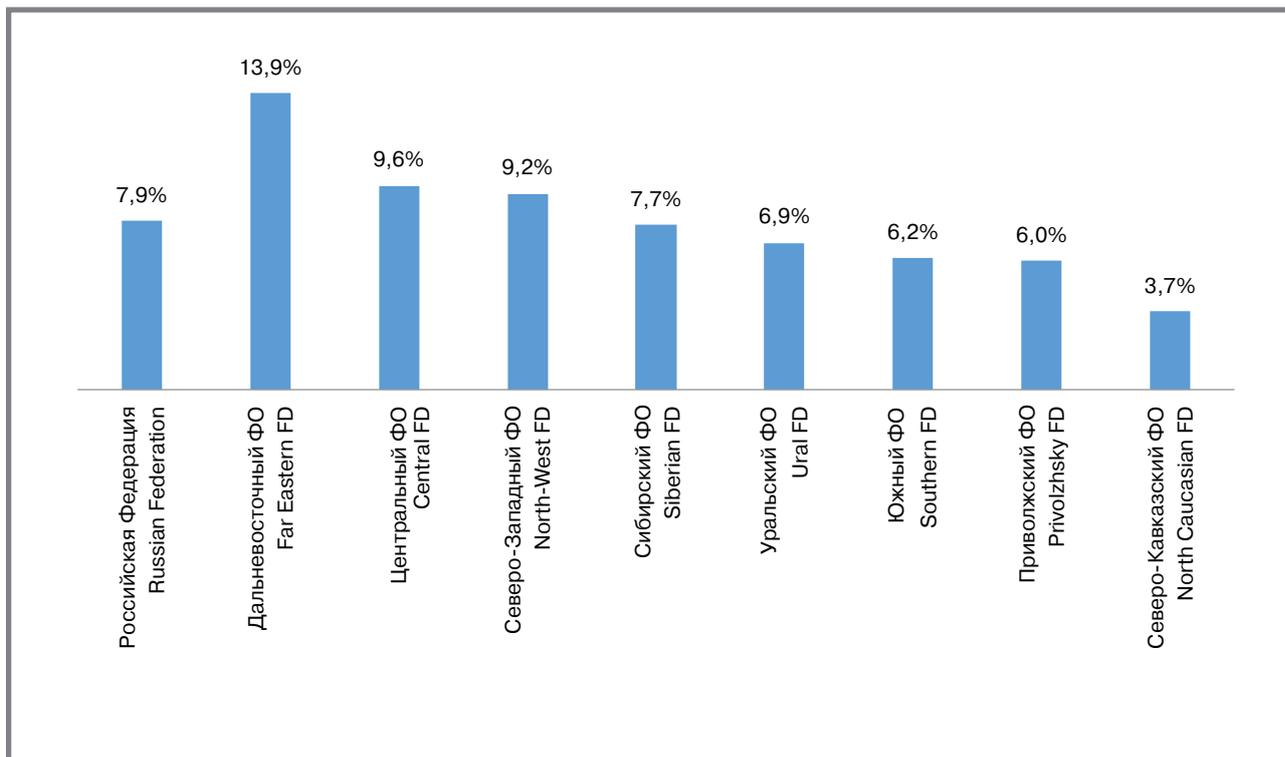
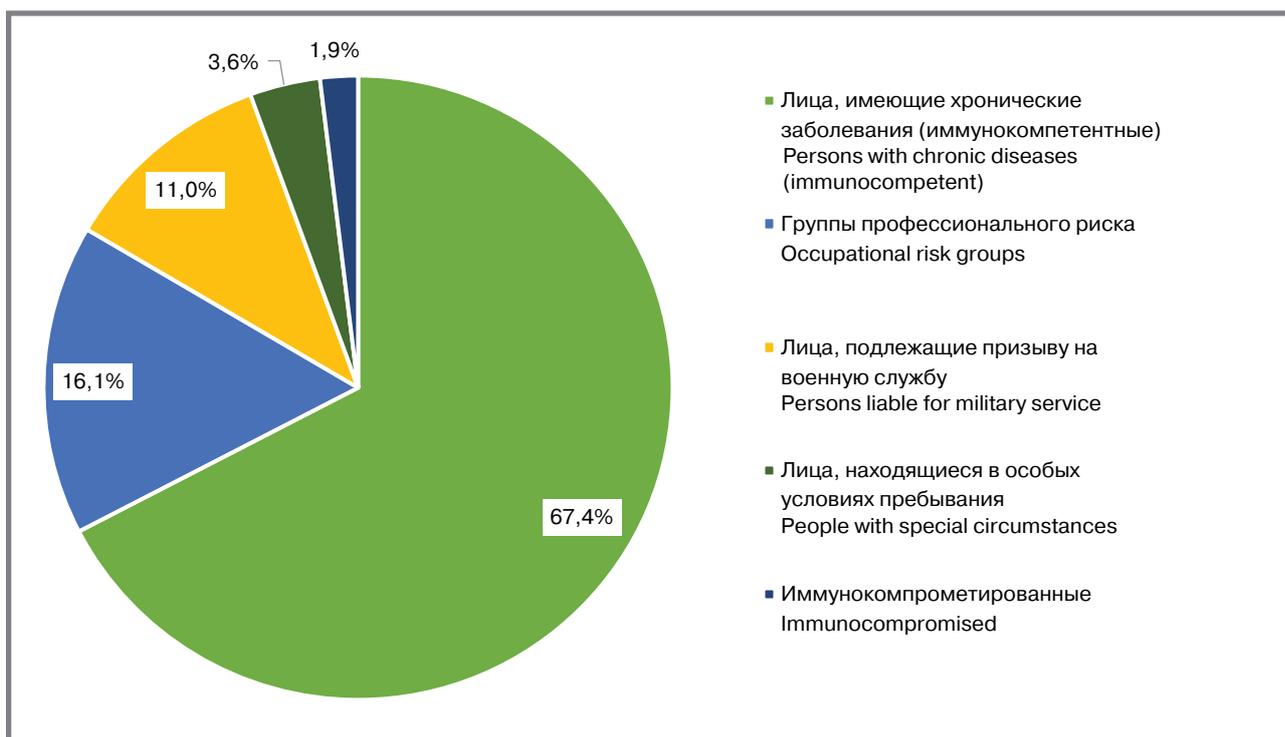


Рисунок 2. Контингенты привитых против пневмококковой инфекции в РФ в 2015–2023 гг.

Figure 2. Contingents of people vaccinated against pneumococcal infection in the Russian Federation in the period from 2015 to 2023



В некоторых субъектах страны охват вакцинацией в 2023 г. был низким (менее 2%): Камчатский край, Карачаево-Черкесская Республика, Республика Северная Осетия-Алания.

К 2023 г. наиболее высокого уровня охвата удалось достичь в Дальневосточном (13,9%), Центральном (9,6%) и Северо-Западном (9,2%) федеральных округах, наименьший зарегистрирован в Северо-Кавказском федеральном округе (3,7%) (рис. 1).

Вакцинация против пневмококковой инфекции проводилась большинству категорий риска взрослого населения, однако в большей степени лицам, имеющим хронические заболевания (иммунокомпетентные). На них пришлось 67,4% всех проведенных с 2015 г. по 2023 г. вакцинаций против ПИ. 16,1% составили лица, имеющие факторы профессионального риска, 11,0% – подлежащие призыву на военную службу, 3,6% – находящиеся в особых условиях пребывания, 1,9% – иммунокомпрометированные (рис. 2).

По сравнению с результатами, полученными в 2019 г., уменьшился удельный вес привитых из категории лиц, подлежащих призыву на военную службу (на 19%), выросла доля привитых с наличием хронических заболеваний и профессиональных факторов риска (на 12,4% и 5,1% соответственно). Как и в 2015 – 2018 гг., в меньшей степени вакцинация проводилась среди иммунокомпрометированных пациентов.

Вакцинация лиц, имеющих хронические заболевания (иммунокомпетентных)

Лица, имеющие хронические заболевания, являются одной из наиболее многочисленных групп риска пневмококковой инфекции. К ним относятся пациенты, имеющие хронические заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма и пр.), сердца (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия), страдающие сахарным диабетом (1 и 2 типов), ожирением, заболеваниями печени (включая цирроз) и пр.

Всего к началу 2024 г. было привито 4,4 млн человек с вышеперечисленной патологией. Больше всего (более 90%) было иммунизировано: пациентов с бронхолегочными (34,4%), сердечно-сосудистыми (34,5%) и эндокринными (21,2%) заболеваниями.

В целом в 2023 г. охват вакцинацией лиц, имеющих хронические заболевания, составил 18,2% (рис. 3). Наибольшего охвата удалось достичь среди больных бронхолегочными заболеваниями (47,9%). Среди этого контингента отмечен наибольший рост охвата по сравнению с 2018 г. (на 32,8%). При этом в ряде субъектов РФ (Хабаровский край, Приморский край, Магаданская область, Краснодарский край и др., всего 11 регионов) охват прививками против ПИ превысил 80%.

По сравнению с 2018 г., в 2023 г. значительно вырос охват вакцинацией лиц, страдающих эндокринными (с 1,1% до 17,0%) и сердечно-сосудистыми (с 3,8% до 17,6%) заболеваниями. Вакцинация

Рисунок 3. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых, страдающих хроническими заболеваниями (иммунокомпетентных) в РФ в 2018 г. и 2023 г.
Figure 3. Vaccination coverage against pneumococcal infection among adults with chronic diseases (immunocompetent) in the Russian Federation in 2018 and 2023



этих групп риска проводилась во всех регионах страны, предоставивших информацию. При этом охват больных эндокринными заболеваниями превысил 50% в 6 из них (Ленинградская область, Москва, Пензенская область, Приморский край, Республика Алтай, Хабаровский край), хроническими сердечно-сосудистыми – также в шести (Магаданская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Приморский край, Курская область, Ленинградская область, Вологодская область).

Наблюдается значительное увеличение охвата вакцинацией лиц, реконвалесцентов пневмонии, отита, менингита (с 1,6% в 2018 г. до 21,5% в 2023 г.). Некоторый рост отмечается среди лиц, имеющих хронические заболевания печени. Практически не увеличился охват пациентов, страдающих алкоголизмом.

Таким образом, по сравнению с 2018 г., охват вакцинацией против ПИ лиц, имеющих хронические заболевания, существенно вырос (в особенности среди больных бронхолегочными, эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями), однако значительная часть пациентов этой категории риска по-прежнему остается незащищенной.

Вакцинация иммунокомпрометированных пациентов

Лица с хроническими заболеваниями и состояниями, сопровождающимися иммуносупрессией,

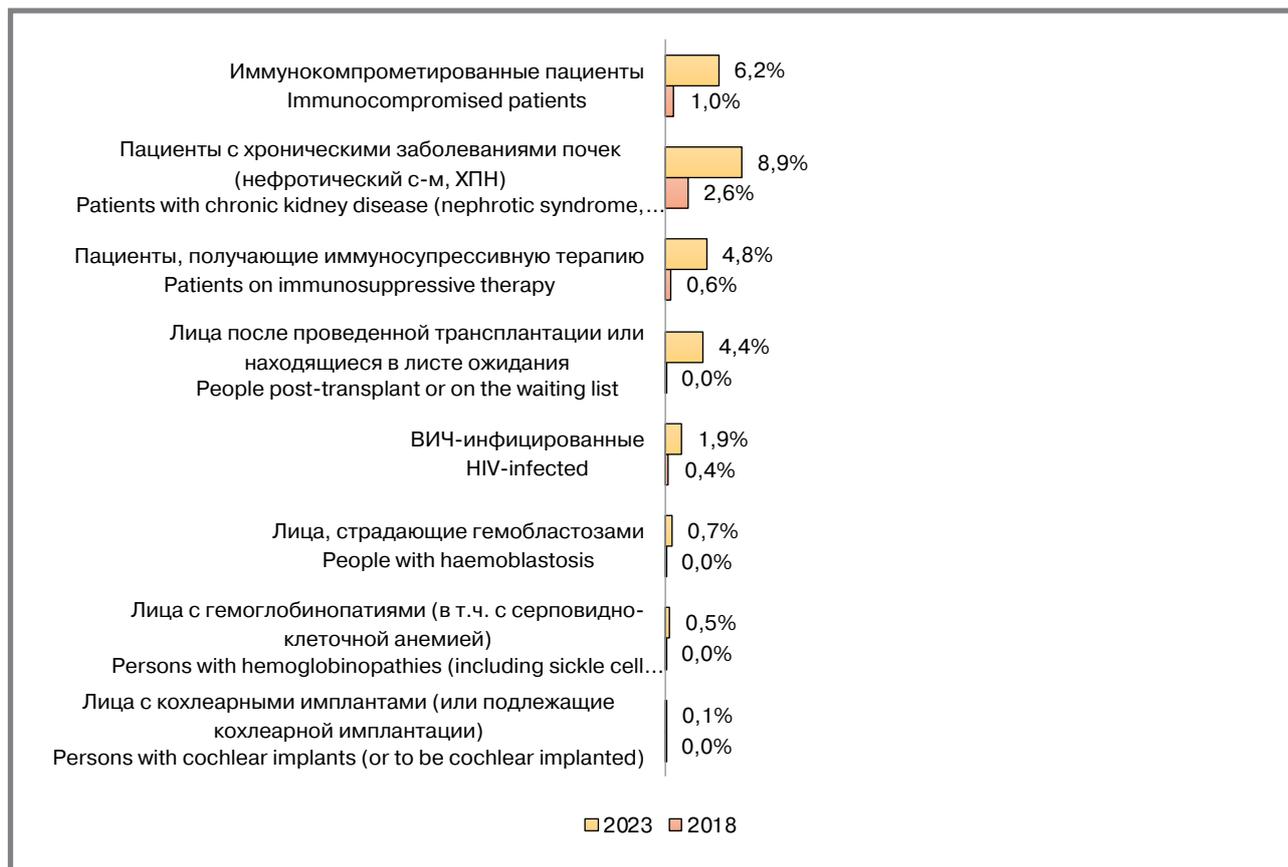
традиционно выделяются в отдельную категорию особо высокого риска развития ПИ. К данной группе относятся лица, живущие с ВИЧ, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, пациенты после脾эктомии, трансплантации и пр. Риск тяжелых пневмококковых инфекций (в том числе инвазивных) у нихкратно выше, чем у здоровых взрослых [11].

В России с 2014 г. по 2023 г. было привито 127,8 тыс. иммунокомпрометированных больных, большую часть из которых составили пациенты с хроническими заболеваниями почек (49,5%), а также ВИЧ-инфицированные (22,5%) и получающие иммуносупрессивную терапию (20,7%). Охват вакцинацией других категорий иммунокомпрометированных составил 7,3%.

По сравнению с другими группами риска, рост охвата среди иммунокомпрометированных был крайне небольшим – с 1% до 6,2% (рис. 4). Имеется положительная тенденция расширения числа регионов, в которых проводилась вакцинация этой категории пациентов (с 24 в 2018 г. до 57 в 2023 г.), однако уровень охвата вакцинацией по-прежнему остается невысоким. Наиболее значимое число пациентов было привито в Москве (58,6 тыс.), Красноярском крае (23,4 тыс.), Московской области и Приморском крае (13,4 и 13,7 тыс. соответственно), в остальных регионах существенно меньше.

Рисунок 4. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых, имеющих иммунокомпрометирующие состояния и заболевания в РФ в 2018 г. и 2023 г.

Figure 4. Vaccination coverage against pneumococcal infection among adults with immunocompromised conditions and diseases in the Russian Federation in 2018 and 2023



Крайне низкий охват вакцинацией в основных группах иммунокомпрометированных – 1,9% ВИЧ-инфицированных, 4,4% среди лиц после проведенной трансплантации либо находящихся в листе ожидания, 4,8% среди пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Наиболее высокого уровня охвата удалось достичь среди лиц, имеющих хронические заболевания почек (нефротический синдром, ХПН), – 8,9%. В других группах иммунокомпрометированных пациентов охват вакцинацией по-прежнему остается на минимальном уровне (менее 1%).

Таким образом, несмотря на то, что эта категория лиц имела наиболее высокий риск возникновения пневмококковой инфекции, в том числе инвазивной, уровень их охвата остается низким.

Вакцинация лиц, подверженных влиянию факторов профессионального риска, и лиц, находящихся в особых условиях пребывания

К группам профессионального риска, имеющим более высокий риск заболевания респираторными инфекциями в целом и ПИ в частности, относятся медицинские, социальные, педагогические работники. Этот риск обусловлен большим числом социальных контактов. Лица, работающие во вредных для органов дыхания условиях труда, а также работники нефтегазовой, химической промышленности, в силу имеющих производственных факторов вредности, представляют собой еще одну группу профессионального риска.

На иммунизацию этих групп риска пришлось 16,1% от общего числа вакцинаций (привито 1,06 млн человек). Из них большую часть (более 90%) составили лица, работающие в сфере образования (в том числе в школах, детских садах), а также медицинские работники. Охват вакцинацией лиц других категорий из групп риска (работники нефтегазовой и химической промышленности, вредных для органов дыхания производств (шахтеры, пожарные, строители и т.п.), сотрудники социальных учреждений закрытого типа) составил менее 10%.

По сравнению с 2018 г. наибольший рост охвата прививками наблюдался среди медицинских работников (с 4,9% до 19,7%), работников школ и ДОУ (с 3,1% до 12,9%), сотрудников социальных учреждений закрытого типа (с 0,1% до 26,9%), рисунок 5. Тем не менее, среди работников нефтегазовой и химической промышленности и вредных для органов дыхания производств охват вакцинацией практически не увеличился и остается минимальным (1,8% и 5,0% соответственно). Охват мужчин трудоспособного возраста в целом составил 7,0%.

Среди групп риска, находящихся в особых условиях пребывания, наиболее близкий к необходимому уровень охвата был достигнут среди лиц, подлежащих призыву на военную службу – 78,5% (2023 г.). Высокого уровня охвата прививками удалось достичь среди граждан старше трудоспособного возраста из групп риска, проживающих в организациях социального обслуживания. Так, по данным проведенного нами исследования,

Рисунок 5. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых из групп профессионального риска в РФ в 2018 г. и 2023 г.

Figure 5. Vaccination coverage against pneumococcal infection among adults from professional risk groups in the Russian Federation in 2018 and 2023



он составил 87,7% (рис. 6). Также было привито 13,5 тыс. человек, работающих вахтовым методом, и 21,4 тыс. лиц, попавших в зону стихийного бедствия.

Обсуждение

Таким образом, наиболее высокий уровень охвата вакцинацией против ПИ достигнут среди лиц старше трудоспособного возраста, проживающих в учреждениях социального обслуживания, лиц, подлежащих призыву на военную службу, и больных хроническими бронхолегочными заболеваниями. Среди пациентов, имеющих другие хронические заболевания (иммунокомпетентных), и некоторых групп профессионального риска (медицинские работники, работники социальных учреждений закрытого типа) также отмечается положительная динамика роста охвата прививками. Однако вакцинация среди них далека от необходимого уровня.

Практически не вырос охват прививками иммунокомпрометированных пациентов и лиц, имеющих профессиональные факторы риска.

Одной из основных причин, объясняющих достигнутый охват прививками, может быть включение вакцинации части групп риска в Календарь прививок по эпидемическим показаниям. Так, все категории лиц с максимальным охватом вакцинацией включены в Календарь. Росту охвата вакцинацией взрослых из групп риска, не входящих

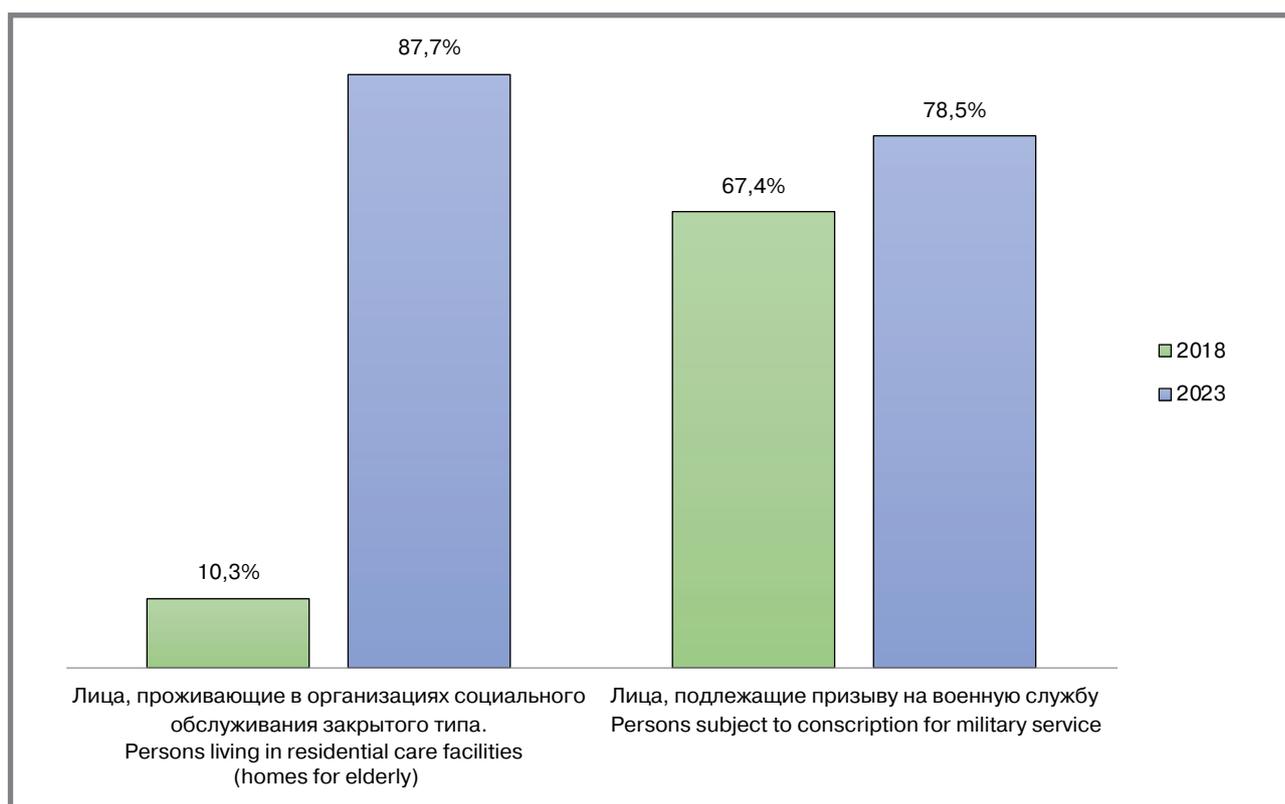
в Календарь, вероятно, способствовали разработанные в последние годы методические рекомендации и руководства и проводимые образовательные мероприятия [4,12–14].

Важным шагом, который может обеспечить рост охвата вакцинацией лиц из групп риска, является утвержденная Правительством Российской Федерации «Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г.» [15]. Так, в рамках разработанного плана по ее реализации намечена подготовка обоснованных предложений по вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок, а также по расширению контингента, подлежащего вакцинации против пневмококковой инфекции в рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям [16].

Сравнивая результаты нашего исследования с зарубежными, следует отметить некоторые различия. Так, во Франции охват вакцинацией против ПИ взрослых с хроническими заболеваниями составляет 2,9%, иммунокомпрометированных – 18,8% и в целом взрослых из групп риска – 4,5% [17]. В США охват прививками взрослого населения из групп риска в возрасте от 19 до 64 лет достигает 22,2%, лиц старше 65 лет – 65,8% [18]. В Бельгии охват вакцинацией лиц в возрасте 50–85 лет, имеющих хронические заболевания, со-

Рисунок 6. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослых, находящихся в особых условиях пребывания в РФ в 2018 г. и 2023 г.

Figure 6. Pneumococcal vaccination coverage among adults in special conditions of stay in the Russian Federation in 2018 and 2023



ставляет 25,5%, в возрасте 65–85 без сопутствующих заболеваний – 18,7% [19].

Различия в охвате вакцинацией против ПИ в разных странах определяются как экономическим положением страны, доступностью вакцин, так и национальной политикой в отношении вакцинации лиц из групп риска (в частности наличия финансируемых государством программ вакцинации). В странах с низким и средним уровнем дохода (например, в Индии), где система массовой иммунизации взрослых отсутствует, охват вакцинацией как правило низкий (в Индии он составляет менее 1%) [20,21]. Но и в ряде стран с высоким уровнем дохода (например, в Великобритании и Германии), несмотря на наличие рекомендаций по вакцинации против ПИ взрослого населения, охват прививками находится на низком уровне [22–24].

Охват прививками против ПИ взрослых из различных групп риска отличается по странам. Во многих из них значительный уровень вакцинации отмечается среди взрослых старше трудоспособного возраста (Греция – 64,3% [25], США, – 65,8% [18], Испания – 63,1% среди лиц в возрасте 65–79 лет и 81,2% в возрасте 80 лет и старше) [26]; среди пациентов с иммунокомпрометирующими заболеваниями – 63,6% лиц, живущих с ВИЧ (Франция) [27], больных ревматоидным артритом – 60,8% (Греция) [28], пациенты после спленэктомии – 27% (Италия) [29], пациентов с подтеканием спинномозговой жидкости или кохлеарными имплантатами – 14,2% (США) [30], лиц, перенесших трансплантацию почки – 4% (Дания) [31].

Таким образом, более высокий охват вакцинацией отмечается среди лиц с иммунокомпрометирующими заболеваниями, старшего возраста, с наличием большего числа хронических заболеваний.

Как было указано ранее, вакцинация иммунокомпрометированных пациентов в нашей стране проводится в ограниченных объемах. Одной из возможных причин этого может быть недостаточная приверженность медицинских работников в принципе к иммунопрофилактике и, в частности, к вакцинированию против пневмококковой инфекции лиц из групп риска [32].

Несмотря на некоторый рост охвата вакцинацией против ПИ взрослых старше трудоспособного возраста в целом, он в нашей стране остается невысоким по сравнению с другими странами. Возможно, это связано с тем, что только некоторые категории риска входят в Календарь прививок по эпидемическим показаниям. Вместе с тем, существующие рекомендации относят всех лиц старше 65 лет к группе риска, подлежащих вакцинации против ПИ.

Принимая во внимание высокие риски неблагоприятного исхода пневмококковой инфекции у лиц из групп риска, увеличение охвата вакцинацией среди них может быть одним из наиболее перспективных профилактических направлений, способствующих снижению избыточной смертно-

сти. Кроме того, это может стать важным вкладом в увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 78 лет к 2030 г. и до 81 года к 2036 г. в рамках реализации Указа Президента РФ «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» [33].

Сложной проблемой является низкий уровень охвата вакцинацией и отсутствие тенденции его роста среди работников вредных для органов дыхания производств, а также работников нефтегазовой и химической промышленности. Одной из причин этого может быть более приоритетная вакцинация лиц, имеющих хронические заболевания. Об этом может также косвенно свидетельствовать увеличение охвата работающих других профессий, часть из которых вполне вероятно могут иметь хронические заболевания. В то же время, вакцинопрофилактика включена в ряд корпоративных программ промышленных организаций [34]. Возможно дальнейшее расширение этих программ может способствовать росту охвата прививками и работников вредных для органов дыхания производств.

Наше исследование включало большинство субъектов РФ, что обеспечивает высокую репрезентативность и достоверность полученных нами результатов. Вместе с тем следует отметить и ряд имеющихся ограничений. Так, в силу особенностей дизайна исследования, нами не учитывалось возможное наличие нескольких хронических заболеваний у одного человека, равно как и его отношение к разным категориям риска (например, одновременное наличие хронического заболевания и профессионального фактора риска). В таком случае сведения о наличии вакцинации учитывались при оценке охвата прививками лиц как из одной, так и из другой группы риска. Указанное ограничение приводило к искусственному завышению суммарного числа привитых, однако позволяло дать более точную оценку охвата иммунизацией в конкретной группе риска. Также ввиду организационных сложностей мы не выделяли подгруппы в группах риска (например, мы не проводили разделения больных, имеющих хронические бронхолегочные заболевания, на возраст).

Тем не менее, несмотря на наличие указанных ограничений, основываясь на полученных результатах, возможно дать оценку состояния вакцинации против пневмококковой инфекции в Российской Федерации, определив дальнейшие направления совершенствования.

Заключение

Уровень охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослого населения в Российской Федерации увеличился с 1,5% (2018 г.) до 7,7% (2023 г.) Наиболее значимых уровней охвата удалось достичь среди лиц, подлежащих призыву на военную службу (78,5%), лиц старше трудоспо-

собного возраста, находящихся в учреждениях социального обслуживания закрытого типа (87,7%).

К 2023 г. охват вакцинацией увеличился в группах риска, включающих лиц, имеющих хронические бронхолегочные заболевания (с 15,1% в 2018 г. до 47,9% в 2023 г.), хронические сердечно-сосудистые заболевания (с 3,8% до 17,0%), пациентов, страдающих эндокринными заболеваниями (с 1,1% до 17,6%), заболеваниями печени (с 4,0% до 12,0%), медицинских работников (с 4,9% до 19,7%), работников школ и ДОУ (с 3,1% до 12,9%), сотрудников социальных учреждений закрытого типа (с 0,1% до 26,9%), населения в целом (с 1,4% до

12,7%), мужчин трудоспособного возраста (с 1,4% до 7,0%).

Наблюдался незначительный рост охвата вакцинацией против ПИ лиц из всех групп иммунокомпрометированных пациентов (1,0% в 2018 г., 6,2% в 2023 г.), работающего населения, имеющего вредные для органов дыхания факторы риска (0,9% в 2018 г., 5,0% в 2023 г.), работников нефтегазовой и химической промышленности (1,3% в 2018 г., 1,8% в 2023 г.).

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки стратегии мероприятий, способствующих увеличению охвата вакцинацией в группах риска.

Литература

1. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Учебное пособие для врачей. Брико Н.И., ред. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017.
2. Брико Н. И., Коршунов В. А., Ломаносов К. С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76. №1. С. 28–42. doi: 10.15690/vramn1404
3. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan Qld)*. 2020;12:11. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00074-3>
4. Авдеев С. Н., Алыева М. Х., Баранов А. А. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации. Профилактическая медицина. 2023;26(9–2):3–23.
5. WHO. Vaccination schedule for Pneumococcal disease. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://immunizationdata.who.int/global/wise-detail-page/vaccination-schedule-for-pneumococcal-disease?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL. Ссылка активна на 28.06.2024 г.
6. CDC. Pneumococcal Vaccination. [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html>. Ссылка активна на 28.06.2024 г.
7. ECDC. Vaccine Scheduler [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>. Ссылка активна на 28.06.2024 г.
8. Брико Н. И., Коршунов В. А., Лобзин Ю. В. и др. Десятилетний опыт применения 13-валентной конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):106–139. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-106-139>.
9. Приказ МЗ РФ от 06 декабря 2021 г. № 122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070>. Ссылка активна на 28.06.2024 г.
10. Брико Н. И., Коршунов В. А., Васильева И. А., Воробьева А. Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска Туберкулез и болезни легких. 2020;98(5):15–23. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>.
11. Shea KM, Edelsberg J, Weicker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions *Open forum infectious diseases*. 2014;1(1):ofu024. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu024>.
12. Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19–34. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>.
13. Вакцинопрофилактика работающего населения: Руководство для врачей. Бухтияров И. В., Брико Н. И., ред. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019. 192 с.
14. Драпкина О. М., Брико Н. И., Костинов М. П. и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М., ФГБУ «НИИЦ ТПМ» Минздрава России: 2020. 248 с.
15. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 18.09.2020 №2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года». Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74591684/>. Ссылка активна на 28.06.24 г.
16. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29.03.2021 №774-р «Об утверждении плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г.». Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400425985/>. Ссылка активна на 28.06.24 г.
17. Wyplosz B, Fernandes J, Sultan A, et al. Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: A 5-year French national observational study *Vaccine*. 2022 Aug 5;40(33):4911–4921. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.071. Epub 2022 Jul 7.
18. CDC. Vaccination Coverage among Adults in the United States, National Health Interview Survey, 2021 [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://www.cdc.gov/nchs/data/tables/vaccination-coverage-among-adults-in-the-us-2021.pdf>. Ссылка активна на 28.06.2024 г.
19. Janssens A, Vaes B, Abels C, et al. Pneumococcal vaccination coverage and adherence to recommended dosing schedules in adults: a repeated cross-sectional study of the INTEGO morbidity registry *BMC Public Health*. 2023 Jun 7;23(1):1104. doi: 10.1186/s12889-023-15939-7.
20. Rizvi AA, Singh A. Vaccination coverage among older adults: a population-based study in India *Bull World Health Organ*. 2022 Jun 1;100(6):375–384. doi: 10.2471/BLT.21.287390. Epub 2022 Apr 26.
21. Singh D, Sinha A, Kanungo S, Pati S. Disparities in Coverage of Adult Immunization among Older Adults in India *Vaccines (Basel)*. 2022 Dec 12;10(12):2124. doi: 10.3390/vaccines10122124.
22. Mihm S, Schelling J, Wölle R, et al. Impfquoten der Pneumokokken-Impfung bei Personen mit irrelevanten Grunderkrankungen und Personen ab 60 Jahren – Eine Analyse von Sekundärdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [Pneumococcal Vaccination Coverage Rates (VCRs) Among Persons with Vaccine-Relevant Underlying Conditions and Persons Aged 60 Years and Older – An Analysis of Secondary Data from the Statutory Health Insurance (SHI) System] *Dtsch Med Wochenschr*. 2024 Jan;149(1-02):e1–e10. German. doi: 10.1055/a-2178-8306. Epub 2023 Oct 24.
23. Deb A, Podmore B, Barnett R, et al. Pneumococcal vaccination coverage in individuals (16–59 years) with a newly diagnosed risk condition in Germany *BMC Infect Dis*. 2022 Sep 28;22(1):753. doi: 10.1186/s12879-022-07736-1.
24. Matthews I, Lu X, Xia Q, et al. Pneumococcal vaccine coverage among individuals aged 18 to 64 years old with underlying medical conditions in the UK: a retrospective database analysis. *BMC Public Health*. 2020 Oct 21;20(1):1584. doi: 10.1186/s12889-020-09613-5.
25. Avramidis I, Pakozidis I, Domeyer PJ, et al. Exploring Perceptions and Practices Regarding Adult Vaccination against Seasonal Influenza, Tetanus, Pneumococcal Disease, Herpes Zoster and COVID-19: A Mixed-Methods Study in Greece *Vaccines (Basel)*. 2024 Jan 12;12(1):80. doi: 10.3390/vaccines12010080.
26. Vila-Córcles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, et al. Pneumococcal vaccination coverage by age, sex and specific underlying risk conditions among middle-aged and older adults in Catalonia, Spain, 2017 *Euro Surveill*. 2019 Jul;24(29):1800446. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.29.1800446.
27. Kolakowska A, Marshall E, Krastinova E, et al. Insufficient vaccine coverage and vaccine hesitancy in people living with HIV: A prospective study in outpatient clinics in the Paris region *Vaccine*. 2024 Jun 20;42(17):3655–3663. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.04.077. Epub 2024 May 6.
28. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, et al. Patterns and factors associated with pneumococcal vaccination in a prospective cohort of 1,697 patients with rheumatoid arthritis *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 9;9:1039464. doi: 10.3389/fmed.2022.1039464.
29. Bianchi FP, Stefanizzi P, Di Lorenzo A, et al. Vaccine coverage for recommended vaccines among splenectomised patients in Apulia, South Italy: a retrospective cohort study *BMJ Open*. 2023 Mar 29;13(3):e069316. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069316.
30. Deb A, Mohanty S, Ou W, Rajagopalan S, Johnson KD. Pneumococcal vaccination coverage among adults aged 19 to 64 years with immuno-compromising conditions, cerebrospinal fluid (CSF) leaks, or cochlear implants in the US *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar;20(3):331–345. doi: 10.1080/14760584.2021.1898377. Epub 2021 Apr 8.
31. Larsen L, Bistrup C, Sørensen SS, et al. The coverage of influenza and pneumococcal vaccination among kidney transplant recipients and waiting list patients: A cross-sectional survey in Denmark *Transp Infect Dis*. 2021 Jun;23(3):e13537. doi: 10.1111/tid.13537. Epub 2020 Dec 17.
32. Briko, N.I., Korshunov, V.A., Mindlina, A.Y., et al. Healthcare Workers' Acceptance of COVID-19 Vaccination in Russia *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 4136. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074136>
33. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». Доступно на: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50542/page/1>. Ссылка активна на 28.06.2024 г.
34. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Библиотека корпоративных программ укрепления здоровья сотрудников [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/zozh>. Ссылка активна на 28.06.24 г.

References

1. Epidemiologija, klinika i profilaktika pneumokokkovo infekcii: Uchebnoe posobie dlja vrachej. Ed.: Briko NI. Nizhnij Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2017. (In Russ).
2. Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021. Vol. 76. - N. 1. - P. 28–42. (In Russ). doi: 10.15690/vramn1404
3. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan Qld)*. 2020;12:11. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00074-3>
4. Avdееv SN, Alyeva MH, Baranov AA, et al. Federal Clinical Guidelines on Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(9–2):3–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed2023260923>
5. WHO. Vaccination schedule for Pneumococcal disease. Available at: https://immunizationdata.who.int/global/wise-detail-page/vaccination-schedule-for-pneumococcal-disease?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL. Accessed: 28.06.2024

6. CDC. Pneumococcal Vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html>. Accessed: 28.06.2024
7. ECDC. Vaccine Scheduler. Available at: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>. Accessed: 28.06.2024
8. Briko NI, Korshunov VA, Lobzin JV, et al. A Decade of Experience in the use of 13-Valent Conjugated Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):106–139. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-106-139>
9. Prikaz MZ RF ot 06 dekabrja 2021 g. № 122n «Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok i kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazaniyam». Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070>. Accessed: 28.06.2024 (In Russ).
10. Briko NI, Korshunov VA, Vasilyeva IA, Vorobieva AD. Vaccination against pneumococcal infection in adults from risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(5):15–23. (In Russ). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>
11. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open forum infectious diseases*. 2014;1(1):ofu024. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu024>
12. Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal Infections in Adults. *PULMONOLOGIYA*. 2019;29(1):19–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>
13. *Vakcinoprofilaktika rabotayushchego naseleniya: Rukovodstvo dlya vrachej*. Ed.: Buhtiyarov IV, Briko NI. Moskva: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2019:192 (In Russ).
14. Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, Fel'dblyum IV et al. Immunizaciya vzroslykh. Metodicheskie rekomendacii. M., FGBU «NMIC TPM» Minzdrava Rossii: 2020:248 (In Russ).
15. Rasporjazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 18.09.2020 №2390-r «Ob utverzhenii Strategii razvitiya immunoprofilaktiki infekcionnyh boleznej na period do 2035 goda». Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74591684/>. Accessed: 28.06.2024 (In Russ).
16. Rasporjazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 29.03.21 №774-r «Ob utverzhenii plana meroprijatij po realizacii Strategii razvitiya immunoprofilaktiki infekcionnyh boleznej na period do 2035 g.». Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400425985/>. Accessed: 28.06.2024 (In Russ).
17. Wyplosz B, Fernandes J, Sultan A, et al. Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: A 5-year French national observational study. *Vaccine*. 2022 Aug 5;40(33):4911–4921. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.071. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35811205.
18. CDC. Vaccination Coverage among Adults in the United States, National Health Interview Survey, 2021 Available at: *Vaccination Coverage among Adults in the United States, National Health Interview Survey*, 2021 | CDC. Accessed: 28.06.2024.
19. Janssens A, Vaes B, Abels C, et al. Pneumococcal vaccination coverage and adherence to recommended dosing schedules in adults: a repeated cross-sectional study of the INTEGO morbidity registry. *BMC Public Health*. 2023 Jun 7;23(1):1104. doi: 10.1186/s12889-023-15939-7.
20. Rizvi AA, Singh A. Vaccination coverage among older adults: a population-based study in India. *Bull World Health Organ*. 2022 Jun 1;100(6):375–384. doi: 10.2471/BLT.21.287390. Epub 2022 Apr 26.
21. Singh D, Sinha A, Kanungo S, Pati S. Disparities in Coverage of Adult Immunization among Older Adults in India. *Vaccines (Basel)*. 2022 Dec 12;10(12):2124. doi: 10.3390/vaccines10122124.
22. Mihm S, Schelling J, Wölle R, Suck A, et al. Impfquoten der Pneumokokken-Impfung bei Personen mit impfrelevanten Grunderkrankungen und Personen ab 60 Jahren – Eine Analyse von Sekundärdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [Pneumococcal Vaccination Coverage Rates (VCRs) Among Persons with Vaccine-Relevant Underlying Conditions and Persons Aged 60 Years and Older – An Analysis of Secondary Data from the Statutory Health Insurance (SHI) System]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2024 Jan;149(1–02):e1–e10. German. doi: 10.1055/a-2178-8306. Epub 2023 Oct 24.
23. Deb A, Podmore B, Barnett R, et al. Pneumococcal vaccination coverage in individuals (16–59 years) with a newly diagnosed risk condition in Germany. *BMC Infect Dis*. 2022 Sep 28;22(1):753. doi: 10.1186/s12879-022-07736-1.
24. Matthews J, Lu X, Xia Q, et al. Pneumococcal vaccine coverage among individuals aged 18 to 64 years old with underlying medical conditions in the UK: a retrospective database analysis. *BMC Public Health*. 2020 Oct 21;20(1):1584. doi: 10.1186/s12889-020-09613-5.
25. Avramidis I, Pagkizidis I, Domeyer PJ, et al. Exploring Perceptions and Practices Regarding Adult Vaccination against Seasonal Influenza, Tetanus, Pneumococcal Disease, Herpes Zoster and COVID-19: A Mixed-Methods Study in Greece. *Vaccines (Basel)*. 2024 Jan 12;12(1):80. doi: 10.3390/vaccines12010080.
26. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, et al. Pneumococcal vaccination coverage by age, sex and specific underlying risk conditions among middle-aged and older adults in Catalonia, Spain, 2017. *Euro Surveill*. 2019 Jul;24(29):1800446. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.29.1800446.
27. Kolakowska A, Marshall E, Krastinova E, et al. Insufficient vaccine coverage and vaccine hesitancy in people living with HIV: A prospective study in outpatient clinics in the Paris region. *Vaccine*. 2024 Jun 20;42(17):3655–3663. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.04.077. Epub 2024 May 6.
28. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, et al. Patterns and factors associated with pneumococcal vaccination in a prospective cohort of 1,697 patients with rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 9;9:1039464. doi: 10.3389/fmed.2022.1039464.
29. Bianchi FP, Stefanizzi P, Di Lorenzo A, et al. Vaccine coverage for recommended vaccines among splenectomized patients in Apulia, South Italy: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2023 Mar 29;13(3):e069316. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069316.
30. Deb A, Mohanty S, Ou W, et al. Pneumococcal vaccination coverage among adults aged 19 to 64 years with immuno-compromising conditions, cerebrospinal fluid (CSF) leaks, or cochlear implants in the US. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar;20(3):331–345. doi: 10.1080/14760584.2021.1898377. Epub 2021 Apr 8.
31. Larsen L, Bistrup C, Sørensen SS, et al. The coverage of influenza and pneumococcal vaccination among kidney transplant recipients and waiting list patients: A cross-sectional survey in Denmark. *Transpl Infect Dis*. 2021 Jun;23(3):e13537. doi: 10.1111/tid.13537. Epub 2020 Dec 17.
32. Briko NI, Korshunov VA, Mindlina AY, et al. Healthcare Workers' Acceptance of COVID-19 Vaccination in Russia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 4136. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074136>
33. Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 07.05.2024 g. № 309 «O nacional'nyh celjah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda i na perspektivu do 2036 goda». Available at: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50542/page/1>. Accessed: 28.06.2024 (In Russ).
34. Ministerstvo zdorvoohraneniya Rossijskoj Federacii. Biblioteka korporativnykh programm ukrepleniya zdorov'ya sotrudnikov. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdorvoohranenie/zozh>. Accessed: 28.06.2024 (In Russ).

Об авторах

- **Владимир Андреевич Коршунов** – к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>.
- **Николай Иванович Брикo** – академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. briko_n_i@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.
- **Роман Владимирович Полибин** – к. м. н., доцент, Главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава России, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. polibin_r_v@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>.
- **Андрей Николаевич Плутницкий** – д. м. н., профессор, заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации, Минздрав России, 127994, ГСП-4, Москва, Рахмановский пер, д. 3. info@minzdrav.gov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2933-267X>.
- **Инна Борисовна Куликова** – директор Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Минздрава РФ, 127994, ГСП-4, Москва, Рахмановский пер, д. 3. info@minzdrav.gov.ru. <https://orcid.org/0009-0003-4466-1396>.
- **Наталья Давыдовна Пакскина** – к. м. н., доцент, заместитель директора Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Минздрава РФ, 127994, ГСП-4, Москва, Рахмановский пер, д. 3. info@minzdrav.gov.ru.
- **Дарья Денисовна Хлебнова** – студентка Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. khlebnova_d_d@student.sechenov.ru. <https://orcid.org/0009-0006-5259-8122>.

Поступила: 30.10.2024. Принята к печати: 06.11.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vladimir A. Korshunov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia, 8, build. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia. korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>.
- **Nikolai I. Briko** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia, 8, build. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia. briko_n_i@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.
- **Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Specialist Epidemiologist of the Russian Ministry of Health, Deputy Director for Research at the F.F. Erisman Institute of Public Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia, 8, build. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia. polibin_r_v@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>.
- **Andrey N. Plutnitsky** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Minister of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation, 3, Rakhmanovsky per., GSP-4, Moscow, 127994, Russia. info@minzdrav.gov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2933-267X>.
- **Inna B. Kulikova** – Director of the Department of Organization of Emergency Medical Care and Health Risk Management of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation, 3, Rakhmanovsky per., GSP-4, Moscow, 127994, Russia. info@minzdrav.gov.ru. <https://orcid.org/0009-0003-4466-1396>.
- **Natalia D. Pakschina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director of the Department of Organization of Emergency Medical Care and Health Risk Management of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation, 3, Rakhmanovsky per., GSP-4, Moscow, 127994, Russia. info@minzdrav.gov.ru.
- **Daria D. Khlebnova** – student of the F.F. Erisman Institute of Public Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia, 8, build. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia. khlebnova_d_d@student.sechenov.ru. <https://orcid.org/0009-0006-5259-8122>.

Received: 30.10.2024. Accepted: 06.11.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-24-33>

Эпидемиологические особенности ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* различной локализации

Д. В. Холопов*¹, Л. В. Лялина^{2,4}, В. В. Хижа³, Э. Э. Топузов^{4,5}, Т. Г. Задоркина⁶

¹ Центр амбулаторной онкологической помощи, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», Санкт-Петербург

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

³ СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

⁶ ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области»

Резюме

Актуальность. В России и за рубежом наиболее широко представлена заболеваемость раком *in situ* (CIS) молочной железы и шейки матки, эпидемиологические особенности указанной неоплазии других локализаций изучены недостаточно. Среди них значительное место занимает группа злокачественных новообразований (ЗНО) *in situ*, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), имеющих общие этиопатогенетические механизмы развития. **Цель.** Определить структуру, а также уровень заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* среди населения Санкт-Петербурга. **Материал и методы.** В исследовании рассматривались случаи рака *in situ* полости рта, глотки, гортани, анального канала, вульвы, влагалища, шейки матки и полового члена в Санкт-Петербурге в 2001–2023 гг. по данным формы № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и архивным материалам Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. В анализ включены 1952 случая заболевания и 50 летальных исходов от злокачественных новообразований, первоначально зарегистрированных как рак *in situ*. Методы исследования – ретроспективный эпидемиологический и статистический. **Результаты.** В структуре рака *in situ*, ассоциированного с ВПЧ, среди мужского населения наибольшую долю занимали CIS гортани и полового члена (по 36,4%), среди женского населения – шейки матки (94,9%). Среднепогодный показатель заболеваемости раком *in situ* полости рта, глотки, гортани, анального канала, влагалища и полового члена составил менее 0,1 на 100 тыс. населения с максимальным уровнем заболеваемости в возрастной группе 50–69 лет. С 2001 г. по 2023 г. в Санкт-Петербурге показатели заболеваемости CIS шейки матки существенно снизились – с 6,86 до 1,17 на 100 тыс. женского населения ($p = 0,001$), при этом с 2004 г. ежегодно наибольшая заболеваемость регистрировалась в возрастной группе 30–39 лет. С 2001 г. по 2023 г. причиной смерти от ВПЧ-ассоциированных ЗНО, первоначально зарегистрированных как рак *in situ*, стали 11 случаев (31,4% от всех локализаций CIS) среди мужского и 39 случаев (27,7% от всех случаев CIS) среди женского населения. **Заключение.** В результате исследования установлены эпидемиологические особенности заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* различной локализации в условиях Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: рак *in situ*, вирус папилломы человека, заболеваемость, смертность, гендерные и возрастные особенности злокачественных новообразований

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Холопов Д. В., Лялина Л. В., Хижа В. В. и др. Эпидемиологические особенности ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* различной локализации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):24-33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-24-33>

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга за помощь в проведении исследования.

* Для переписки: Холопов Дмитрий Вячеславович, к. м. н., врач-онколог, Центр амбулаторной онкологической помощи, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение «Городская поликлиника № 109», 192283, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8-2 +7 (921) 770-63-99, Xolopov.D.V@yandex.ru. ©Холопов Д. В. и др.

Epidemiological Features of HPV-Associated Cancer in situ of Various LocalizationDV Kholopov*¹, LV Lyalina^{2,4}, VV Khizha³, EE Topuzov^{4,5}, TG Zadorkina⁶¹The Center for Outpatient oncological care of the St. Petersburg State Budgetary Institution "City Polyclinic № 109", Russia²St. Petersburg State Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Russia³Saint-Petersburg state budgetary institution of health care "Medical information and analytical center", Russia⁴Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia⁵St. Petersburg State Medical Institution «City Clinical Oncological Dispensary», Russia⁶Center for specialized types of medical care of the Kaliningrad region, Russia**Abstract**

Relevance. In Russia and abroad, the incidence of cancer in situ (CIS) of the breast and cervix is most widely represented, the epidemiological features of this neoplasia of other localizations have not been studied sufficiently. Among them, a significant place is occupied by a group of malignant neoplasms in situ associated with the human papillomavirus (HPV), which have common etiopathogenetic mechanisms of development. **The aim** of the study was to determine the structure, as well as the incidence and mortality rates from HPV-associated cancer in situ among the population of St. Petersburg. **Material and methods.** The research materials included cases of cancer in situ of the oral cavity, pharynx, larynx, anal canal, vulva, vagina, cervix and penis in St. Petersburg in the period 2001–2023. The calculation of the indicators was carried out according to the data of form No. 7 «Information on malignant neoplasms» and archival materials of the Population Cancer Registry of St. Petersburg. The analysis included 1952 cases of the disease and 50 deaths from malignant neoplasms, initially registered as cancer in situ. Research methods: retrospective epidemiological analysis and statistical methods. **The results of the study.** In the structure of in situ cancer associated with HPV, among the male population, the largest proportion was occupied by CIS of the larynx and penis (36.4% each), among the female population – cervix (94.9%). The average long-term incidence of cancer in situ of the oral cavity, pharynx, larynx, anal canal, vagina and penis was less than 0.1 per 100 thousand of the population with the maximum incidence in the age group of 50–69 years. From 2001 to 2023 in St. Petersburg, the incidence of cervical CIS decreased significantly from 6.86 to 1.17 per 100 thousand of the female population ($p = 0.001$), while since 2004, the highest incidence rate has been recorded annually in the 30–39 age group. From 2001 to 2023, 11 cases (31.4% of all CIS localities) among males and 39 cases (27.7% of all CIS cases) among the female population became the cause of death from HPV-associated ZNO, initially registered as cancer in situ of the corresponding localizations. **Conclusion.** As a result of the study, epidemiological features of morbidity and mortality from HPV-associated cancer in situ of various localization in the conditions of St. Petersburg were established.

Keywords: cancer in situ, human papillomavirus, morbidity, mortality, gender and age characteristics of malignant neoplasms
No conflict of interest to declare.

For citation: Kholopov DV, Lyalina LV, Khizha VV et al. Epidemiological features of HPV-associated cancer in situ of various localization. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):24–33 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-24-33>

Acknowledgment

The authors express their sincere gratitude to the staff of the St. Petersburg Population Cancer Registry for their assistance in conducting the study.

Введение

Рак *in situ* (CIS) – это злокачественная опухоль на начальных стадиях развития, особенностью которой является скопление раковых клеток без прорастания базальной мембраны эпителия. В публикациях отечественных и зарубежных авторов широко представлена заболеваемость CIS молочной железы и шейки матки, эпидемиологические особенности рака *in situ* других локализаций изучены недостаточно. К злокачественным новообразованиям (ЗНО), ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ), Международное агентство по изучению рака (МАИР, International Agency for Research on Cancer – IARC) относит рак полости рта, миндалин, ротоглотки, гортани, ануса и анального канала, шейки матки, вульвы, влагалища и полового члена [1]. В соответствии с рекоменда-

ми МАИР в нашем исследовании были выделены неоплазии *in situ* различных локализаций, ассоциированных с ВПЧ и имеющих общие этиопатогенетические механизмы развития.

Среди всех ВПЧ-ассоциированных ЗНО наиболее изучена заболеваемость CIS шейки матки. С 2006 г. по 2018 г. в Великобритании заболеваемость CIS шейки матки снизилась на 10%, составив к 2016–2018 гг. 75,3 на 100 тыс. женского населения с максимальным уровнем заболеваемости в возрастной группе 25–29 лет [2]. Сходные возрастные особенности заболеваемости CIS шейки матки наблюдались в 2012–2016 гг. в Беларуси, когда большинство впервые выявленных случаев (77,9%) было зарегистрировано у женщин репродуктивного возраста [3]. В Российской Федерации с 2011 г. по 2022 г. выросло абсолютное число случаев CIS шейки матки

* For correspondence: Kholopov Dmitry V., Cand. Sci. (Med.), oncologist, The Center for Outpatient oncological care of the St. Petersburg State Budgetary Institution City Polyclinic No. 109*; 8-2 Oleko Dundicha str., Saint Petersburg, 192283, Russia. +7 (921) 770-63-99, Xolopov.D.V@yandex.ru. ©Kholopov DV, et al.

Original Articles

с 3144 до 5859 (+86,4%), заболеваемость увеличилась с 4,09 до 7,53 (+84,1%) на 100 тыс. женского населения; в Северо-Западном федеральном округе, напротив, эти показатели снизились с 492 до 362 (-26,4%) случаев и с 6,67 в 2011 г. до 4,84 (-27,4%) на 100 тыс. в 2022 г. соответственно [4]. Возрастные особенности заболеваемости и смертности от CIS шейки матки изучены недостаточно.

На стадии *in situ* выявляется примерно 2,3–6% случаев рака гортани. Это обусловлено трудностями дифференциальной диагностики между дискератозом и CIS голосовых складок. Бессимптомное течение и отсутствие четких диагностических критериев перехода дисплазии эпителия в CIS гортани определяют необходимость наблюдения за такими пациентами [5,6]. По данным греческих исследователей, средний возраст больных плоскоклеточным раком гортани составляет 62 года, при этом лишь 3,2% из них женского пола [7].

В некоторых случаях персистирующая папилломавирусная инфекция (ПВИ) может быть ассоциирована с плоскоклеточным раком анального канала. Согласно опубликованным данным, в Соединенных Штатах Америки изменившиеся демографические условия и факторы риска возникновения этой неоплазии вызвали рост заболеваемости в 1973–2009 гг. на всех стадиях опухолевого процесса с наибольшим показателем при CIS (с 10,2 до 18,4 на 100 тыс. населения) [8]. Результаты голландских исследователей показали, что с 1990 г. по 2021 г. в Нидерландах доля мужского и женского населения в заболеваемости плоскоклеточным раком анального канала составила 44,2% и 55,8% соответственно, со средним возрастом заболевших 63 года. При этом отмечена тенденция снижения заболеваемости среди мужчин, она не выявлена среди женского населения [9].

Предшественниками инвазивной опухоли вульвы являются вульварная интраэпителиальная неоплазия и CIS вульвы [10]. При ВПЧ-негативных опухолях рак вульвы часто проявляется в виде единичного образования или язвы на больших или малых половых губах, а при ВПЧ-ассоциированном раке чаще встречаются мультифокальные поражения и сопутствующая неоплазия шейки матки [11]. По данным некоторых авторов, среди всех случаев рака вульвы доля CIS составляет около 60% с увеличением заболеваемости до 40–49-летнего возраста и последующим снижением после 50 лет [12]. Подобная тенденция наблюдается при CIS влагалища, когда заболеваемость повышается примерно до 70 лет, а затем начинает снижаться [13]. В связи с редкой встречаемостью CIS вульвы и влагалища их эпидемиологические особенности изучены недостаточно.

Согласно рекомендациям ВОЗ, с 2022 г. выявление ВПЧ-инфекции является ключевым фактором, определяющим классификацию плоскоклеточного рака полового члена на ВПЧ-ассоциированный и ВПЧ-независимый варианты [14]. Наиболее часто поверхностная форма плоскоклеточного рака

полового члена (CIS) может диагностироваться как эритроплазия Кейра, которая в 20–40% случаев может трансформироваться в инвазивный плоскоклеточный рак полового члена [15]. Отмечается, что рак полового члена чаще встречается в неиндустриальных или низко индустриальных странах Южной Америки, Африки, при этом самая высокая заболеваемость зафиксирована среди лиц старше 60 лет [16]. В целом, эпидемиологические особенности рака *in situ* различных локализаций в литературе представлены крайне ограниченно.

Цель – определить структуру, а также уровень заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* среди населения Санкт-Петербурга.

Материал и методы

Предметом исследования стали случаи рака *in situ* за 2001–2023 гг. с кодами Международной классификации болезней десятого пересмотра следующих локализаций: полости рта и глотки (D00.0), гортани (D02.0), ануса и анального канала (D01.3), вульвы (D07.1), влагалища (D07.2), шейки матки (D06), полового члена (D07.4), включенные в базу данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. Изучение показателей выполняли по архивным данным Санкт-Петербургского Популяционного ракового регистра, в том числе с использованием информации статистической формы № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» с 2011 г. по 2023 г*. В результате исследования изучены 1952 случая рака *in situ* и 50 летальных исходов от злокачественных новообразований, первоначально зарегистрированных как CIS, в том числе с локализацией в полости рта, глотки и гортани (38 и 14 случаев), анального канала (20 и 1 случай), вульвы (57 и 10 случаев), влагалища (14 и 3 случая), шейки матки (1822 и 20 случаев), полового члена (12 и 2 случая).

Методы исследования включали в себя эпидемиологический аналитический и статистический методы исследования. В ходе ретроспективного эпидемиологического анализа определялись структура и тенденция многолетней динамики заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, первоначально возникших как ВПЧ-ассоциированный рак *in situ*, в различных возрастно-половых группах населения. Расчет 95% доверительного интервала (ДИ) интенсивных (заболеваемость, смертность) и экстенсивных (удельный вес и др.) показателей проводили с помощью программы «WinPeri», версия 11.65. Показатели заболеваемости и смертности рассчитывались на 100 тыс. мужского и женского населения Санкт-Петербурга. Статистическую обработку данных проводили также с использованием пакета Statistica

* По официальной публикации, среди всех локализаций ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* согласно статистической форме № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» существуют данные только по заболеваемости CIS шейки матки, начиная с 2011 г.

12 (США, 2014г.), достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В 2001–2023 гг. в Санкт-Петербурге удельный вес опухолей *in situ*, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, среди всех локализаций рака *in situ* составил среди мужского населения 5,8%, среди женского – 52,4% ($p = 0,001$). Среди женщин около 50% всех случаев CIS составили неоплазии шейки матки. Доля опухолей *in situ* головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ, среди мужского населения была в 5 раз, опухолей гортани в 10 раз выше, чем среди женского населения ($p=0,001$) (табл. 1).

В структуре всех случаев ВПЧ-ассоциированного CIS среди мужского населения наибольший удельный вес имели опухоли полости гортани и полового члена (по 36,4%), среди женского населения – CIS шейки матки (94,9%) (рис. 1). В 2001–2023 гг. в Санкт-Петербурге среднемноголетняя CIS полости рта и глотки среди мужского и женского населения составила 0,01 и 0,02 на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно. Среди мужчин наибольшее количество (80,0%) случаев неоплазий встречалось в возрастной группе 50–69 лет с максимальным уровнем заболеваемости

0,04 на 100 тыс. в возрасте 60–69 лет. Среди женского населения более половины (53,8%) случаев и наибольшая заболеваемость CIS полости рта и глотки имели место в возрастной группе 60–69 лет (0,09 на 100 тыс.).

В 2001–2023 гг. в Санкт-Петербурге среднемноголетний показатель заболеваемости CIS полости рта и гортани среди мужского и женского населения без существенных различий – 0,02 и 0,01 на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно. Половина выявленных случаев неоплазии гортани среди мужчин зарегистрировано в возрасте 50–69 лет с максимальной заболеваемостью (0,07 на 100 тыс.) в возрастной группе 60–69 лет. Среди женского населения половина случаев заболевания диагностирована в возрасте 60–69 лет с наибольшей заболеваемостью (0,05 на 100 тыс.) в возрастных группах 60–69 и 70–79 лет.

В изученный период среднемноголетний показатель заболеваемости CIS ануса и анального канала среди мужского и женского населения существенно не различался и составил 0,01 на 100 тыс. ($p > 0,05$). Случаев заболевания до 40 лет и после 80 лет в обеих гендерных группах не выявлено. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в возрастной группе 60–69 лет (50,0% среди мужского и 60,0% среди женского населения),

Таблица 1. Доля ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* в структуре всех злокачественных новообразований *in situ* среди населения Санкт-Петербурга в 2001–2023 гг.

Table 1. The proportion of HPV-associated cancer *in situ* in the structure of all malignant neoplasms *in situ* among the population of St. Petersburg in 2001–2023

Локализации Localizations	Мужчины Men			Женщины Women		
	Абс. знач. Abs. value	Удельный вес, % Proportion of patients, %	95% ДИ 95% CI	Абс. знач. Abs. value	Удельный вес, % Proportion of patients, %	95% ДИ/ 95% CI
Рак <i>in situ</i> полости рта и глотки CIS of the oral cavity and pharynx D00.0	5	0,9	0,29–2,06	13	0,4	0,19–0,61
Рак <i>in situ</i> гортани CIS of the larynx D02.0	12	2,1	1,10–3,70	8	0,2	0,09–0,43
Рак <i>in situ</i> ануса CIS of the anus D01.3	4	0,7	0,19–1,81	5	0,1	0,04–0,32
Рак <i>in situ</i> вульвы CIS of the vulva D07.1	–	–	–	57	1,6	1,18–2,02
Рак <i>in situ</i> влагалища/ CIS of the vagina D07.2	–	–	–	14	0,4	0,21–0,64
Рак <i>in situ</i> шейки матки Cervical cancer <i>in situ</i> D06	–	–	–	1822	49,8	47,52–52,12
Рак <i>in situ</i> полового члена CIS of the penis D07.4	12	2,1	1,10–3,70	–	–	–
Все ВПЧ-ассоциированные карциномы <i>in situ</i> All HPV-associated carcinomas <i>in situ</i>	33	5,8	4,01–8,19	1919	52,4	50,11–54,83
Все новообразования <i>in situ</i> All neoplasms <i>in situ</i> (D00-09)	566	100,0	–	3660	100,0	–

Рисунок 1. Распределение по локализации рака *in situ*, ассоциированного с вирусом папилломы человека, среди мужского (А) и женского (Б) населения Санкт-Петербурга в 2001–2023 гг. (%)
Figure 1. Distribution by localization of *in situ* cancer associated with human papillomavirus among the male (A) and female (B) populations of St. Petersburg in 2001–2023 (%)

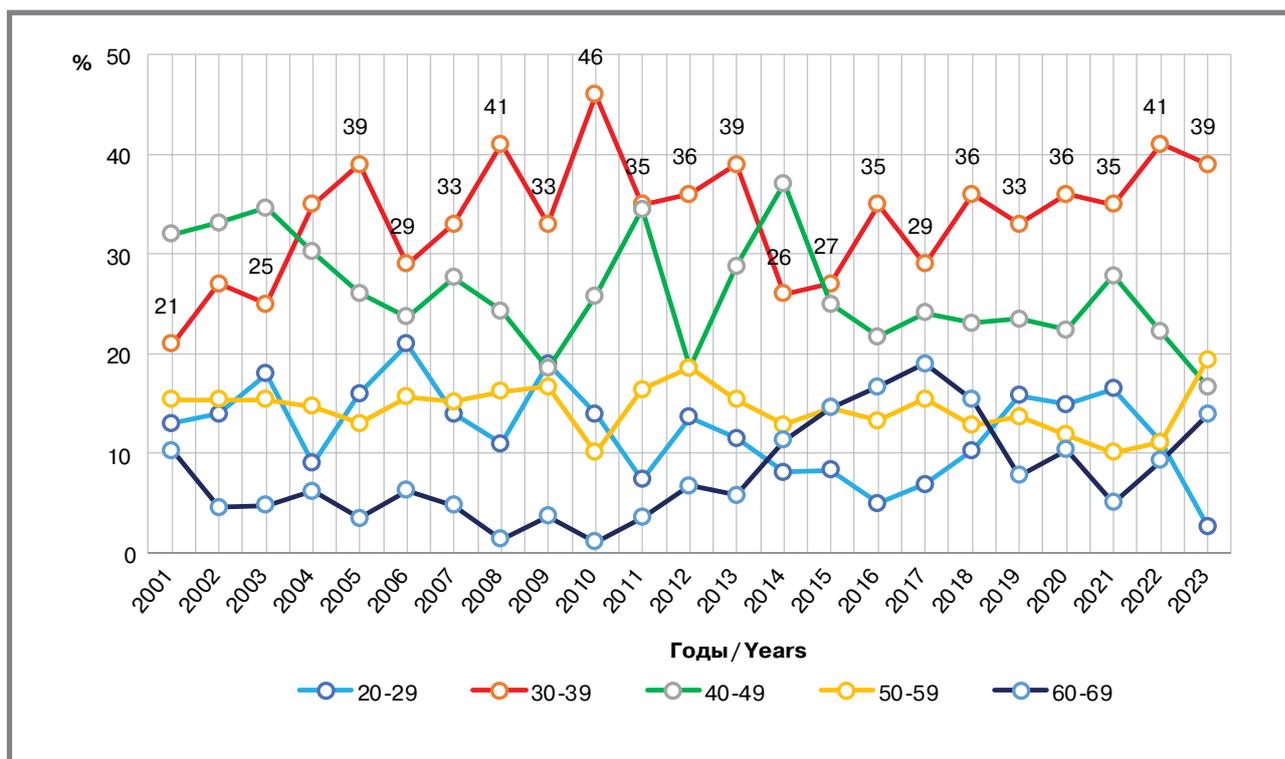


заболеваемость составила 0,04 на 100 тыс. населения.

В настоящее время среди всех локализаций ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* наиболее пристальное внимание медицинского сообщества обращено к неоплазии шейки матки. Анализ данных о CIS этой локализации показал, что с 2011 г. по 2022 г. в России отмечен статистически значимый прирост грубого показателя заболеваемости раком шейки матки с 4,09 до 7,53 на 100 тыс. ($p =$

0,001), тогда как в Санкт-Петербурге этот показатель без существенных изменений сохранился на уровне 1,68–2,68 на 100 тыс. женского населения ($p > 0,05$). Среди других регионов Северо-Запада РФ за указанный период отмечено увеличение заболеваемости более, чем в 3 раза, в частности в Архангельской области (с 6,00 в 2011 г. до 20,58 на 100 тыс. в 2022 г., $p = 0,001$) и снижение почти в 5 раз за 8-летний период в Карелии (с 16,33 в 2011 г. до 3,27 на 100 тыс. в 2019 г.,

Рисунок 2. Возрастная структура CIS шейки матки среди женского населения Санкт-Петербурга в 2001–2023 гг. (лет)
Figure 2. Age structure of cervical CIS among the female population of St. Petersburg in 2001–2023 (years)



$p = 0,001$). В Калининградской области заболеваемость CIS шейки матки имела статистически значимую тенденцию к росту от 1,60 (2011 г.) до 9,79 (2019 г.). В период реализации региональной программы скрининга на выявление типов ВПЧ высокого канцерогенного риска при обследовании женского населения в возрасте 30–45 лет (2020–2023 гг.) отмечено снижение заболеваемости в 3 раза.

С 2001 г. по 2023 г. в Санкт-Петербурге заболеваемость раком *in situ* шейки матки существенно снизилась с 6,86 до 1,17 на 100 тыс. женского населения ($p = 0,001$). С 2004 г. практически ежегодно без статистически значимых различий наибольшее количество случаев CIS шейки матки регистрировалось в возрастной группе 30–39 лет (27,1–46,1%, $p > 0,05$). Реже патология выявлялась в возрастных группах 40–49 (в пределах 16,7–37,1%) и 50–59 лет (10,1–19,4%) ($p > 0,05$) (рис. 2). Следует отметить, что в возрастных группах до 20 и после 80 лет случаи CIS шейки матки были единичными.

Во время всего периода наблюдений наибольший уровень заболеваемости регистрировался в возрастной группе 30–39 лет с максимальным значением 13,36 на 100 тыс. в 2004 г. с дальнейшим волнообразным снижением до 2,81 на 100 тыс. в 2023 г. Подобная тенденция отмечена в других возрастных группах (рис. 3).

В 2012–2023 гг. в Санкт-Петербурге количество случаев CIS вульвы по сравнению с 2001–2011 гг. увеличилось в 2,5 раза с ростом средне-

многoletнего показателя заболеваемости с 0,06 до 0,12 на 100 тыс. женского населения ($p > 0,05$). В последнее десятилетие заболеваемость увеличилась во всех возрастных группах с максимальным значением в возрастной группе 60–79 лет (0,3 на 100 тыс.) (рис. 4). С 2001 г. по 2023 г. среднемноголетний показатель заболеваемости CIS влагалища составил 0,02 на 100 тыс. женского населения. Наибольшее количество заболевших (около 30%) выявлено в возрастной группе 50–59 лет с максимальной заболеваемостью 0,04 на 100 тыс.

В 2013–2023 гг. в Санкт-Петербурге количество случаев CIS полового члена по сравнению с 2001–2011 гг. увеличилось в 6 раз с ростом среднемноголетнего показателя заболеваемости с 0,01 до 0,04 на 100 тыс. мужского населения ($p > 0,05$). В последнее десятилетие наибольшее количество случаев (около 40,0%) выявлено в возрастной группе 60–69 лет с максимальной заболеваемостью 0,15 на 100 тыс. мужского населения.

Согласно архивным материалам Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга с 2001 г. по 2023 г. причиной смерти от ВПЧ-ассоциированных ЗНО, первоначально зарегистрированных как рак *in situ* рассматриваемых локализаций, стали 11 случаев (31,4% от всех локализаций CIS) среди мужского и 39 случаев (27,7% от всех случаев CIS) среди женского населения (табл. 2). Временной период от выявления рака *in situ* до регистрации смертельного исхода от ЗНО рассматриваемых ло-

Рисунок 3. Заболеваемость CIS шейки матки по возрастным группам среди женского населения Санкт-Петербурга в 2001–2023 гг.
Figure 3. Incidence of cervical CIS by age group among the female population of St. Petersburg in 2001–2023

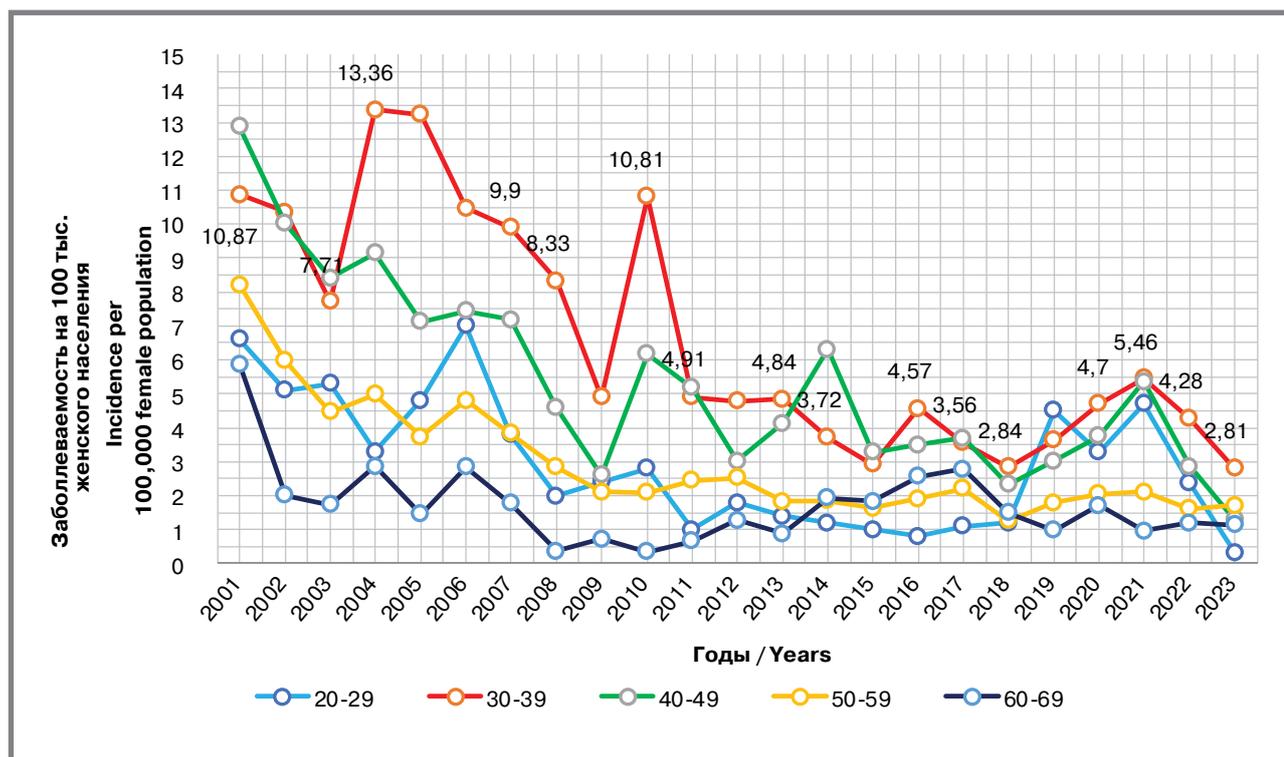
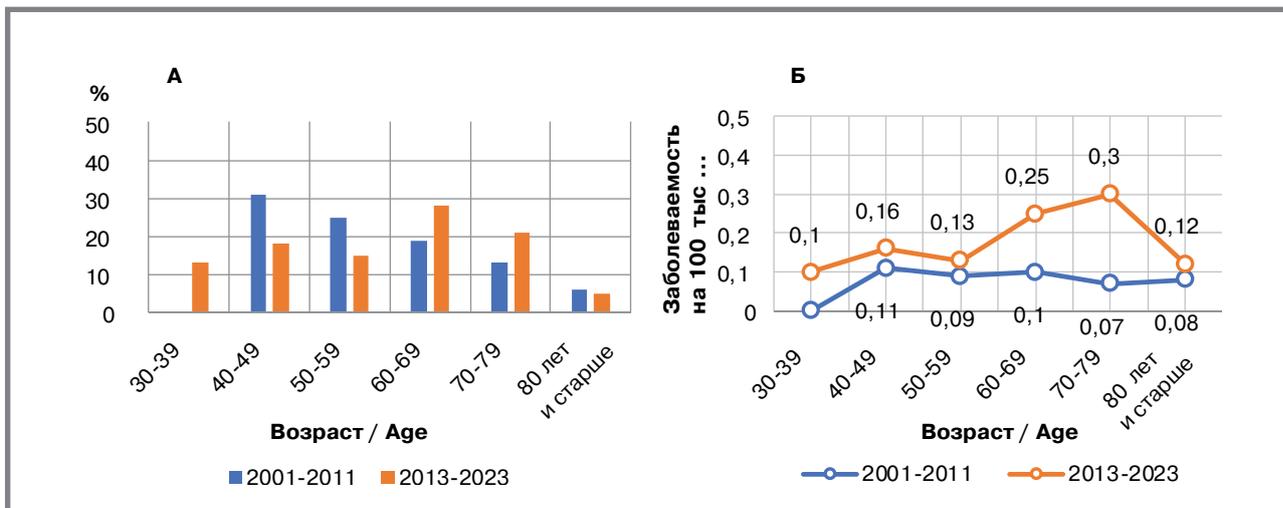


Рисунок 4. Возрастная структура (А) и заболеваемость (Б) CIS вульвы в различных возрастных группах женского населения Санкт-Петербурга в 2001–2023 гг.

Figure 4. Age structure (A) and incidence (B) of CIS vulva in various age groups of the female population of St. Petersburg in 2001–2023



кализаций как среди мужского, так и среди женского населения, был вариабелен и составлял от 1 года до 8 лет.

За исследуемый период среднемноголетний показатель смертности от ЗНО, первоначально зарегистрированных как CIS полости рта, глотки и гортани, составил 0,02 и 0,01 на 100 тыс. мужского и женского населения ($p > 0,05$) соответственно.

Среди мужчин около 70% смертельных исходов зарегистрировано в возрастной группе 60–79 лет с максимальным средним значением (0,11 на 100 тыс.) в возрасте 70–79 лет. Наибольшее количество умерших среди женского населения было в возрастной группе 60–69 лет с максимальными показателями смертности 0,04 на 100 тыс. Следует отметить, что летальные исходы, вызванные

Таблица 2. Доля умерших от злокачественных новообразований, первоначально возникших как ВПЧ-ассоциированный рак *in situ*, среди населения Санкт-Петербурга в 2001–2023 гг.

Table 2. The proportion of deaths from malignant neoplasms that initially arose as HPV-associated cancer *in situ* among the population of St. Petersburg in 2001–2023

Локализации Localizations	Мужчины/ Men			Женщины/ Women		
	Абс. знач./ Abs. value	Удельный вес, % Proportion of patients, %	95% ДИ/ 95% CI	Абс. знач./ Abs. value	Удельный вес, % Proportion of patients, %	95% ДИ/ 95% CI
Рак <i>in situ</i> полости рта, глотки, гортани CIS of the oral cavity, pharynx, larynx D00.0, D02.0	9	25,7	11,76–48,81	5	3,5	1,15–8,28
Рак <i>in situ</i> ануса CIS of the anus D01.3	0	0,0	0,00–10,54	1	0,7	0,02–3,95
Рак <i>in situ</i> вульвы CIS of the vulva D07.1	–	–	–	10	7,1	3,40–13,04
Рак <i>in situ</i> влагалища CIS of the vagina D07.2	–	–	–	3	2,1	0,44–6,22
Рак <i>in situ</i> шейки матки Cervical cancer <i>in situ</i> D06	–	–	–	20	14,2	8,66–21,91
Рак <i>in situ</i> полового члена CIS of the penis D07.4	2	5,7	0,69–20,64	–	–	–
Все ВПЧ-ассоциированные карциномы <i>in situ</i> All HPV-associated carcinomas <i>in situ</i>	11	31,4	15,69–56,23	39	27,7	19,67–37,81
Все новообразования <i>in situ</i> All neoplasms <i>in situ</i>	35	100,0	–	141	100,0	–

ВПЧ-ассоциированным раком *in situ* головы и шеи, в обеих гендерных группах почти не регистрировались до 40 лет и после 80.

С 2001 г. по 2023 г. в Санкт-Петербурге выявлено 20 смертельных случаев от рака, первоначально зарегистрированного как CIS шейки матки (14,2% от всех ЗНО *in situ*), при этом его доля в причинах смертности, обусловленных ВПЧ-ассоциированным раком *in situ* среди женского населения, составила 51,3%. Наибольший уровень смертности от данной неоплазии зарегистрирован в 2016–2020 гг., составив в среднем 0,06 на 100 тыс. женского населения с максимальным показателем в возрастной группе 30–39 лет (0,16 на 100 тыс.). Среднемноголетний уровень смертности от ЗНО вульвы, возникших от CIS соответствующей локализации, составил 0,02 на 100 тыс. женского населения. Половина умерших зарегистрирована в возрасте 60–79 лет с наибольшим значением (0,05 на 100 тыс.) в возрастной группе 70–79 лет.

В 2001–2023 гг. в Санкт-Петербурге среди населения зарегистрированы единичные случаи смертельных исходов, обусловленных возникновением CIS анального канала, влагалища и полового члена, чаще выявленные в возрастной группе 60–79 лет.

Обсуждение

Согласно статистическим данным, среди различных локализаций рака *in situ* наиболее распространенными патологическими состояниями являются CIS молочной железы и шейки матки, чем объясняется публикация в официальных государственных отчетах только показателя заболеваемости этих неоплазий [4]. В этой связи эпидемиологические особенности CIS, выявляемого в других органах и системах организма, остаются вне поля зрения специалистов и организаторов здравоохранения. В нашем исследовании изучен ВПЧ-ассоциированный рак *in situ*, его характеристики – структура, заболеваемость и смертность. Описания аналогичных исследований нами не найдено ни в отечественных, ни в зарубежных источниках.

Показано, что в структуре CIS, как и при ЗНО, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, среди мужского населения наибольшую долю занимает рак *in situ* головы и шеи (51,5%), а среди женского – шейки матки (94,9%). Несмотря на то, что уровень заболеваемости CIS полости рта, глотки и гортани невысокий, максимальной величины он достигает в возрастной группе 60–69 лет, как и при инвазивном раке соответствующих локализаций [17,18]. Учитывая, что удельный вес CIS головы и шеи в структуре всех ВПЧ-ассоциированных неоплазий *in situ* среди мужского населения в 5 раз, а гортани – в 10 раз выше, по сравнению с женским населением, можно сделать вывод о том, что профилактика этих патологических состояний более актуальна для мужского населения.

Уровень заболеваемости CIS ануса и анального канала невысокий (менее 1,0 на 100 тыс.), одна-

ко, наиболее высокие показатели заболеваемости, как и при инвазивных ЗНО данной локализации, выявлены в обеих гендерных группах в возрасте 60 – 69 лет [18].

Результаты эпидемиологических исследований показали особую значимость для практического здравоохранения CIS шейки матки как для отдельных регионов, так и для РФ в целом [19]. С 2011 г. по 2022 г. в России выявлена тенденция к росту заболеваемости данной неоплазией, тогда как в Санкт-Петербурге статистически значимых различий не прослеживается [4]. В работе продемонстрировано, что наиболее высокая заболеваемость и доля среди заболевших карциномой *in situ* шейки матки выявлены в возрастной группе 30–39 лет, при инвазивном раке этой локализации – в возрастной группе 40–49 лет [18]. Из этого наблюдения можно предположить, что период возникновения инвазивного рака шейки матки после обнаружения рака *in situ* может составлять около 10 лет.

В ходе обсуждения проблемы CIS вульвы и влагалища, нами установлено, что в отличие от предыдущих исследований, в 2013–2023 гг. наиболее высокая заболеваемость карциномой вульвы чаще выявляется в старших, а раком *in situ* влагалища – в более молодых возрастных группах женского населения [12,13].

Интраэпителиальная неоплазия полового члена считается предшественником инвазивного плоскоклеточного рака [20]. Наиболее часто инвазивная карцинома полового члена регистрируется в возрастных группах старше 60 лет [16], в нашем исследовании – в возрасте 60–69 лет, что, в целом, не противоречит общепринятому мнению.

Полученные нами результаты, касающиеся гендерно-возрастных показателей смертности от ВПЧ-ассоциированных ЗНО, первоначально регистрируемых как рак *in situ* исследованных локализаций, сложно сравнить с результатами отечественных и зарубежных исследований, поскольку в формах государственного статистического наблюдения указанные сведения не приводятся.

В настоящее время заболеваемость 6 из 10 основных видов рака, включая такие наиболее частые локализации, как рак молочной железы, предстательной железы, тела матки, ротоглотки, колоректального рака и шейки матки, продолжает расти [21]. В этой связи особую роль в профилактике ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* (начальная форма ЗНО) должна играть доказавшая свою эффективность вакцинация папилломавирусной инфекции [22–24].

Выводы

В Санкт-Петербурге удельный вес неоплазий, ассоциированных с вирусом папилломы человека, среди всех локализаций рака *in situ* составил среди мужского населения 5,8%, среди женского – 52,4% ($p = 0,001$).

Original Articles

Среди мужчин наибольший удельный вес составил CIS гортани и полового члена (по 36,4%), среди женщин – шейки матки (94,9%).

Среднемноголетний показатель заболеваемости раком *in situ* полости рта, глотки, гортани, анального канала, влагалища и полового члена составил менее 0,1 на 100 тыс. населения с увеличением заболеваемости в возрастной группе 50–69 лет.

С 2001 г. по 2023 г. в Санкт-Петербурге заболеваемость CIS шейки матки существенно снизилась с 6,86 до 1,17 на 100 тыс. женского населения ($p = 0,001$), при этом с 2004 г. ежегодно наибольший уровень заболеваемости регистрировался в возрастной группе 30–39 лет.

Причиной смерти от ВПЧ-ассоциированных ЗНО, первоначально возникших из рака *in situ* рассмотренных в исследовании локализаций, стали

11 случаев (31,4% от всех смертельных исходов, возникших как CIS) среди мужского и 39 случаев (27,7% от всех летальных случаев, возникших как CIS) среди женского населения. Временной период от выявления рака *in situ* до регистрации смертельного исхода в обеих гендерных группах варьировал от 1 года до 8 лет.

Заключение

В процессе проведенного исследования ВПЧ-ассоциированного рака *in situ* различных локализаций изучены его характеристики: структура, региональные, гендерные и возрастные особенности заболеваемости и смертности. Полученные результаты необходимы для совершенствования системы эпидемиологического надзора, а также изучения причин возникновения и мер профилактики включенных в исследовании неоплазий.

Литература

1. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Доступно на: <http://publications.iarc.fr/586>. Ссылка активна на 3 февраля 2024.
2. Cancer Research UK. *In situ cervical carcinoma incidence statistics*. 2020. Доступно на: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/incidence-in-situ#heading-Zero>. Ссылка активна на 4 апреля 2024.
3. Гарелик Т. М., Наумов И. А. Изучение клинико-эпидемиологической ситуации по выявлению рака шейки матки в гродненской области как элемент разработки мер вторичной профилактики // *Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины*. 2017. № 7. С. 33–44.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. и др. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023.
5. Хоров О. Г., Никита Е. И., Плавский Д. М. Евразийский. Дифференциальная диагностика облигатных заболеваний гортани. *Евразийский онкологический журнал*. 2019. Т. 7, № 3. С. 304–312.
6. Степанова Ю. Е., Готовыхина Т. В., Корень Е. Е. и др. Эндоскопическая диагностика предопухолевых заболеваний и рака гортани в практике врача-фонiatра // *Российская оториноларингология*. 2017. № 6 (91). С. 128–134.
7. Markou K., Christoforidou A., Karasmanis I., et al. *Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature* // *Hippokratia*. 2013; Vol. 17, №4. P. 313–318.
8. Nelson R.A., Levine A.M., Bernstein L., et al. *Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States* // *J Clin Oncol*. 2013. Vol. 31, №12. P. 1569–1575. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2524.
9. Ho V.K.Y., Deijen C.L., Hemmes B., et al. *Trends in epidemiology and primary treatment of anal squamous cell carcinoma in the Netherlands (1990–2021)* // *Int J Cancer*. 2024. Vol. 154, №9. P. 1569–1578. doi: 10.1002/ijc.34811.
10. Bucchi L., Pizzato M., Rosso S., et al. *New Insights into the Epidemiology of Vulvar Cancer: Systematic Literature Review for an Update of Incidence and Risk Factors* // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 2. P. 389. doi: 10.3390/cancers14020389.
11. Oonk M.H.M., Planchamp F., Baldwin P., et al. *European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023* // *Int J Gynecol Cancer*. 2023. Vol. 33, №7. P. 1023–1043. doi: 10.1136/ijgc-2023-004486.
12. Judson P.L., Habermann E.B., Baxter N.N., et al. *Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma* // *Obstetrics and Gynecology*. 2006. Vol. 107, №5. P. 1018–1022. doi: 10.1097/01.AOG.0000210268.57527.a1.
13. Gadducci A., Fabrini M.G., Lanfredini N., et al. *Squamous Cell Carcinoma of the Vagina: Natural History, Treatment Modalities and Prognostic Factors* // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015. Vol. 93. P. 211–224. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.09.002.
14. IARC. *Urinary and Male Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edn*. Vol. 8. 2022. Доступно на: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Urinary-And-Male-Genital-Tumours-2022>. Ссылка активна на 18 апреля 2024.
15. Муравьева Е. С., Богданова Н. А. Опыт диагностики и лечения эритроплазии Кейра // *Тверской медицинский журнал*. 2023. № 6. С. 25–28.
16. Giona S., Barber N., Ali A., editors. *The Epidemiology of Penile Cancer* // *Urologic Cancers [Internet]*. Brisbane (AU): Exon Publications. 2022. Chapter 11. doi: 10.36255/exon-publications-urologic-cancers-epidemiology-penile-cancer.
17. Лялина Л.В., Холопов Д.В., Хиж В.В., и др. Гендерные особенности злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека, в Санкт-Петербурге // *Пермский медицинский журнал*. 2022. Т. 39, №4. С. 144–154.
18. Лялина Л.В., Холопов Д.В., Язенок А.В., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека, в регионах Северо-Запада России // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Т. 100, №1. С. 52–64.
19. Макарова Е.В., Сеньчукова М.А. Рак шейки матки в Оренбургской области и Российской Федерации за 2007–2016 годы // *Оренбургский медицинский вестник*. 2018. Т. 6, №4(24). С. 20–30.
20. EAU Guidelines // Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris. 2024. Доступно на: <https://uroweb.org/guidelines/penile-cancer/chapter/citation-information>. Ссылка активна на 2 мая 2024.
21. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. *Cancer statistics, 2024* // *CA Cancer J Clin*. 2024. Vol. 74, №1. P. 12–49. doi:10.3322/caac.21820.
22. Mix J.M., Van Dyne E.A., Saraiya M., et al. *Assessing Impact of HPV Vaccination on Cervical Cancer Incidence among Women Aged 15–29 Years in the United States, 1999–2017: An Ecologic Study* // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021. Vol. 30, №1. P. 30–37. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0846.
23. Baandrup U., Maltenes T., Dehlendorf C., et al. *Human papillomavirus vaccination and anal high-grade precancerous lesions and cancer—a real-world effectiveness study* // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2024. Vol. 116, №2. P. 283–287. doi: 10.1093/jnci/djad189.
24. Elst L., Albersen M. *HPV Vaccination: Does It Have a Role in Preventing Penile Cancer and Other Preneoplastic Lesions?* // *Semin Oncol Nurs*. 2022. Vol. 38, №3. P. 151284. doi: 10.1016/j.soncn.2022.151284.

References

1. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available at: <http://publications.iarc.fr/586>. Accessed: 3 Feb 2024.
2. Cancer Research UK. *In situ cervical carcinoma incidence statistics*. 2020. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/incidence-in-situ#heading-Zero>. Accessed: 4 Apr 2024.
3. Garelik T.M., Naumov I.A. *Study of the clinical and epidemiological situation for the detection of cervical cancer in the Grodno region as an element of the development of secondary prevention measures. Modern problems of hygiene, radiation and environmental medicine*. 2017; 7:33–44. (In Russ).
4. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality)*. М.: P. Hertsen MORI - branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2023. (In Russ).

5. Khorov OG, Nikita EI, Plavsky DM. Eurasian. Differential diagnosis of obligate diseases of the larynx. *Eurasian Journal of Oncology*. 2019; 7(3):304–312. (In Russ).
6. Stepanova YuE, Gotovyakhina TV, Koren EE, et al. Endoscopic diagnosis of precancerous diseases and laryngeal cancer in the practice of a phoniatician. *Russian otorhinolaryngology*. 2017;6(91):128–34. (In Russ).
7. Markou K, Christoforidou A, Karasmanis I, et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. *Hippokratia*. 2013;17(4):313–8.
8. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1569–75. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2524.
9. Ho VKY, Deijen CL, Hemmes B, et al. Trends in epidemiology and primary treatment of anal squamous cell carcinoma in the Netherlands (1990–2021). *Int J Cancer*. 2024;154(9):1569–78. doi: 10.1002/ijc.34811.
10. Bucchi L, Pizzato M, Rosso S, et al. New Insights into the Epidemiology of Vulvar Cancer: Systematic Literature Review for an Update of Incidence and Risk Factors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):389. doi: 10.3390/cancers14020389.
11. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(7):1023–43. doi: 10.1136/ijgc-2023-004486.
12. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, et al. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2006;107(5):1018–22. doi: 10.1097/01.AOG.0000210268.57527.a1.
13. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Vagina: Natural History, Treatment Modalities and Prognostic Factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:211–24. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.09.002.
14. IARC. *Urinary and Male Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edn. Vol. 8. 2022. Available at: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Urinary-And-Male-Genital-Tumours-2022. Accessed: 18 Apr 2024.*
15. Muravyeva ES, Bogdanova NA. The experience of diagnosis and treatment of Keira's erythroplasia. *Tverskoy medical Journal*. 2023;6:25–28. (In Russ).
16. Giona S, Barber N, Ali A, editors. *The Epidemiology of Penile Cancer. Urologic Cancers [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications. 2022;11. doi: 10.36255/exon-publications-urologic-cancers-epidemiology-penile-cancer.*
17. The authors, et al. 2022.
18. The authors, et al. 2023.
19. Makarova EV, Senchukova MA. Cervical cancer in the Orenburg region and the Russian Federation for 2007–2016. *Orenburg Medical Bulletin*. 2018;6(4;24):20–30. (In Russ).
20. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris. 2024. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/penile-cancer/chapter/citation-information>. Accessed: 2 May 2024.
21. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12–49. doi: 10.3322/caac.21820.
22. Mix JM, Van Dyne EA, Saraiya M, et al. Assessing Impact of HPV Vaccination on Cervical Cancer Incidence among Women Aged 15–29 Years in the United States, 1999–2017: An Ecologic Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(1):30–37. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0846.
23. Baandrup L, Maltesen T, Dehlendorff C, et al. Human papillomavirus vaccination and anal high-grade precancerous lesions and cancer—a real-world effectiveness study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2024;116(2):283–287. doi: 10.1093/jnci/djad189.
24. Elst L, Albersen M. HPV Vaccination: Does It Have a Role in Preventing Penile Cancer and Other Preneoplastic Lesions? *Semin Oncol Nurs*. 2022;38(3):151284. doi: 10.1016/j.soncn.2022.151284.

Об авторах

- **Дмитрий Вячеславович Холопов** – к. м. н., врач-онколог, Центр амбулаторной онкологической помощи, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение «Городская поликлиника № 109». +7 (921) 770-63-99, xolopov.D.V@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1268-6172>.
- **Людмила Владимировна Лялина** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. +7 (921) 584-63-85, lvlyalina777@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>.
- **Валентин Васильевич Хижа** – к. м. н., начальник отдела медицинской статистики опухолевых заболеваний, СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр». +7 (911) 007-01-79, apink1@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4218-0228>.
- **Эльдар Эскендерович Топузov** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». +7 (921)-938-74-55, eltop@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>.
- **Татьяна Геннадьевна Задоркина** – к. м. н., главный врач ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области». +7 (909) 788-82-22, zadorkina_ast@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2905-2635>.

Поступила: 01.08.2024. Принята к печати: 20.10.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Dmitry V. Kholopov** – Cand. Sci. (Med.), oncologist, Center for Outpatient oncological care, St. Petersburg State Budgetary Institution «City Polyclinic No. 109». +7 (921) 770-63-99, xolopov.D.V@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1268-6172>.
- **Lyudmila V. Lyalina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Communicable Diseases, St. Petersburg State Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur; Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia. +7 (921) 584-63-85, lvlyalina777@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>.
- **Valentin V. Khizha** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Medical Statistics of Tumor Diseases, Saint-Petersburg state budgetary institution of health care «Medical information and analytical center». +7 (911) 007-01-79, apink1@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4218-0228>.
- **Eldar E. Topuzov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery named after V.A. Oppel, Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov; Professor, Chief physician, St. Petersburg State Medical Institution «City Clinical Oncological Dispensary». +7 (921)-938-74-55, eltop@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>.
- **Tatyana G. Zadorkina** – Cand. Sci. (Med.), Chief physician, State budgetary institution of health care «Center for specialized types of medical care of the Kaliningrad region». +7 (909) 788-82-22, zadorkina_ast@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2905-2635>.

Received: 01.08.2024. Accepted: 20.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-34-46>

Эпидемиология наиболее распространенных видов рака в Найнаве в 2017–2021 гг.

Ф. Х. Хатайер*¹, М. Х. Микаэль¹, С. З. Кадхим²¹Университет Мосула, г. Мосула, Ирак²Университет штата Оклахома, г. Стиллуотер, Оклахома, США

Резюме

Актуальность. Во всем мире рак является одним из самых опасных для жизни людей заболеваний, которое развивается независимо от пола, этнической принадлежности или национальности. **Цель.** Представить эпидемиологическую характеристику случаев злокачественных заболеваний в мухафазе Найнава¹ (включая проценты, показатели заболеваемости, смертности и др.), зарегистрированных в 2017–2021 гг. **Материалы и методы.** В исследовании использовался ретроспективный аналитический эпидемиологический метод. Для сбора данных о различных типах рака, распространенных в Найнаве в 2017–2021 гг., использовали информационную базу Иракского реестра рака. Мы сосредоточились на 10 самых распространенных злокачественных заболеваний среди населения Найнавы. **Результаты.** Наше исследование показало, что количество новых случаев рака и смертность ежегодно увеличивались в рассматриваемый период. Среди женщин наблюдалась более высокая заболеваемость раком, чем среди мужчин. Наиболее распространенными видами рака в Найнаве были рак груди у женщин и рак легких у мужчин. В структуре злокачественных заболеваний у детей лейкоз занимала первое место. Кроме того, это исследование показало, что рак легких имел самый высокий уровень смертности в Найнаве, за ним следует рак груди. **Заключение.** Наше исследование позволяет оценить ситуацию с онкологической заболеваемостью в мухафазе Найнава, и его результаты будут полезны врачам, преподавателям медицинских образовательных организаций и специалистам в области медицины.

Ключевые слова: эпидемиология, рак, заболеваемость, Найнава, смертность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Хатайер Ф. Х., Микаэль М. Х., Кадхим С. З. Эпидемиология наиболее распространенных видов рака в Найнаве в 2017–2021 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):34-46. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-34-46>

Благодарность

Мы хотели бы выразить нашу глубочайшую благодарность Министерству здравоохранения и охраны окружающей среды Республики Ирак, Иракскому совету по борьбе с раком, также каждому сотруднику каждого управления здравоохранения за их помощь в сборе данных. Мы благодарны Офису ВОЗ в Ираке за их техническую поддержку.

Epidemiology of the most Prevalent Cancers in Ninewa between 2017–2021

FH Khathayer**¹, MH Mikael¹, SZ Kadhim²¹University of Mosul, Mosul, IRAQ²State University, Stillwater, Oklahoma, USA

Abstract

Purpose. Cancer is characterized by abnormal cell growth resulting from uncontrolled cell division. These cells spread and form metastatic lesions in normal tissues, leading to loss of tissue and organ function. Cancer is one of the most life-threatening diseases worldwide that develops in humans, regardless of sex, ethnicity, or nationality. **Material and methods.** Here, we conducted a retrospective study to collect data on the various types of cancers prevalent in Ninewa, Iraq, between 2017–2021, using hospital records pooled in the Iraq Cancer Registry. We focused on the top 10 most notable cancers prevalent in humans. **Results.** Our study revealed that number of novel cancer cases and mortality rates have been increasing annually between 2017–2021. Females had higher rates of cancer occurrence than males. The most prevalent cancers in Ninewa were breast cancer in women and lung cancer in men. Leukemia was the most common pediatric cancer. Furthermore, this study reported that lung cancer had the highest mortality rate in Ninewa, followed by breast cancer.

Conclusion Our study provides a statistical overview on cancer cases in the Ninewa governorate, and will be useful to clinicians, faculty members and other professionals in the medical field.

Keywords: epidemiology, cancer, incidence, Ninewa, mortality, childhood cancer

* Для переписки: Хатайер Фирас Хамид, firm.khathayer@uomosul.edu.iq, тел. 9647718629224. © Хатайер Ф. Х. и др.

¹ Мухафаза – административно-территориальная единица ряда арабских государств.

For citation: Khathayer FH, Mikael MH, Kadhim SZ. *Epidemiology of the most Prevalent Cancers in Ninewa between 2017–2021. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(5):34-46 (In English). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-34-46>*

Acknowledgements

We would like to express our deepest thanks to Republic of Iraq Ministry of Health and Environment Iraqi Cancer Board. I would also like to express my sincere gratitude to the individual of each health directorates for their help me of collecting and entering of data. I am grateful to WHO Office in Iraq for their technical support.

Introduction

Cancer is the first or second most prevalent cause of mortality worldwide, accounting for approximately 10 million deaths in 2020, which is roughly every one in six deaths (Ferlay et al.,2015; Sung et al.,2021). In men, the most common types of cancer are lung, prostate, colorectal, liver, stomach, and bladder cancers; whereas the most prevalent cancers in women are breast, lung, colorectal, cervical, thyroid, and uterine corpus cancers (Sung et al.,2021). In terms of mortality, lung, colorectal, and stomach cancers most frequently causing deaths in males, whereas breast, lung, and colorectal cancers were the most common causes of deaths in females. About 70% of cancer cases in developing countries result in mortality (Akinyemiju, 2018; Akinde et al.,2015). The global incidence of different types of cancers is predicted to increase from 14.1 million novel cases in 2012 to 20 million in 2025 (Ferlay et al.,2015).

The epidemiology of cancers is essential for knowledge understanding and investigating the distribution and frequency of different types of cancers and for possible disease control in specific regions. Cancer epidemiology provides recent information on its incidence rates, estimates the burden of cancer worldwide, and provides insights into cancer mortality rates (Mattiuzzi & Lippi,2019). These data are valuable resources for the government to identify risk factors and develop effective therapeutic strategies to prevent increased cancer incidence in certain areas (Akinyemiju, 2018; Oliveria et al.,1997, M-Amen et al.,2022). Epidemiological research plays a vital role in identifying the risk factors that contribute to the development of cancer. These factors include tobacco use, unhealthy diet, alcohol consumption, urban air pollution, obesity, physical inactivity, and bacterial and viral infections (Ervik et al.,2016). Epidemiological studies have evaluated that more than 75% of cancer cases might be controlled through lifestyle modifications (Oliveria et al.,1997). Iraq has suffered continuously from wars and economic sanctions for the last 40 years, which has led to notable deterioration of health infrastructure and lifestyle of people in all Iraqi cities, including Ninewa (WHO IARC,2018; Hussain & Lafta,2021). The systematic collection of cancer data in Iraq is conducted by the Iraqi Cancer Registry (ICR), which provides reliable data on the incidence rate, pattern, and mortality of cancer distributed by age and sex in all governorates of Iraq (Iraqi Cancer Registry,2021).

Ninewa is the second-largest governorate in Iraq after the capital Baghdad, in terms of area and popula-

tion. Mousl is the capital city of Ninewa. It lies in north-western Iraq and has an area of 37,323 square kilometers with a population of 3,729,99 million people in 2022, according to the Central Organization for Statistics. Ninewa borders Syria to the west and Turkey to the north (World Bank in Iraq., 2023). Ninewa Governorate consists of nine districts: Mosul, Tel Kayf, Sheikhan, Akre, Tal Afar, Sinjar, Ba'aj, Al-Hatra, and Hamdaniya (International Organization for Migration,2019). Cancer is one of the leading causes of death in Ninewa (Ala'din,2004). The Ninewa Health Department has reported a dramatic increase in the number of cancer cases and mortality rates in Ninewa, particularly during the years following the war against ISIS (Al-Hashimi & Wang,2013; Alkhayatt et al.,2021). Therefore, the present study aimed to provide epidemiological estimates of cancer incidence rates and patterns of different types of cancers in Ninewa, Iraq, arranged by sex and age for the years 2017_2021 using incidence and mortality data. This study also aimed to provide an update on cancer mortality and mortality rates in Ninewa during the study period (2017_2021).

Materials and Methods

This retrospective epidemiological study collected data from different hospitals in Ninewa Governorate, Iraq, between 2017_2021. These data are registered in by the Iraqi Cancer Registry (ICR) of the Ministry of Health, Iraq. The ICR was established in 1974 through collaboration between the Health Ministry and the Iraqi Society Center of the Iraqi Health Ministry. The ICR provides an annual report to calculate and estimate cancer cases in all Iraq governorates yearly. These reports include the number of novel cancer cases in adults and children and provide information about the cases of mortality resulting from cancer. Data in ICR are collected from the medical records of all (private and public) hospitals, laboratories, radiotherapy and pathology departments, and cancer oncology centers from all directorates of health in Ninewa. The registration includes personal information of patients who participated in this study (name, sex, age, residence, and nationality) and details of the tumor (diagnosis date, primary site, grade, and histology). All data on cancer cases from Ninewa governorate were analyzed using the CanReg-3 program (International Association of Cancer Registries, Lyon, France). The program removed duplicate entries of the same cancer case and only the verified cases were analyzed. The current study listed the top ten most prevalent cancers in Ninewa, along

Original Articles

with their total percentages and affected sex (male and female) each year between 2017_2021. In addition, data on the incidence of cancer (IR) per 100 individuals were calculated for both sexes (adult males and females) for different types of cancer by dividing the number of cancer cases by the total population. Furthermore, this study elaborated the top ten cancers and their percentages in children aged 0_14 years. In this epidemiological study, we opted not to include the stage, grade, survival rate, or molecular status of genes involved in the initiation and development of cancer.

Statistical Analysis

GraphPad Prism version 6 (GraphPad Software Inc, USA) was used for all statistical analyses and preparation of graphs in the study.

Results

1. Estimated total number of patients, percentages, and incidence rates of cancer in Ninewa

A total of 11,053 cases of the top ten cancers were reported in adults of both sexes (male and female) of the Ninewa Governorate over five years (2017_2021) (Table 1). The results show the distribution of the top

ten Cancers. Regardless of the sex of the patients, the number of patients with malignant tumors increased with time in Ninewa. According to the Iraqi Cancer Registry, breast cancer was the most prevalent type of cancer in the total population between 2017_2021, followed by lung malignancy in both sexes in all years, except for leukemia, which was the second most common cancer in 2017. The third most common type of cancer was colorectal cancer. The number of patients and percentage with breast cancer were higher in 2017 than in other years, reaching 538 and a rate of 31.44%, whereas the number of patients with breast cancer was the lowest in 2020 (478) at 19.04%. Ovarian cancer was the least common type of cancer recorded at 2.92 in 2017; data were not available on ovarian cancer for any other period.

In contrast, the other top ten prevalent tumors in Ninewa between 2017 and 2021 were non-Hodgkin lymphoma, prostate, Hodgkin lymphoma, brain and central nervous system, stomach, skin, thyroid gland, and urinary bladder tumors. In the data showed that the crude incidence rates of the top ten cancers increased between 2017 and 2021 (Figure. 1). In the stretched time for these five years, breast cancer had the highest incidence rate in the total population. Although breast

Table 1. Total number of patients and incidence percentages of the percent of top ten most prevalent cancers in Ninewa during the 5-year study period (2017–2021). Breast cancer and lung cancer were predominant among all cancers in Ninewa between (2018–2021), while breast cancer and leukemia were the most prevalent in Ninewa in 2017

Таблица 1. Общее количество пациентов и заболеваемость в процентах десяти наиболее распространенных видов рака в Найнаве в течение 5-летнего периода исследования (2017–2021). Рак груди и рак легких преобладали среди всех видов рака в Найнаве в период (2018–2021), в то время как рак груди и лейкемия были наиболее распространенными в Найнаве в 2017 г.

Tumor Site	Years														
	2017			2018			2019			2020			2021		
	No.	%	Tumor site	No.	%	Tumor site	No.	%	Tumor site	No.	%	Tumor Site	No.	%	
Breast	538	31.44	Breast	502	22.77	Breast	513	20.72	Breast	478	19.0	Breast	503	29.68	
Leukemia	130	7.6	Lung	208	9.43	Lung	228	9.21	Lung	199	7.93	Lung	217	12.80	
Colorectal	103	6.02	Colorectal	164	7.44	Colorectal	170	6.87	Colorectal	177	7.05	Colorectal	182	10.74	
Lung	99	5.79	Leukemia	123	5.58	Leukemia	152	6.14	Brain & CNS	176	7.01	Brain & CNS	155	9.14	
Non-Hodgkin lymphoma	99	5.79	Brain & CNS	101	4.58	Brain & CNS	136	5.49	Leukemia	133	5.30	Leukemia	148	8.73	
Prostate	54	3.16	Non-Hodgkin lymphoma	88	3.99	Thyroid gland	105	4.24	Stomach	122	4.86	Urinary bladder	109	6.43	
Hodgkin lymphoma	53	3.10	Stomach	86	3.90	Prostate	94	3.80	Thyroid gland	115	4.58	Stomach	107	6.31	
Brain & CNS	51	2.98	Urinary bladder	78	3.54	Stomach	91	3.68	Non-Hodgkin lymphoma	100	3.98	Thyroid gland	94	5.55	
Stomach	51	2.98	Skin	71	3.22	Kidney	89	3.59	Unknown primary site	99	3.94	Non-Hodgkin lymphoma	91	5.37	
Ovary	50	2.92	Prostate	69	3.13	Non-Hodgkin lymphoma	86	3.47	Skin	88	3.50	Prostate	89	5.25	

Figure 1. Incidence rate per 100,000 people for the ten most prevalent types of cancer in Ninewa governorate, Iraq, during the study period (2017–2021). Among the top ten cancers, breast and lung cancers had the highest incidence rates of the total population of both genders (including both male and female) of Ninewa governorate
Рисунок 1. Уровень заболеваемости на 100 тыс. человек для десяти наиболее распространенных видов рака в Найнаве в течение периода исследования (2017–2021). Среди десяти основных видов рака, рак груди и легких имел самые высокие показатели заболеваемости среди всего населения обоих полов

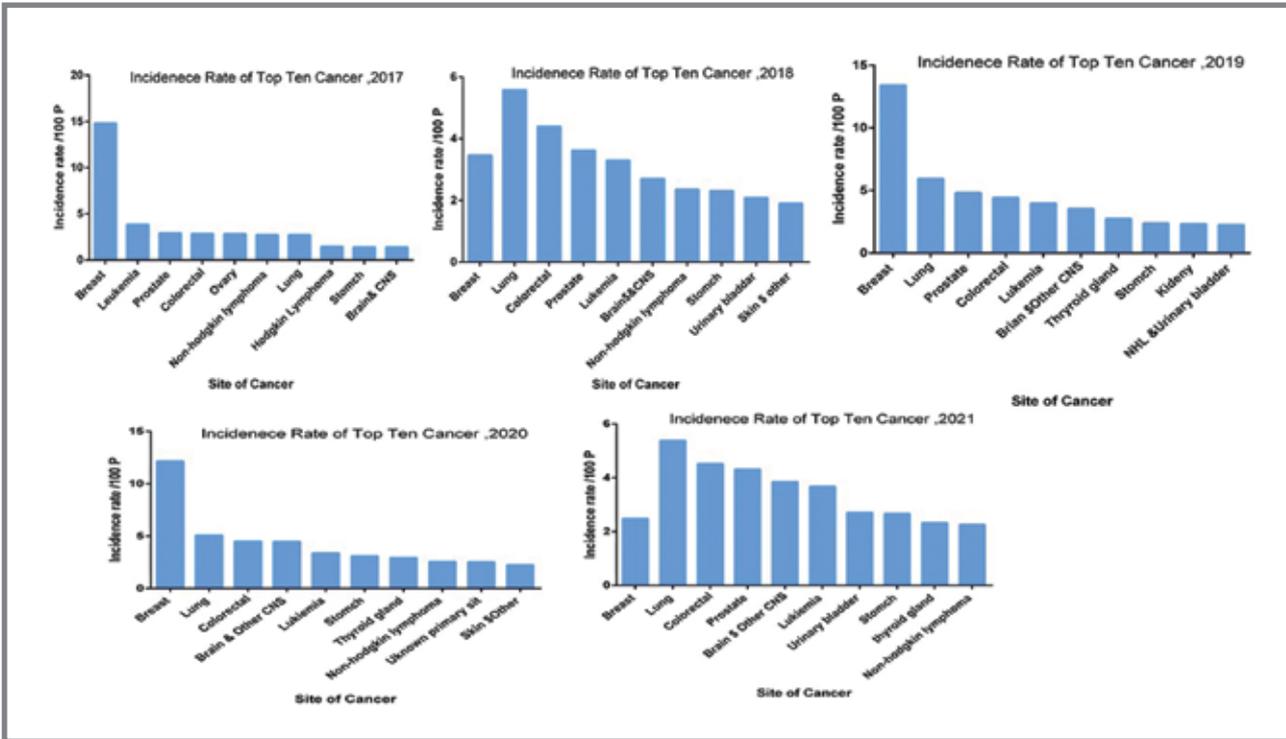
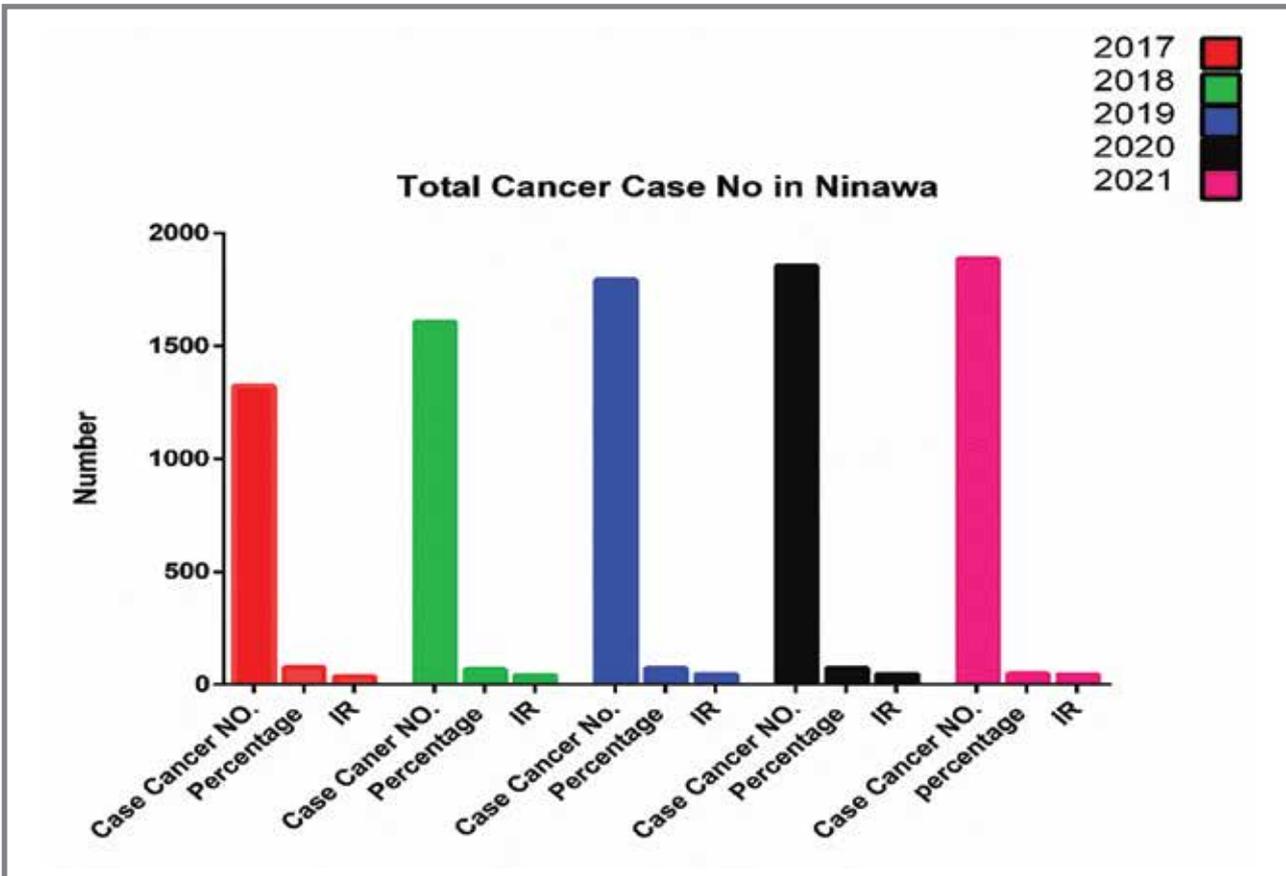


Figure 2. Total number of cancer cases, pattern, and incidence rate in Ninewa during the study period (2017–2021)
Рисунок 2. Общее количество случаев рака, динамика и уровень заболеваемости в Найнаве за исследуемый период (2017–2021)



Original Articles

cancer has a higher incidence rate for all cancer types in the entire population, the incidence rate of breast cancer decreased slightly between (2017 and 2021). The incidence rates of breast cancer as recorded at 14.81/100.000 in 2017, and 12.48/100.000 in 2021. Lung cancer was the second most common cancer after breast cancer, except in 2017, and leukemia was the most common type of cancer after breast cancer.

The number of patients and the percentage of the top ten cancers have increased recently in Ninewa. The annual trend in the incidence of various types of cancers from 2017 to 2021 in Ninewa was recorded, and the incidence rate increased between 2017 and 2021. The total of patients with cancer in 2021 was the highest compared with last year, reaching 1695 with at a rate of 100% (Figure 2). The incidence rate was 44.17, while the total of patients and percentage were lower than in other years, which reached 1325 and 100%, respectively. The incidence rate was 36.64 in 2017.

2. Number percentage, and incident rate of the top ten cancers in males, Ninewa.

The results estimated the number of cancer cases, percentages, and incidence rates in males in Ninewa from 2017 to 2021 (Table 2). The Data recorded the

most common cancers in males in Ninewa during (2017_2021). The most prevalent type of cancer was lung cancer, the incidence of which has drastically increased in recent years. Overall, 3126 cancer cases occurred in the period 2017 to 2021 in males, with 654 cases of lung cancer accounting for approximately 20% of all novel cancer cases. The number of patients with lung cancer reached 171 in 2021, with a percentage (of 21.4 %), while the number of cancer cases in males was 77, with a rate of 12.03% in 2017. As the second leading cause of cancer, it has fluctuated over time. In 2018, 2020, and 2021, colorectal cancer was recorded as the second most common type of cancer. In 2017, Leukemia was the second most common type of cancer, whereas urinary bladder was the second most common type of cancer in 2019. The remaining top ten cancers most prevalent in Ninewa were prostate, non-Hodgkin lymphoma, urinary bladder, stomach, Brain CNS, Hodgkin lymphoma, larynx, liver, and kidney cancer.

In addition, lung cancer is associated with a high crude incidence rate (Figure.3). The incidence rate of lung cancer elevated over the years, with highest rate of 8.59% in 2019, while it was 4.15% in 2017.

Table 2. The number of patients and incidence percentages of the top ten most prevalent cancers in males in Ninewa. Lung cancer was the most common cancer in Ninewa during the study period (2017–2021)

Таблица 2. Количество пациентов и процент заболеваемости десятью наиболее распространенными видами рака у мужчин в Найнаве. Рак легких был наиболее распространенным видом рака в Найнаве в течение периода исследования (2017–2021)

Years														
2017			2018			2019			2020			2021		
Tumor Site	No.	%	Tumor site	No.	%	Tumor site	No.	%	Tumor site	No.	%	Tumor Site	No.	%
Breast	538	31.44	Breast	502	22.77	Breast	513	20.72	Breast	478	19.0	Breast	503	29.68
Leukemia	130	7.6	Lung	208	9.43	Lung	228	9.21	Lung	199	7.93	Lung	217	12.80
Colorectal	103	6.02	Colorectal	164	7.44	Colorectal	170	6.87	Colorectal	177	7.05	Colorectal	182	10.74
Lung	99	5.79	Leukemia	123	5.58	Leukemia	152	6.14	Brain & CNS	176	7.01	Brain & CNS	155	9.14
Non-Hodgkin lymphoma	99	5.79	Brain & CNS	101	4.58	Brain & CNS	136	5.49	Leukemia	133	5.30	Leukemia	148	8.73
Prostate	54	3.16	Non-Hodgkin lymphoma	88	3.99	Thyroid gland	105	4.24	Stomach	122	4.86	Urinary bladder	109	6.43
Hodgkin lymphoma	53	3.10	Stomach	86	3.90	Prostate	94	3.80	Thyroid gland	115	4.58	Stomach	107	6.31
Brain & CNS	51	2.98	Urinary bladder	78	3.54	Stomach	91	3.68	Non-Hodgkin lymphoma	100	3.98	Thyroid gland	94	5.55
Stomach	51	2.98	Skin	71	3.22	Kidney	89	3.59	Unknown primary site	99	3.94	Non-Hodgkin lymphoma	91	5.37
Ovary	50	2.92	Prostate	69	3.13	Non-Hodgkin lymphoma	86	3.47	Skin	88	3.50	Prostate	89	5.25

Figure 3. Incidence rate (males) of the top ten most prevalent cancers per 100,000 males in Ninewa governorate, Iraq (2017–2021) shows that lung cancer was the most common type of cancer in males
Рисунок 3. Уровень заболеваемости (среди мужчин) десятью наиболее распространенными видами рака на 100 тыс. мужчин в мухафазе Найнава, (2017–2021 гг.) показывает, что рак легких является наиболее распространенным типом рака у мужчин

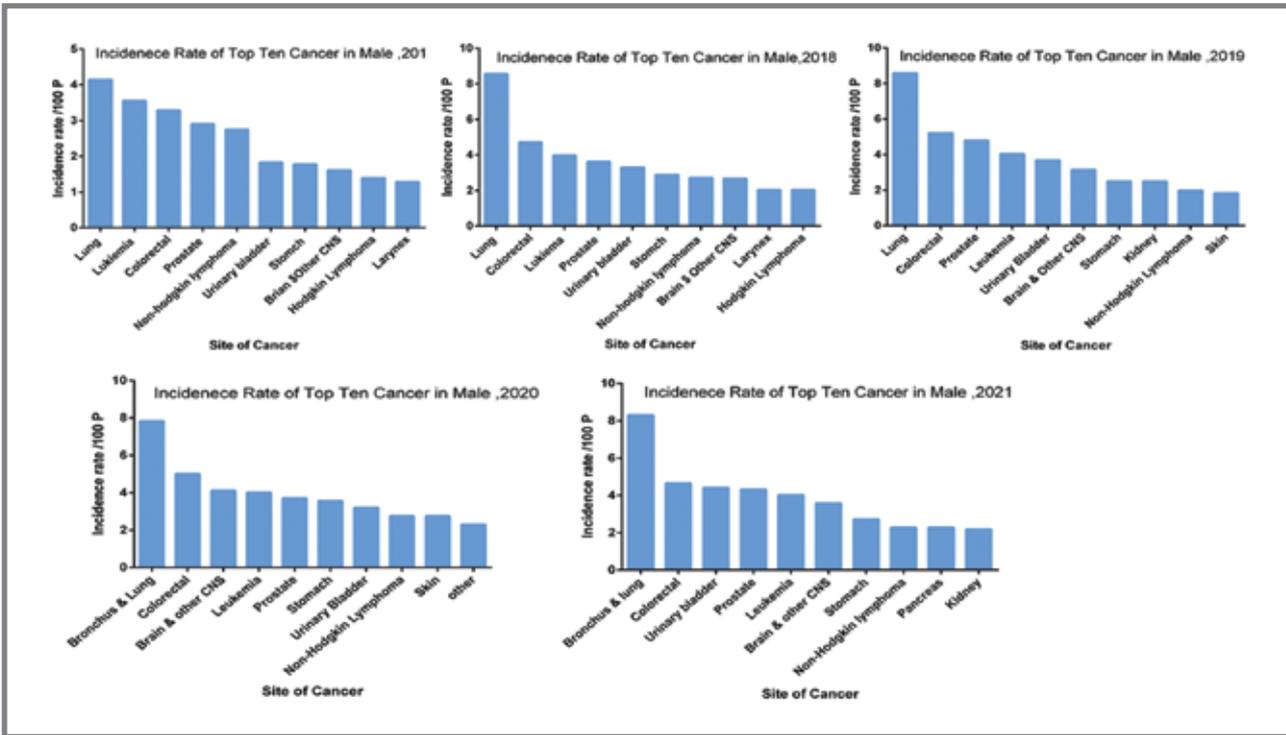
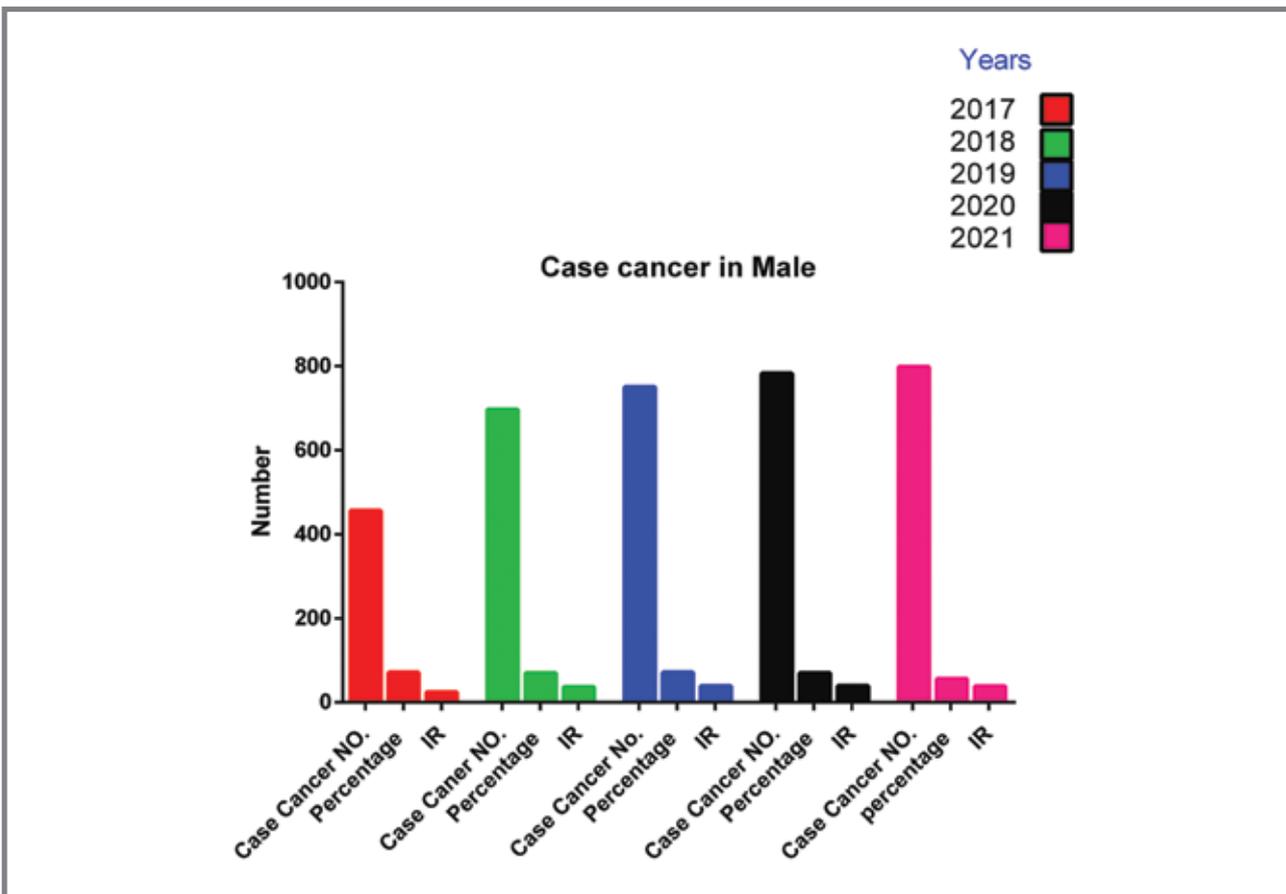


Figure 4. Total number of cancer cases, pattern, and incidence rate in males in Ninewa during the study period (2017–2021)
Рисунок 4. Общее количество случаев рака, динамика и уровень заболеваемости среди мужчин в Найнаве за исследуемый период (2017–2021 гг.)



Original Articles

The total number of patients and percentages increased over the years (Figure.4). The higher cancer cases, the percentage was 799 cases, with a percentage of 56.19% in 2021 compared with the year 2017, which had witnessed the lowest number of patients and percentage (456, 71.25), respectively. However, the incidence rate also increased in 2021 compared with that in 2017. This increased from 24.58 in 2017 to 38.80 in 2021.

3. Number, percentage, and the crude incidence in female rate, Ninewa

In females, various types of cancer have been diagnosed in the population of the Ninewa Governorate during the last five years (2017_2021) (Table 3). The data recorded the most common cancers in women during 2017_2021. The top ten cancers were in females: breast cancer, leukemia, ovarian, non-Hodgkin lymphoma, colorectal, thyroid gland, Hodgkin lymphoma, uterine cancer, unknown primary site, and lung cancers. Breast cancer cases in women are mostly diagnosed between 2017

and 2021. Of the 4983 cases of cancer in women the number of breast cancer cases was 2,491. Although breast cancer was the most common cancer in women, data have shown a marked decreased in the number of breast cancer patients during these years. There were 529(49.39%) cases of breast cancer which decreased to 496 cases 45.59%. In addition, the results showed that the most common secondary cancer in Ninewa varied according to the year; leukemia was the second highest cancer case and percentage in 2017; Colorectal Cancer occupied the second grade in 2018 and 2021; and thyroid gland cancer in 2019 and 2020.

Regarding the crude incidence in women, the data showed that breast cancer had the highest incidence rate among females in Ninewa. The highest incidence rate in females in Ninewa was for breast cancer, and the lowest was for lung, stomach, and Hodgkin lymphoma (2017_2018). The incidence rate of breast cancer was 29.67 women per 100,000 women in 2017 and it decreased to 25.16 women per 100,000 women in 2021 (Figure 5).

Table 3. Number of patients and incidence percentages of the top ten most prevalent cancers in females in Ninewa during the 5-year-study period (2017–2021). Breast and lung cancers were the most common types of cancers in Ninawa during 2017–2021

Таблица 3. Количество пациентов и процент заболеваемости десятью наиболее распространенными видами рака у женщин в Найнаве в течение 5-летнего периода исследования (2017–2021). Рак груди и легких были наиболее распространенными типами рака в Найнаве в 2017–2021 гг.

Years														
2017			2018			2019			2020			2021		
Tumor Site	No.	%												
Breast	529	49.39	Breast	492	40.73	Breast	503	35.42	Breast	471	33.96	Breast	496	45.59
Leukemia	64	5.98	Colorectal	74	6.13	Thyroid Gland	86	6.06	Thyroid Gland	97	6.99	Colorectal	86	7.90
Ovary	50	4.67	Thyroid Gland	54	4.47	Brian & CNS	74	5.21	Brian & CNS	94	6.78	Brian & CNS	81	7.44
Non-Hodgkin lymphoma	48	4.48	Brian & CNS	50	4.14	Leukemia	73	5.14	Uterus	81	5.84	Thyroid Gland	77	7.08
Colorectal	42	3.92	Ovary	47	3.89	Colorectal	68	4.79	Colorectal	77	5.55	Uterus	77	7.08
Thyroid gland	38	3.55	Leukemia	47	3.89	Bronchus & lung	60	4.23	Leukemia	53	3.82	Leukemia	65	5.97
Hodgkin lymphoma	27	2.52	lung	45	3.73	Non-Hodgkin lymphoma	47	3.31	Unknown primary site	53	3.82	Ovary	62	5.70
Uterus unspecified	26	2.43	Non-Hodgkin lymphoma	36	2.98	Ovary	46	3.24	Ovary	51	3.68	Stomach	51	4.69
Unknown primary site	23	2.15	Skin, other	34	2.81	Uterus unspecified	44	3.10	Stomach	51	3.68	Unknown primary site	47	4.32
Lung	22	2.05	Stomach	31	2.57	Stomach	42	2.96	Non-Hodgkin lymphoma	45	3.24	Lung	46	4.23

Figure 5. Incidence rate (females) of the top ten most prevalent cancers per 100,000 females in Ninewa Governorate, Iraq (2017–2021) shows that breast cancer was the most common type of cancer in females
Рисунок 5. Уровень заболеваемости (среди женщин) десятью наиболее распространенными видами рака на 100 тыс. женщин в мухафазе Найнава (2017–2021 гг.) показывает, что рак молочной железы является наиболее распространенным типом рака у женщин

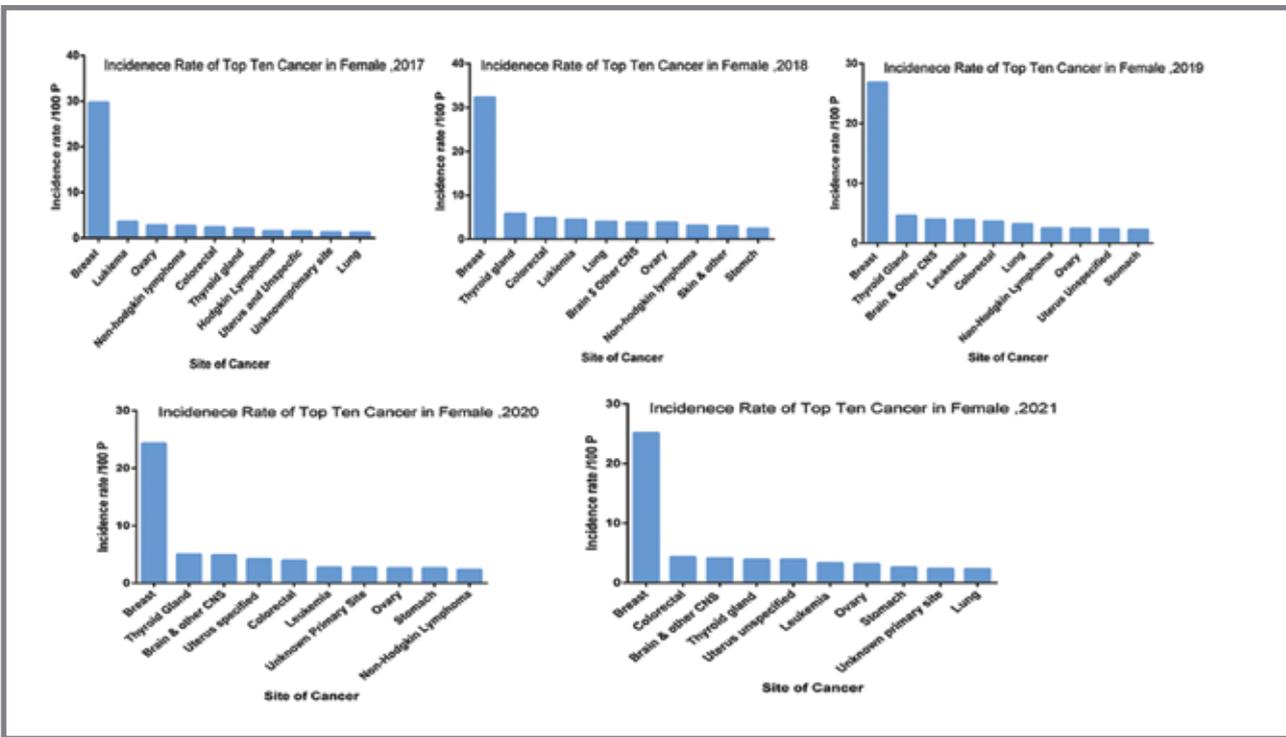
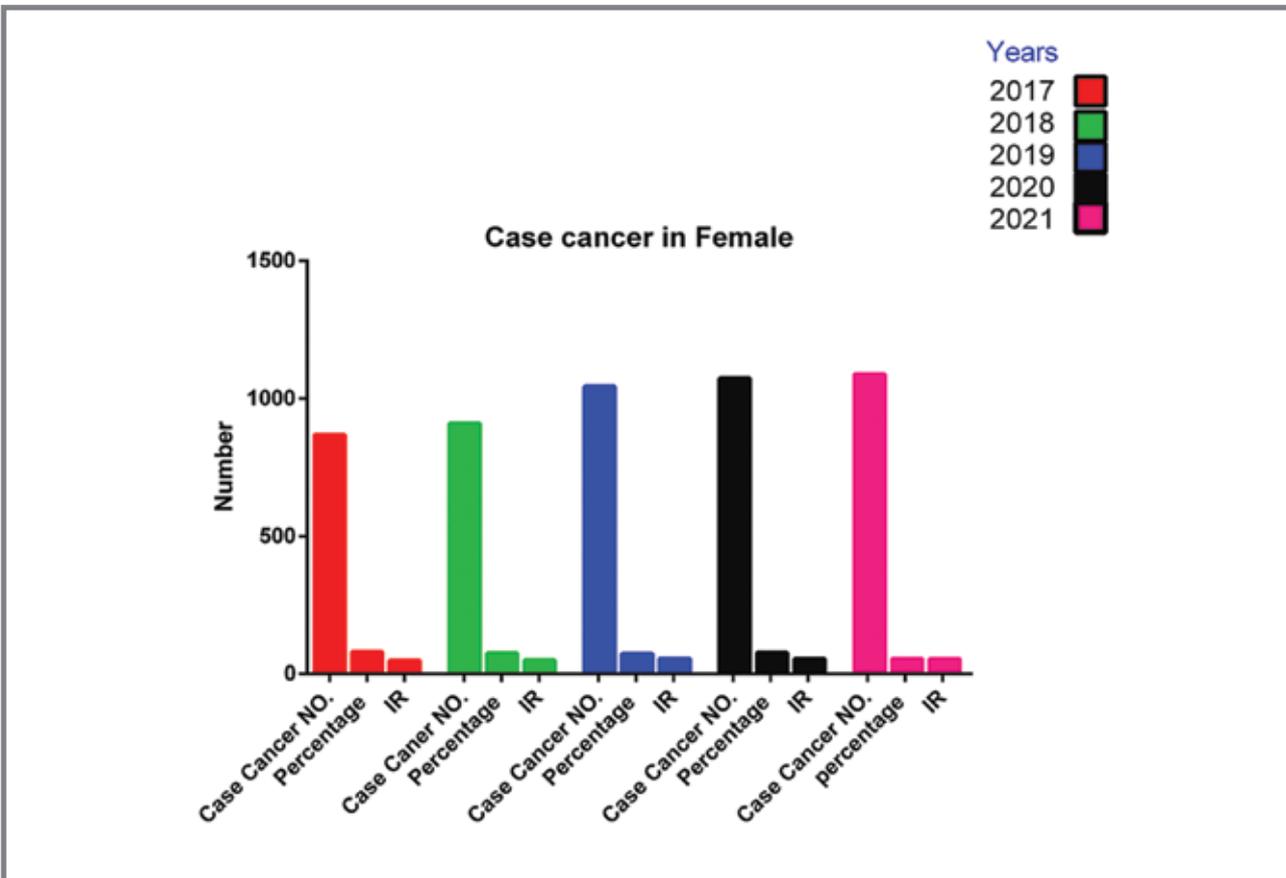


Figure 6. Total number of cancer cases, pattern, and incidence rate in females in Ninewa during the study period (2017–2021)
Рисунок 6. Общее количество случаев рака, динамика и уровень заболеваемости среди женщин в Найнаве за исследуемый период (2017–2021 гг.)



Original Articles

The results showed a dramatic increase in the total number of patients and the percentage of females with the top ten cancers in Ninewa during (2017_2018) (Figure 6). The total number of cancer cases and percentage in women elevated from 869 cases with a percentage of 81.14% in 2017 to 1088 cases and a percentage of 100% in 2021. The crude incidence rate per 100,000 people increased from 2017 to 2021. The highest crude incidence rate of all cancers was 67.53 in females in 2018; and the lowest crude incidence rate was 47.64 in 2017. There was a slight decrease in the crude incident rate compared with 2018, reaching 55.67,55.47,55.2 in 2019,2020,2021, respectively.

4. Number and percentage of the top ten cancers in children in Ninewa

In children younger 15 years of age, the results showed the distribution of the top ten Cancers in Ninewa during 2017_2021 (Table 4). The number of cancer cases and their rates elevated from 2017 to 2021. The most significant increase in the number of cancer cases was 154, with a rate of 99.93 in 2019. The data found that leukemia is the most common childhood cancer in Ninewa, Iraq. The total number of children with leukemia reached 228 out of 663 overall cancers in childhood over five years (2017_2021). The most significant number of patients was 49 in 2019 and 2021, with rates of 31.81 and 32.66, respectively.

In comparison, the second most prominent type of cancer in children is brain and Central nervous system (CNS) tumors, which reached a rate of 19.67 and 17.33 in 2020 and 2021, respectively. The third most common type of lymphoma was Non-Hodgkin Lymphoma. Less than 5% of the cancers was unspecified sites where cancer cells have spread in the body, but the place where the primary cancer began is unknown.

5. Number, percentage, and the crude mortality rate in the population of the top ten cancers in Ninewa

The results showed the top ten most common cancers that led to death in Ninewa, Iraq, during 2017_2021 (Table 5). The data found that bronchial and lung cancer were the most common types of cancer that caused death in patients of both sex males and females; lung cancer deaths accounted for approximately 18.44% (503,700) out of 2505 for all cancer deaths. The death and mortality rates of lung cancer in 2019 reached 141 (22.1%), with a mortality rate of 3.6 per 100,000.

The second leading death during 2017_2021 was breast cancer, with a higher rate of 106% and mortality rate of 2.6 in 2021, while the lowest was non-Hodgkin's lymphoma, which has witnessed an increase in cancer cases and mortality rate with time and the most frequent number of deaths thirty-one with rate 4.5% and mortality rate 0.8% in 2021. The total mortality for the top ten cancers in Ninewa was 2505 cases across all ages and gender during 2017_2021. The results showed that the number, percentage,

Table 4. Patient numbers and percentages of the top ten cancers in children (0–14 years) in Ninewa Governorate during the 5-year study period (2017–2021). Leukemia was the most prevalent

Таблица 4. Количество пациентов и процентное соотношение десяти основных видов рака у детей (0–14 лет) в мухафазе Найнава за 5-летний период исследования (2017–2021). Наиболее распространенной была лейкемия

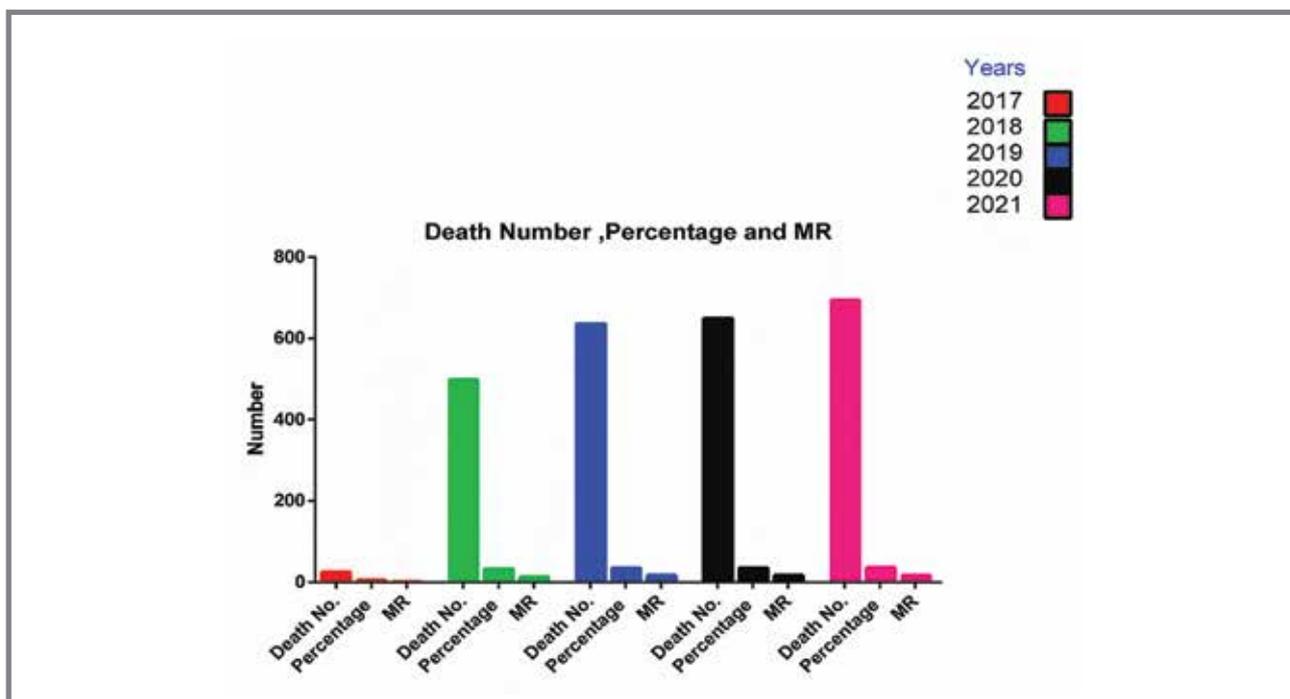
Types of cancer	2017		2018		2019		2020		2021	
	Patients Number	%								
Leukemia	43.0	43.4	46.0	38.65	49.0	31.81	41.0	33.60	49.0	32.66
Brain & other CNS	11.0	11.11	15.0	12.60	26.0	16.88	24.0	19.67	26.0	17.33
Non-Hodgkin Lymphoma	11.0	11.11	15.0	12.60	17.0	11.03	14.0	11.47	17.0	11.33
Hodgkin Lymphoma	9.0	9.09	13.0	10.92	16.0	10.38	4.0	3.27	13.0	8.66
Kidney	6.0	6.06	5.0	4.20	18.0	11.68	7.0	5.73	8.0	5.33
Bones, Cartilage & limbs	7.0	7.07	14.0	11.76	5.0	3.25	8.0	6.55	10.0	6.66
Eye & Adnexa	1.0	1.01	3.0	2.52	5.0	3.25	2.0	1.63	6.0	4.00
Other Connective \ Soft tissues	3.0	3.03	4.0	3.36	9.0	5.84	7.0	5.73	7.0	4.66
Adrenal Gland	8.0	8.08	4.0	3.36	8.0	5.19	11.0	9.01	10.0	6.66
Unspecified Site	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.65	4.0	3.27	4.0	2.66

Table 5. The number and percentages of deaths, and mortality rates (in both genders) of the top ten cancers in Ninewa Governorate during the 5-year-study period 2017–2021. Bronchial and lung cancers were the leading cancers
Таблица 5. Количество и процент смертей, а также показатели смертности (среди обоих полов) десяти основных видов рака в мухафазе Найнава за 5-летний период исследования (2017–2021 гг.). Рак бронхов и легких были ведущими видами рака

Tumor site	2017			2018			2019			2020			2021		
	Death No.	%	MR												
Bronchus & Lung	3.0	11.5	0.4	101	20.2	2.7	141	22.1	3.6	131	20.1	3.3	127	18.3	3.2
Breast	4.0	15.3	0.1	73	14.6	1.9	95	14.9	2.4	99	15.2	2.5	106	15.3	2.6
Leukemia	9.0	34.6	0.2	58	11.6	1.5	67	10.5	1.7	72	11.0	1.8	69	10.0	1.7
Brain	4.0	15.3	0.1	60	12.0	1.6	69	10.8	1.8	87	13.4	2.2	90	13.0	2.2
Colorectal	0.0	0.0	0.0	53	10.6	1.4	61	9.5	1.5	46	9.8	1.6	77	11.0	2.0
Liver	0.0	0.0	0.0	50	10.0	1.3	56	8.8	1.4	56	8.6	1.4	47	6.8	1.2
Stomach	0.0	0.0	0.0	49	9.8	1.3	64	10.1	1.6	44	6.7	1.1	70	10.1	1.5
Pancreas	3.0	11.5	0.4	25	5.6	0.6	39	6.13	1.0	53	8.1	1.3	60	8.6	1.7
Urinary Bladder	1.0	3.8	0.0	23	4.6	0.6	15	2.3	0.3	14	2.1	0.3	17	2.4	0.4
Non- Hodgkin Lymphoma	2.0	7.6	0.0	8	1.6	0.2	29	4.6	0.7	29	4.4	0.7	31	4.5	0.8

Figure 7. Distribution of the total mortalities, percentage, and crude mortality rate of the top ten cancers in the Ninewa Governate from 2017 to 2021. In addition, it illustrates that the highest number of deaths, percentage of deaths, and mortality rate for the top ten cancers were occurred in 2021 compared with other years

Рисунок 7. Распределение общего числа смертей, процентного соотношения и общего коэффициента смертности от десяти основных видов рака в мухафазе Найнава с 2017 по 2021 год. Кроме того, он иллюстрирует, что наибольшее число смертей, процентное соотношение смертей и коэффициент смертности от десяти основных видов рака были зарегистрированы в 2021 году по сравнению с другими годами



and mortality rate of the major cancer types in both sexes (male and female) in Ninewa, Iraq, gradually increased during 2017–2021 (Figure 7). The data showed that the highest number of patients, percentage, and crude mortality rate in 2021 were 694 and a rate of 36.77 with a crude incidence of 17.22. In

contrast, the lowest cancer cases and mortality rate were 26,1.72, respectively, in 2017.

6. Total number of populations, cancer number, and death

Table -6- demonstrates that the population increased in Ninewa Governorate, Iraq, from 2017 to

Original Articles

Table 6. Total population, number of cancer cases and mortality for the top ten cancers in Mosul during (2017 –2021). The number of cancer cases and cancer-related deaths has increased with progressing year

Таблица 6. Общая численность населения, количество случаев рака и смертность от десяти основных видов рака в Мосуле в 2017–2021 гг.. Количество случаев рака и смертей, связанных с раком, увеличивалось с каждым годом

Total number			
Years	Population	Case cancer	Death
2017	3,633,648	1325	26.0
2018	3,729,998	2205	500
2019	3,828,197	2476	636
2020	3,926,931	2511	649
2021	4,030,006	2536	694

2021. This increase was significantly associated with an increased number of cancer cases in Ninewa. The highest population and number of cancer cases were in 2021, reaching 4,030,006 and number 2536, while the lowest population was 3,633,648 in 2017 with number of patients 1325. In addition, the total number of deaths was estimated, and there was a significant increase in mortality with an increase in population in Ninewa between 2017 and 2021 reaching 694 deaths in 2021.

Discussion

Cancer is one of the most life-threatening diseases affecting numerous people worldwide, including those in Iraq (Fuliful et al., 2021). The mortality rate of cancer has surpassed that of individuals infected with tuberculosis, malaria, and HIV/AIDS together (Prager et al., 2018). Cancer deaths in low- and middle-income countries are nearly 75% higher compared to those in high-income countries (Pramesh et al., 2022). The main reason for the increasing incidence of cancer in these countries is the rapidly changing environment and increased exposure to diverse carcinogenic factors (Farmer et al., 2010). Additionally, especially in Iraq, other factors could be attributed to the spike in cancer cases related mainly to wars and political instability since 1980, which has destroyed the healthcare infrastructure and the health sector (Fathi et al., 2013). A critical component of cancer epidemiology is the sex distribution of cancer incidence. The incidence of cancer in men is higher in Western and developed nations (Siegel et al., 2012; Wang et al., 2014). In contrast, cancer cases are higher in females in the Middle Eastern countries. This study agrees with previous investigations that focused on various regions of Iraq and the majority of the Arab Gulf regions, including The United Arab Emirates and Kuwait (Alwan and Kerr D, 2018). Sex hormones, estrogen and androgen, may positively affect the initiation and development of different types of cancers. These hormones are present in females and promote the expression of B-cell lymphoma-extra-large (Bcl-XL), an oncogenic protein (Kim et al., 2018). Additionally, estrogen and progesterone receptors in

breast cancer play vital roles in stimulating cancer cell growth (Yue et al., 2019).

In this study, our results showed that breast cancer was the most frequent cancer type among cancers affecting both males and females, as well as in adult females. Our findings are comparable with those of Iraq's population-based cancer registries managed by the National Cancer Registry, which identified breast cancer as the most prevalent type of cancer among the top 10 cancers. Iraqi governorates by a percentage of 20% in the period between 2017 and 2021 (Iraqi Cancer Registry, 2017_2021). Other similar reports from different parts of Iraq have observed that breast cancer has the highest prevalence in Iraq (Al-Alwan, 2022). Also, the incidence of breast cancer is reported to be the highest among females in Arab countries (Al-Shamsi et al., 2022). Growing industrialization, changing lifestyles, and postponement and lowering of birth rates have all contributed to the rapid rise in the incidence of breast cancer in females (Habib et al., 2016). Many other factors may contribute to the increase in breast cancer in Arabic countries, including, but not limited to, DM, obesity, hormonal therapy, early menarche, late menopause, socioeconomic status, and decreased breastfeeding (Hamadeh et al., 2017; Safiri et al., 2022). Two studies conducted in 2018 by Mir et al. and Al Balawi et al. found that mutations in BRCA1-3 and vascular epithelial growth factor (VEGF) are strongly associated with breast cancer. In the same year, Alhuquail and colleagues reported that BRCA1 and BRCA2 were significantly associated with the development of breast and ovarian cancers (Alhuquail et al., 2018). Oral contraceptives, familial history of breast cancer, and low vitamin D levels are found in cases with breast cancer (Abulkhair et al., 2015; Ifediora et al., 2019).

On the other hand, the current study found that the top ten cancer were in the bronchi & lungs in males during 2017 -2021. This finding consistent with another study that found that lung cancer was the most prevalent tumor in men in Ninewa, Iraq, but in different periods between 2000_2010 (Al-Hashimi et al., 2014). Another study was performed In 2021, Husain and Lafta who also observed that lung cancer is

the most common cancer diagnosed worldwide. The same study also reported that lung cancer incidence rates increased significantly in Iraq governorates from 4.08/100,000 in 2000 to 5.60/100,000 ($p = 0.038$) in 2016, affecting males more than females (Hussain & Lafta, 2013). Other studies reported that Cancer of the lung is the most common cancer diagnosed in males in India, wherein it accounts for 10% of all cancers (Noronha et al., 2016). Tobacco smoking is a major risk factor for the development of most lung cancers, including squamous cell carcinoma, small-cell carcinoma, adenocarcinoma, and large-cell carcinoma (Ignatius et al., 2012). Iraq is one of a country that consumes large amounts of tobacco. Thus, the incidence of lung cancer in Iraq is high (Ibrahim et al., 2018). In addition, indoor pollution, dust, petroleum exposure, alcohol consumption, hormone use, HIV infection, religion, geography, race, and waste from wars, such as uranium in Iraq might be other essential risk factors implicated in the increasing incidence of lung cancer among the Iraqi population (Fuliful et al., 2018; Manjunath et al., 2022). However, non-smokers can have lung cancer; there are several genetic mutations in genes such as (EGFR, BRAF, MET, and ERBB2 [HER2]) and four fusions or rearrangements (ALK, ROS1, RET, and NTRK), which are associated with lung cancer patients (Singh et al., 2021).

Our results showed that the top ten childhood cancers in Ninewa were leukemia, brain tumor, non-Hodgkin leukemia, Hodgkin's disease, kidney, bone and cartilages, adrenal gland, eye and adnexa, other connective and soft tissues. Leukemia was the most frequent pediatric cancer and represented 47% of pediatric cancers in Mosul. This percentage is almost the same as a study conducted in Basra City in the south of Iraq by Abood and his colleagues in 2020, which reported that leukemia was 39%, while Karbala City was 41%, a city in the southwest of Iraq (Mjali et al., 2019). The leukemia incidence rate in Baghdad, Iraq's capital city, was significantly elevated, approximately 72.5% (Mohammed et al., 2009). The Leukemia incidence rate in this study was higher than that in developed countries, including though not limited to the USA, 20%, and France, 30% (Alkhayatt et

al., 2021; Saeed, 2009). The remarkable increase in leukemia cases among children in Ninewa remains unclear. However, this may be due to several environmental risk factors, including radiation, chemical exposure, air pollution, explosion sounds, and anxiety during war. All these factors may have produced acquired mutations in fetuses that may play a crucial role in the increase in cancer cells (Alkhayatt et al., 2021). Other studies have suggested that the lifestyle of women, smoking tobacco, and consuming large amounts of liquor during gestation, might cause leukemia in their children. Some of these acquired mutations may have occurred in early stages before birth. Additionally, Hereditary mutations inherited from the parents increase the offspring's risk of cancer (American Cancer Society, 2020). In both low-income and middle-income countries, lung cancer is the leading cause of mortality in males. The major reason for the higher mortality rate in lung cancer is its intrinsic resistance to chemotherapy. The highest rate of mortality in lung cancer in Ninewa was 141 people, with 22.1% in 2019 compared with that in other years, as lung cancer patients had a higher mortality rate during COVID-19 infection compared with non-lung Cancer COVID-19 patients (Mojsak et al., 2023). The COVID-19 pandemic had a negative impact on lung cancer patients, according to the study, which indicated that 38% fewer novel cases of lung cancer were diagnosed during COVID-19 (Mojsak et al., 2023; Reyes et al., 2021). COVID-19 may have caused severe immunosuppression, changing the tumor microenvironment, promoting cancer cell proliferation, and awakening dormant cancer cells from quiescence (Aramini et al., 2022).

Conclusion

Overall, the incidence of cancer continues to increase in Ninewa, Iraq. Using reliable data sources, this study demonstrated that breast cancer was the most common type of cancer in females, while lung cancer had the highest number of male patients over five years (2017_2021). These novel estimates will help in planning cancer prevention and control activities through early detection, risk reduction, and management interventions.

References

1. Akinde OR, Phillips A A, Oguntunde, OA, and Afolayan OM (2015). Cancer mortality pattern in lagos university teaching hospital, lagos, Nigeria. *Journal of cancer epidemiology*, 2015, 842032. <https://doi.org/10.1155/2015/842032>
2. Akinyemiju, T (2018). Epigenetic Biomarkers in Cancer Epidemiology, Editor(s): Sabita Saldanha, In *Translational Epigenetics, Epigenetic Mechanisms in Cancer*, Academic Press, Volume 3, Pages 223-241,
3. Ala'din A. 2nd edition. Baghdad: Ministry of Health; 2004. Dec, MD, FRCP, FFFH. Health in Iraq, the Current situation, our vision for the future and areas of work.
4. Al-Hashimi MM, Wang X.(2013). Comparing the cancer in Ninewa during three periods (1980-1990, 1991-2000, 2001-2010) using Poisson regression. *J Res Med Sci*. 18(12):1026-39. PMID: 24523792; PMCID: PMC3908522.
5. Alkhayatt, TN, Ali, ZA and Younis AH, (2021). The prevalence and pattern of leukemia among children in Mosul, Iraq. *Teikyoo medical journal* 44, (06), 4653-4657.
6. Ervik M, Lam F, Ferlay J, et al.(2018). *Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210
8. Hussain AM, Lafta RK.(2021). *Cancer Trends in Iraq 2000-2016*. *Oman Med J*. 36(1):e219. doi: 10.5001/omj.2021.18. PMID: 33552559; PMCID: PMC7847549.
9. International Organization for Migration (2019). *Rural areas in Ninewa, International Zone, Baghdad/Iraq*
10. M-Amen K, Abdullah OS, Amin AMS, et al.(2022). *Cancer Incidence in the Kurdistan Region of Iraq: Results of a Seven-Year Cancer Registration in Erbil and Duhok Governorates*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(2):601-615. Published 2022 Feb 1. doi:10.31557/APJCP.2022.23.2.601
11. Mattiuzzi C, Lippi G.(2019). *Current Cancer Epidemiology*. *J Epidemiol Glob Health*. 9(4):217-222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001. PMID: 31854162; PMCID: PMC7310786.
12. Oliveria SA, Christos PJ, Berwick M.(1997). *The role of epidemiology in cancer prevention*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 216(2):142-50. doi: 10.3181/00379727-216-44164. PMID: 9349683.

13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.(2020). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
14. WHO IARC.(2018). Estimated Cancer Incidence, Mortality and prevalence worldwide in 2012.fact sheet. Population fact sheet. 2018
15. Abulkhair O, Saadeddin A, Makram O, Gasmelseed A, Pasha T, Shehata H, Fakhoury HM.(2016). Vitamin D levels and breast cancer characteristics: Findings in patients from Saudi Arabia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 164:106-109. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.11.003. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26554935.
16. Al Balawi IA, Mir R, Abu-Duhier FM.(2018). Potential impact of vascular endothelial growth factor gene variation (–2578C>A) on breast cancer susceptibility in Saudi Arabia: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 19:1135–1143.
17. Alhuqail AJ, Alzahrani A, Almubarak H, et al. (2018).High prevalence of deleterious BRCA 1 and BRCA 2 germline mutations in arab breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2018
18. Alqahtani WS, Almuftareh NA, Domiaty DM, et al.(2020). Epidemiology of cancer in Saudi Arabia thru 2010-2019: a systematic review with constrained meta-analysis. *AIMS Public Health.* 7(3):679-696. Published 2020 Sep 11. doi:10.3934/publichealth.2020053
19. Alwan N, Kerr D.(2018). Cancer control in war-torn Iraq. *Lancet Oncol.* 19:291–2. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30135-9.
20. American cancer society (2020). Childhood Leukemia Causes, Risk Factors, and Prevention. *Cancer.org. USA* . <https://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/about/new-research.html>
21. Cancer research UK (2023). Risks and causes of lung cancer. England and Wales
22. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, Shulman LN, Alleyne G, Armstrong L, et al.(2010). Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: A call to action. *Lancet.* 376:1186–93. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61152-X.
23. Fathi RA, Matti LY, Al-Salih HS, (2013).Godbold D. Environmental pollution by depleted uranium in Iraq with special reference to Mosul and possible effects on cancer and birth defect rates. *Med Confl Surviv* 29(1):7-25 . 10.1080/13623699.2013.765173
24. Fulful FK, Ali RHA, and Ali,KHA (2021). A Statistical Analysis on the Incidence Rate of Lung Cancer in Karbala-Iraq during 2012–19, *International Journal of Medical Research & Health Sciences,* 10(3): 40-52
25. Habib SO, Hameed AL, Ajeel AN, Al-Hawaz MH, Al-Faddagh ZA, Nasr NG, et al. (2016).Epidemiology of breast cancer among females in Basrah. *Asian Pac J Cancer Prev.* 17:191–5. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.s3.191.
26. Hamadeh RR, Borgan SM, Sibai AM.(2017). Cancer research in the Arab world: A review of publications from seven countries between 2000–2013. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 17:e147–54. doi: 10.18295/squmj.2016.17.02.003
27. Hussain AM, Lafta RK.(2021). Cancer Trends in Iraq 2000-2016. *Oman Med J.* 36(1):e219. Published 2021 Jan 31. doi:10.5001/omj.2021.18
28. Ibrahim BA, Al-Humaish S and Al-Obaide MAI (2018). Tobacco Smoking, Lung Cancer, and Therapy in Iraq: Current Perspective. *Front. Public Health* 6:311. doi: 10.3389/fpubh.2018.00311
29. Ifediora CO.(2019). Re-thinking breast and cervical cancer preventive campaigns in developing countries: the case for interventions at high schools. *BMC Public Health.* 3;19(1):503. doi: 10.1186/s12889-019-6890-2. PMID: 31053073;PMCID: PMC6500011.
30. Kim, H. I., Lim, H., & Moon, A. (2018). Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomolecules & therapeutics,* 26(4), 335–342.
31. Mir R, Javid J, Al Balawi A, et al.(2018). A germline mutation in BRCA1 3'UTR variant predicts susceptibility to breast cancer in a Saudi Arabian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 19:859–866.
32. Mojsak D, Dębczyński M, Kuklińska B, et al.(2023). Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 20(2):1583. Published 2023 Jan 15. doi:10.3390/ijerph20021583
33. Noronha V, Pinninti R, Patil VM, Joshi A, Prabhaskar K.(2016). Lung cancer in the Indian subcontinent. *South Asian J Cancer.* 5(3):95-103. doi:10.4103/2278-330X.187571
34. Prager GW, Braga S, Bystrycky B, Qvortrup C, Crisciello C, Esin E, et al.(2018). Global cancer control: Responding to the growing burden, rising costs and inequalities in access. *ESMO Open.* 3:e000285. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000285.
35. Pramesh, C.S., Badwe, R.A., Bhoo-Pathy, N. et al.(2022).Priorities for cancer research in low- and middle-income countries: a global perspective. *Nat Med* 28, 649–657. doi: 10.1038/s41591-022-01738-x.
37. Rahman S, Zayed H. (2018).Breast cancer in the GCC countries: A focus on BRCA1/2 and non-BRCA1/2 genes. *Gene.* 20;668:73-76. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.045. Epub 2018 May 17. PMID: 29777908.
38. Reyes R., López-Castro R., Auclín E., García T., Chourio M.J., Rodríguez A., López L., Laguna J.C., Lucena C., Molins L., et al(2021).. MA03.08 Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2021;16:S141.
39. Saeed, S. M.,(2009). Epstein-Barr virus in Hodgkin's lymphoma-immunohistochemical case series study. *Annals of the College of Medicine, Mosul,* 2009. 35(2): p. 93-103.
40. Safiri, S., Noori, M., Nejadghaderi, S. et al. Burden of female breast cancer in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *Arch Public Health* 80, 168 (2022).
41. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10–29. doi: 10.3322/caac.20138.
42. Wang Y, Freemantle N, Nazareth I, Hunt K. Gender differences in survival and the use of primary care prior to diagnosis of three cancers: An analysis of routinely collected UK general practice data. *PLoS One.* 2014;9:e101562. doi: 10.1371/journal.pone.0101562.
43. Yue W, Wang JP, Li Y, et al. Effects of estrogen on breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms. *Int J Cancer.* 2010;127(8):1748-1757. doi:10.1002/ijc.25207

Об авторах

- **Фирас Хамид Хатайер** – кафедра биологии ниверситет Мосула, г. Мосул, Ирак. firmas.khathayer@uomosul.edu.iq, +9647718629224.
- **Мохаммед Хусейн Микаэль** – кафедра биологии ниверситет Мосула, г. Мосул, Ирак. mohsbio@uomosul.edu.iq, +9647730073775.
- **Сабах Зьяра Кадхим** – отделение неотложной помощи, Университет штата Оклахома, Стиллвотер, Оклахома, США. DrSabah2115@yahoo.com, +18037438357.

Поступила: 21.05.2024. Принята к печати: 25.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Firas Hameed Khathayer** – Department of Biology/College of Sciences/University of Mosul/ Mosul-IRAQ. firmas.khathayer@uomosul.edu.iq, +9647718629224.
- **Mohammed Hussein Mikael** – Department of Biology/College of Sciences/University of Mosul/ Mosul-IRAQ. mohsbio@uomosul.edu.iq, +9647730073775.
- **Sabah Zyara Kadhim** – Department of Emergency Locum Veterinarian, Veterinary Medical Teaching Hospital, CVM- Oklahoma State University, Stillwater, Oklahoma, USA. DrSabah2115@yahoo.com, +18037438357.

Received: 21.05.2024. Accepted: 25.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-47-53>

Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований дыхательной системы в когорте лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию

Л. Д. Микрюкова*

ФГБУН Уральский научно-практический Центр радиационной медицины ФМБА России, г. Челябинск, Россия

Резюме

Актуальность. Заболевания дыхательной системы являются лидирующими в структуре онкопатологии у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в диапазоне малых доз. **Цель.** Охарактеризовать злокачественные новообразования дыхательной системы в Уральской когорте аварийно-облученного населения за длительный период наблюдения (71 год). **Материалы и методы.** Уральская когорта аварийно-облученного населения (УКАОН), пострадавшего в результате аварий на производственном объединении «Маяк», состоит из 62 592 человек. За 71-летний период наблюдения выявлено 1023 случая смерти от злокачественных новообразований дыхательной системы. Общее количество человеко-лет под риском 1 964 136. В исследовании использовался описательно-аналитический эпидемиологический метод. **Результаты.** Случаи смерти от злокачественных новообразований дыхательной системы в Уральской когорте аварийно-облученного населения зарегистрированы у 898 мужчин и 125 женщин. Смертность от злокачественных новообразований дыхательной системы у мужчин достоверно выше по сравнению с женщинами. Выявлена зависимость роста смертности от возраста начала облучения и его увеличения. Смертность выше в русской этнической группе населения по сравнению с этнической группой татар и башкир за все периоды наблюдения, кроме периода с 2016 г. по 2020 г. Показатели смертности от онкологических заболеваний дыхательных путей достоверно больше у курящих. **Заключение.** Изучение онкологической патологии дыхательных путей у облученных представляет, несомненно, научный и практический интерес. Результаты могут служить основанием для разработки и совершенствования программ профилактической помощи пострадавшему населению.

Ключевые слова: злокачественные новообразования дыхательной системы, ПО «Маяк», облученное население, смертность
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Микрюкова Л. Д. Эпидемиологические исследования злокачественных новообразований дыхательной системы в когорте лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):47-53. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-47-53>

Epidemiological Studies of the Respiratory System in a Cohort of People Exposed to Chronic Radiation Exposure

LD Mikryukova**

Urals Research Center for Radiation Medicine FMBA of Russia, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Diseases of the respiratory system are leading in the structure of oncopathology in persons exposed to chronic radiation exposure in the low dose range. The objective of the work is characterize malignant neoplasms of the respiratory system in the Southern Urals Population Exposed to Radiation cohort over a long period of observation (71 years). **Materials and methods.** The South Urals Population Exposed to Radiation (SUPER) Cohort by accidents at the Mayak Production Association consists of 62 592 persons. We have detected 1023 cases of death from malignant neoplasms of respiratory system during the 71-year follow-up period. The total number of person-years at risk was 1 964 136. The study used a descriptive and analytical epidemiological method.

Results. Deaths from malignant neoplasms of the respiratory system in the Southern Urals Population Exposed to Radiation cohort of the accidentally exposed population were registered in 898 men and 125 women. Mortality from respiratory cancer is significantly higher in men compared to women. The dependence of mortality growth on the age of initiation of exposure and its increase was revealed. Mortality is higher in the Russian ethnic group of the population compared with the ethnic group of Tatars and Bashkirs for all periods of observation, except for the period from 2016 to 2020. An increase in mortality from neoplasms of the respiratory system was revealed with an increase in the age reached and the age of initiation of exposure. The risk of mortality from of

* Для переписки: Микрюкова Людмила Дмитриевна, к. м. н., ст. научн. сотр. эпидемиологической лаборатории ФГБУН Уральский научно-практический Центр радиационной медицины ФМБА России, 454141, Челябинск, ул. Воровского, 68а. +7 (904) 305-08-63, mikludm@mail.ru. ©Микрюкова Л. Д.

** For correspondence: Mikryukova Lyudmila D., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Epidemiological Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine FMBA of Russia, 68A Vorovsky street, Chelyabinsk, 454141, Russia. +7 (904) 305-08-63, mikludm@mail.ru. ©Mikryukova LD.

respiratory cancer is significantly higher in smokers. **Conclusions.** The study of oncopathology of respiratory tract in exposed people is undoubtedly of scientific and practical interest. The results can serve as a basis for development and improvement of preventive care programs for the affected population.

Key words: malignant neoplasms of respiratory system, Mayak PA, exposed population, mortality rates

Для цитирования: Микрюкова Л. Д. Эпидемиологические исследования злокачественных новообразований дыхательной системы в когорте лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):47-53. <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-47-53>

Введение

Производственное объединение «Маяк» – промышленное предприятие на Южном Урале по производству плутония для атомного оружия было создано в 1948 г. В результате несовершенства технологий в первые годы работы предприятия произошло две аварии, которые привели к загрязнению реки Теча и образованию Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС). Загрязнение реки Теча произошло в результате аварийных и регламентных сбросов жидких радиоактивных отходов с 1948 г. по 1956 г. Восточно-Уральский радиоактивный след образовался в результате взрыва емкости с жидкими радиоактивными отходами в 1957 г. Основными дозообразующими радионуклидами были долгоживущие стронций-90 и цезий-137 [1,2].

Население близлежащих населенных пунктов подверглось радиоактивному воздействию в широком диапазоне доз. Критическим органом по дозе облучения у населения являлся красный костный мозг вследствие значительного поступления остеотропного ^{90}Sr с продуктами питания местного производства [1–3]. С 1955 г. медицинское наблюдение за населением, пострадавшим в результате радиационного воздействия, осуществляется клиническим отделением Уральского научно-практического Центра радиационной медицины [1,3,4].

Рак дыхательных путей относится к одним из самых часто встречающихся онкологических заболеваний, в большинстве своем опухоли являются злокачественными (С30-С39 по МКБ-10) [5–8,9].

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (ЗНО) наибольший удельный вес имеют опухоли трахеи, бронхов, легкого (16,8%) [9]. Риск возникновения ЗНО дыхательных путей возрастает при наличии ряда факторов риска, которые Международное агентство по изучению рака классифицировало как канцерогенные [5–7]:

- Активное и пассивное курение является наиболее значимым фактором, увеличивающим частоту появления симптомов рака легких у по сравнению с некурящими людьми.
- Генетическая предрасположенность. Наследственный фактор существенно повышает риск развития опухоли.
- Загрязненная окружающая среда и работа с химическими составами, асбестовая или угольная пыль, наличие в воздухе полициклических

соединений, мышьяка, хрома, никеля и других химических соединений, выхлопные газы дизельных двигателей, растворители провоцируют развитие новообразований в тканях органов дыхания.

- Ионизирующая радиация, воздействие радона.
- Хронические болезни легких.

В современном мире появляются и другие новые факторы риска, которые могут способствовать (самостоятельно или при их сочетании) возникновению ЗНО дыхательной системы, – применение электронных сигарет и других подобных устройств, низкая физическая активность, нерациональное питание и др. Старение общества также увеличивает важность исследований различных локализаций рака, включая ЗНО органов дыхания.

Цель данного исследования – охарактеризовать злокачественные новообразования дыхательной системы в Уральской когорте аварийно-облученного населения за длительный период наблюдения (71 год).

Материалы и методы

Для организации долгосрочного медицинского наблюдения и анализа радиационного риска канцерогенных эффектов у населения была создана Уральская когорта аварийно-облученного населения (УКАОН), которая включает когорты населения, проживающие на территориях реки Теча и ВУРС, подвергшихся хроническому облучению с 01.01.1950 г. по 31.12.1960 г., а также внутриутробно облученные и потомки облученных, если они облучились в указанный период постнатально. Общая численность УКАОН составляет 62 592 человека.

В исследовании использовался описательно-аналитический эпидемиологический метод.

Для динамического наблюдения состояния здоровья облученных в УНПЦ РМ была создана медико-дозиметрическая база данных. Случаи смерти от злокачественных новообразований органов дыхательной системы были верифицированы и зафиксированы в раковом регистре облученных УНПЦ РМ. Основным источником информации о случаях смерти от злокачественных новообразований органов дыхания – медицинское свидетельство о смерти. Учитывая длительный период наблюдения, случаи смерти часто верифицированы из нескольких источников информации – бумажные свидетельства о смерти, архивные документы, дан-

ные электронного регистра причин смерти и постоянно пополняемого ракового регистра, медицинские документы из УНПЦ РМ и других медицинских учреждений, документы экспертного совета и т.д. Челябинская и Курганская области были определены как территории наблюдения за причинами смерти (ТНС). Сбор сведений о причинах смерти проводится в режиме регулярного пополнения и обновления информации.

Всего в наблюдаемой когорте состоит 62 592 человека, из них на территории наблюдения к 31.12.2020 г. живых – 10 478 человек, умерших – 34 938 человек, вышли из-под наблюдения 5614 человек и 11 562 человека покинули наблюдаемую территорию. За 71-летний период наблюдения выявлено 1023 случая смерти от злокачественных новообразований дыхательной системы. Общее количество человеко-лет под риском 1 964 136.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием статистического пакета EPICURE (программы DATAV) [11]. В DATAV был проведен подсчет случаев и человеко-лет у членов анализируемой когорты по основным демографическим характери-

кам – пол, этническая принадлежность, возраст на начало облучения.

Расчет коэффициентов смертности проводился по формуле:

$$\text{Коэффициент смертности} = n \cdot 100000 / N_{\text{пул}},$$

где n – число случаев смерти от ЗНО органов дыхания за период;

$N_{\text{пул}}$ – число человеко-лет за период.

При сравнении общих показателей использовался метод прямой стандартизации по возрасту и 95% доверительные интервалы. Достоверность результатов и доверительные интервалы (ДИ) оценивались методом максимального правдоподобия с 95% вероятностью.

Результаты и обсуждение

Среди установленных причин смерти в когорте УКАОН за весь период наблюдения (1950–2020 гг.) можно выделить несколько локализаций ЗНО: полость носа и придаточных пазух, среднее ухо – 9 случаев (1%), плевра – 4 (3%) гортань – 78 (7%), трахея, бронхи и легкие – 925 (90%), других локализаций дыхательной системы – 7 (6%). Средний возраст умерших от ЗНО органов дыхания в ко-

Таблица 1. Распределение лиц из Уральской когорты аварийно-облученного населения (УКАОН) по случаям злокачественных новообразований дыхательной системы по полу, этническим группам и возрасту на начало облучения

Table 1. Distribution of persons of the South Urals Population Exposed to Radiation (SUPER) Cohort by cases of malignant neoplasms of the respiratory system by gender, ethnic groups and age at the beginning of exposure

Параметры Parameters	УКАОН SUPER n	%	ЗНО органов дыхания Malignant neoplasms of the respiratory system	
			n	%
<i>Пол Sex</i>				
Женщины Female	34 803	56	898	88
Мужчины Male	27 789	44	125	12
<i>Этнические группы Ethnicity</i>				
Русские Russians	47 226	72	745	73
Татары и башкиры Tatars and Bashkirs	18 366	28	278	27
<i>Возраст на начало облучения, лет Age at exposure, years old</i>				
0–19	32 740	52	2	1
20–39	16 596	26	17	2
40–59	8798	15	315	30
60–79	4045	6	647	63
80>	413	1	42	4

Original Articles

горте УКАОН составил 64 года. По данным литературы, уровень смертности от ЗНО легких, трахеи и бронхов в Челябинской области выше среднероссийского (2006–2015 гг.) [12]. Рак легкого является наиболее диагностируемым и самым смертоносным видом рака во всем мире: в 2020 г. было зарегистрировано 2,2 млн случаев, что привело к 1,8 млн смертей [6]. Рак легких редко встречается у лиц моложе 40 лет, средний возраст постановки диагноза составляет 70 лет, а средний возраст смерти – 72 года [5].

В наблюдаемой когорте количество случаев смерти от ЗНО органов дыхания становится больше с увеличением достигнутого возраста. В таблице 1 представлено распределение лиц из УКАОН по случаям злокачественных новообразований дыхательной системы, по полу, этническим группам и возрасту на начало облучения.

Среди лиц, умерших от ЗНО органов дыхания, значительно больше мужчин – 88% от всей когорты. По этническому составу распределение среди мужчин и женщин примерно одинаковое – этническая группа русских преобладает и составляет 72–73%. По возрасту на начало облучения 52% всей когорты были в возрасте до 20 лет, 26% – от 20 до 40 лет (в сумме 78%), но среди умерших от ЗНО дыхательных путей в этих группах (до 40 лет) только 3% от всех случаев. Наибольшее количество случаев ЗНО дыхательных путей (962 случая – 93%) установлено среди лиц, которым на момент начала облучения было от 40 до 79 лет. В таблице 2 показано распределение смертности от злокачественных новообразований дыхательной системы среди лиц УКАОН по полу и этнической принадлежности (на 10^5 человеко-лет).

Как видно из таблицы 2, стандартизованный по возрасту коэффициент смертности у мужчин в изучаемой когорте значительно выше, по сравнению с женщинами, различия статистически достоверные. В структуре смертности от злокачественных новообразований у мужского населения России в 2022 г. опухоли трахеи, бронхов, легких занимают первое место и составляют 25,0%, у женского населения – 7,3% [10].

В России в 2021 г. стандартизованный показатель смертности от рака трахеи, бронхов и легкого среди мужчин составил 35,0 на 100 тыс. населения, среди женщин – 5,3, гортани – 3,2 и 0,19 соответственно [10].

Стандартизованные показатели смертности от злокачественных новообразований органов дыхания выше в русской этнической группе, чем в татарской и башкирской, но различия статистически недостоверные (см. таб. 2).

На рисунке 1 показаны стандартизованные показатели смертности у мужчин и женщин на 100 тыс. населения от ЗНО органов дыхания в зависимости от периода наблюдения 1950–2020).

Как показано на рисунке 1, смертность от ЗНО органов дыхания у мужского населения УКАОН достоверно выше, по сравнению с женщинами, во все периоды наблюдения (что сопоставимо с мировыми и российскими данными) [5,6,8]. Смертность среди мужчин в выделенные периоды увеличивалась, начиная с 1956 г., кроме 1986–1995 гг. У женщин смертность в основном увеличивалась с течением времени после облучения, но она по периодам статистически достоверно не различалась.

На рисунке 2 показаны стандартизованные показатели смертности в разных этнических группах от ЗНО органов дыхания в зависимости от периода наблюдения за когортой УКАОН.

По этническим группам распределение по периодам наблюдения более равномерное (рис. 2). Стандартизованные показатели смертности от ЗНО органов дыхания выше в русской этнической группе: по сравнению с группой татар и башкир во все календарные периоды наблюдения, кроме последнего – с 2016 г. по 2020 г., когда смертность через 65–70 лет после облучения становится выше у татар и башкир. Статистически значимое превышение показателя смертности у славян (преимущественно русских) относительно татар и башкир наблюдается в 1976–1985 гг., 1986–1995 гг.

Смертность от заболеваний дыхательной системы во всем мире различается в зависимости от характера употребления табака. До начала промышленного производства сигарет в конце 19 века

Таблица 2. Распределение показателей смертности от злокачественных новообразований дыхательной системы у членов УКАОН по полу и этнической принадлежности (на 105 человеко-лет)

Table 2. Distribution of mortality rates from malignant neoplasms of the respiratory system among the members of the SUPER by gender and ethnicity (per 105 person-years)

Параметры Parameteres	Мужчины Male	Женщины Female	Русские Russians	Татары и башкиры Tatars and Bashkirs
Случаи ЗНО Cases of malignant neoplasms	898	125	745	278
Человеко-годы Person-years	828 209	1 135 927	1 317 662	646 475
Стандартизованные коэффициенты смертности Standardized mortality rates	129,5	9,7	54,9	45,9
95% ДИ Confidence interval, 95%	121,2–138,3	8,0–11,6	50,9–59,1	40,6–51,7

Рисунок 1. Стандартизованные показатели смертности от злокачественных новообразований дыхательной системы в зависимости от пола по периодам времени (1950–2020 гг.)

Figure 1. Standardized mortality rates from malignant neoplasms of the respiratory system depending on gender by time period (1950–2020)

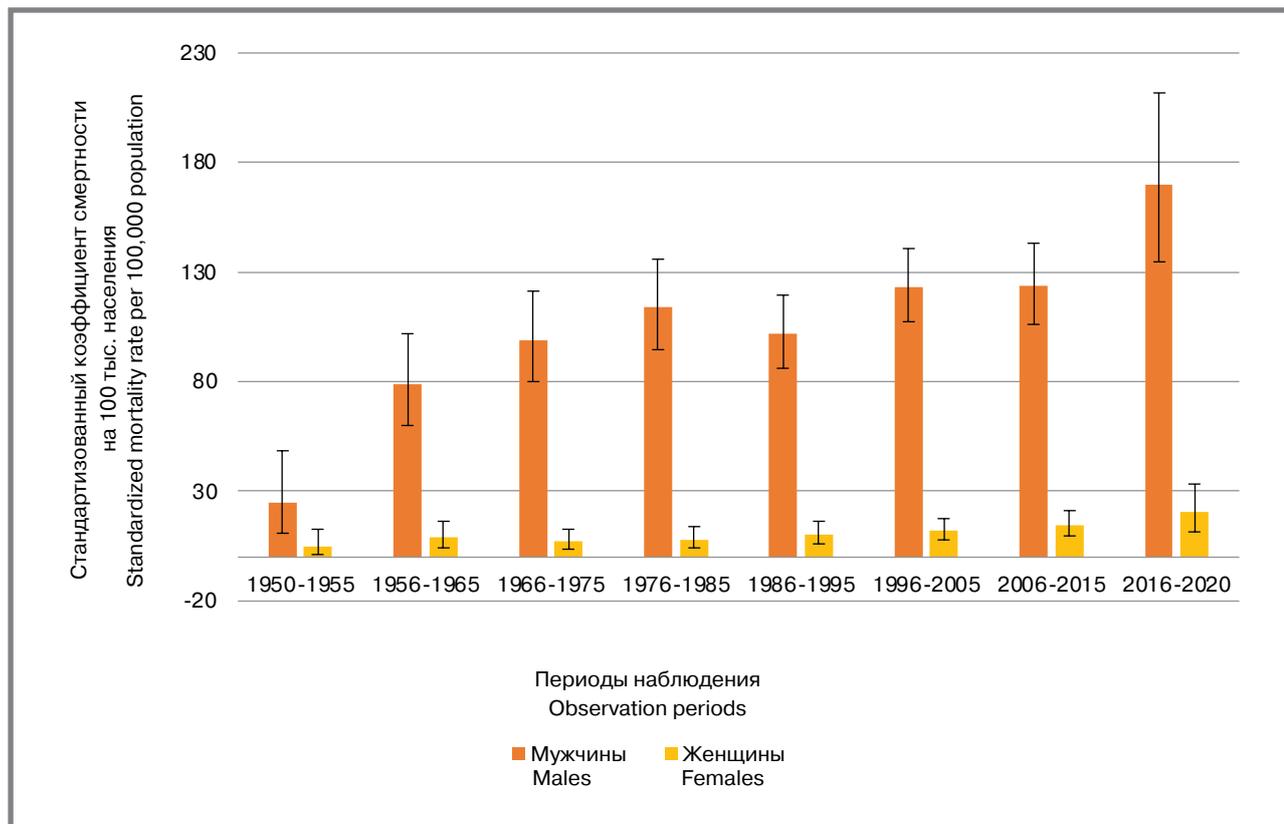


Рисунок 2. Стандартизованные показатели смертности от злокачественных новообразований дыхательной системы в зависимости от этнической принадлежности по периодам времени (1950–2020)

Figure 2. Standardized mortality rates from malignant neoplasms of the respiratory system, depending on ethnicity by time period (1950–2020)

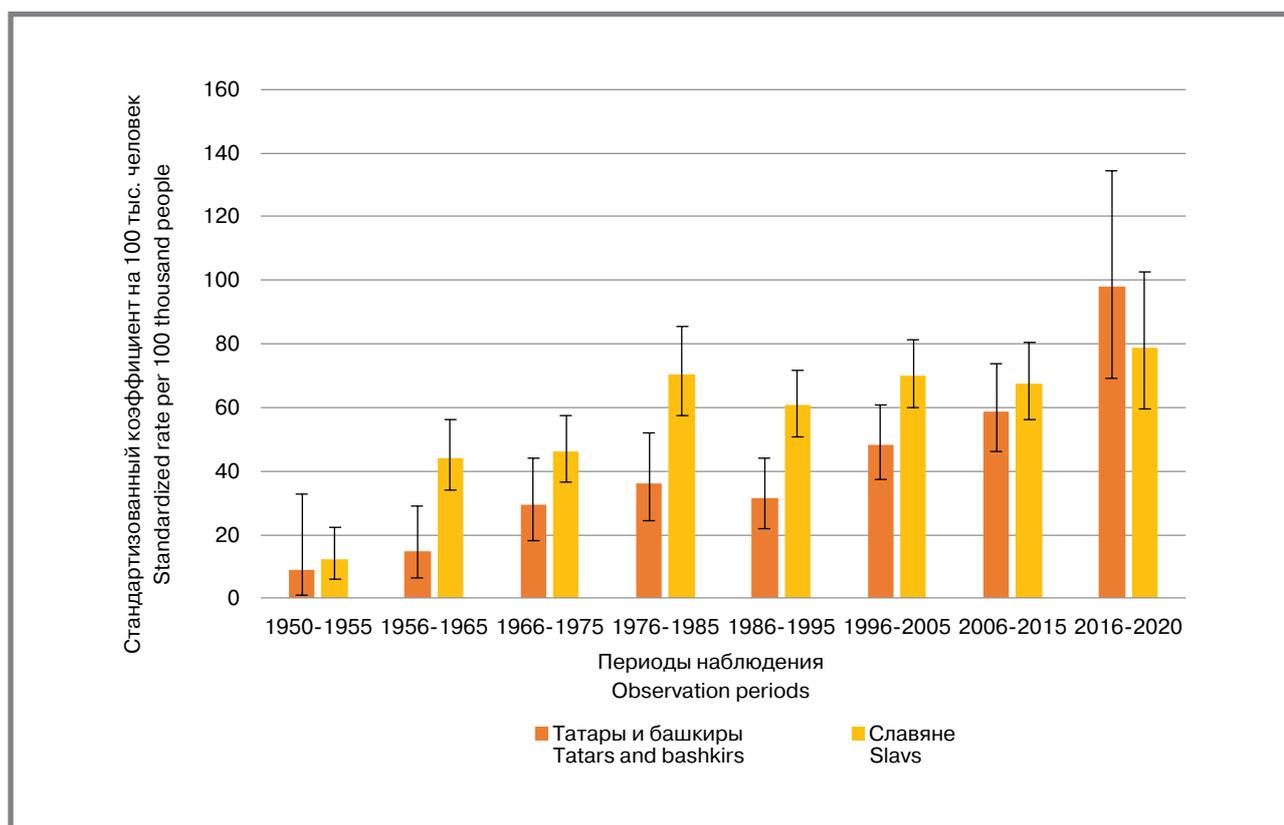


Таблица 3. Смертность от злокачественных новообразований дыхательной системы в УКАОН в зависимости от курения**Table 3. Mortality from malignant neoplasms of the respiratory system in the SUPER depending on smoking**

Показатели Parameteres	Стандартизованные коэффициенты смертности на 100 тыс. Standardized mortality rates per 100,000	95% ДИ 95% CI
Курит Smokes	207,8	183,9–234,0
Бросил курить Quit smoking	52,0	37,6–70,0
Не курит Does not smoke	10,0	7,4–13,2
Информации о курении нет There is no information about smoking	38,4	35,6–41,4

рак легких был редким заболеванием. Хотя вред от воздействия курения в разных странах проявляется по-разному (например, в Корее у курящих мужчин риск рака легких увеличивается в четыре раза, в Европе – в 23 раза [13]), курение является важным фактором риска развития рака легких. Распространение вейпинга, рост количества курящих женщин в современном мире также влияют на увеличение ЗНО дыхательной системы. По данным социологического опроса ВЦИОМ, в 2014 г. в России курили 35% опрошенных, среди мужчин – 51%, среди женщин – 19% [12]. В нашем исследовании все члены когорты были разделены по группам по принципу: курит, бросил курить, не курит, нет информации о курении.

В таблице 3 приведены данные о смертности от злокачественных новообразований дыхательной системы в УКАОН в зависимости от курения.

В нашем исследовании смертность от злокачественных новообразований органов дыхания у курящих выше в двадцать раз, чем у тех, кто никогда не курил. Примерно в четыре раза смертность у курящих выше по сравнению с отказавшимися от вредной привычки. Более детальное изучение и сбор данных о курении (в настоящее время есть сведения о статусе курения только у 37% когорты) будут продолжены, а также планируется проведение анализа дозовой зависимости в плане ее влияния на смертность от ЗНО органов дыхания.

Заключение

По результатам проведенного исследования особенностей злокачественных новообразований дыхательной системы в Уральской когорте аварийно-облученного населения было установлено:

- показатели смертности от ЗНО органов дыхания у мужчин превышают таковые у женщин, что соответствует мировым и российским тенденциям;
- по периодам наблюдения смертность от ЗНО дыхательной системы имеет тенденцию к увеличению, более выражена динамика у мужчин, особенно в последний период наблюдения с 2016 по 2020 гг.;

- отмечается зависимость возраста начала облучения и увеличения возраста с ростом смертности от злокачественных новообразований органов дыхания;
- наблюдаются тенденции к более высоким показателям смертности в этнической группе русских по сравнению с этнической группой татар и башкир во все периоды наблюдения кроме последнего – 2016 г. по 2020 г., когда смертность через 65–70 лет после облучения становится выше у татар и башкир;
- риск смертности от онкологических заболеваний дыхательных путей в УКАОН достоверно выше у курящих (больше, чем в двадцать раз).

При сравнительном анализе данных смертности от злокачественных новообразований дыхательной системы в Уральской когорте аварийно-облученного населения и у населения России, а также с мировыми показателями, имеются общие тенденции. В структуре смертности мужского населения РФ и Челябинской области ЗНО легких, трахеи и бронхов (которые составляют большую часть ЗНО дыхательной системы) занимают лидирующую позицию. Заболеваемость ЗНО трахеи, бронхов, легких в Челябинской области выше среднероссийских [10,12].

В рассмотренные периоды времени смертность мужского населения от ЗНО легких в РФ имеет тенденцию к снижению: с 2006 по 2015 г. – с 51,8 до 43,4 (в Челябинской области снижение с 59,3 до 56,1) [12].

Смертность от ЗНО легких среди женщин, также, как и в анализируемой когорте, имеет тенденцию к росту: в РФ в 2006–2015 гг. – с 5,4 до 5,6, в Челябинской области – с 5,8 до 7,0 [12].

Изучение онкологической патологии дыхательных путей у населения, имеющего дополнительный фактор риска «радиационное воздействие» представляет, несомненно, научный и практический интерес. Результаты могут служить основанием для разработки дифференцированных программ профилактической помощи пострадавшему населению, направленных на совершенствование мероприятий по ранней диагностике злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легких.

Литература

1. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Аклеев А. В., Киселев М. Ф., ред. М.: Медбиоэкстрем. 2001.
2. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк». Аклеев А. В., Киселев М. Ф., ред. М.: ФУ «Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ», 2001.
3. Последствия техногенного радиационного воздействия и проблемы реабилитации Уральского региона. Шойгу С. К., ред. М.: Комтехпринт, 2002.
4. Крестинина Л. Ю., Силкин С. С., Микрюкова Л. Д. и др. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1956–2017. Радиационная гигиена. 2020. Т. 13 №3. С. 6–15.
5. Дыхательная система, рак, рак легких. Доступно на: https://disease.fandom.com/wiki/Lung_cancer. Ссылка активна на 8 сентября 2024 г.
6. Жуйкова Л. Д., Чойнзонов Е. Л., Ананина О. А. и др. Заболеваемость раком легкого в различных городах мира (обзор). Вопросы онкологии. 2020. Т.66, №3. С. 239–246.
7. Загрязнение атмосферного воздуха (воздуха вне помещений). Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>. Ссылка активна на 8 сентября 2024 г.
8. Рак легкого. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>. Ссылка активна на 8 сентября 2024 г.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия. Доступно на: <https://mkb-10.com/>. Ссылка активна на 8 сентября 2024 г.
10. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. ред. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
11. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., et al. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993.
12. Аксенова И. А., Доможирова А. С., Новикова Т. С. Динамика показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований легких населения Южного Урала - крупного промышленного региона. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. Т.6, №3. С. 48–51.
13. Agudo A, Bonet C, Travier N, et al. Impact of Cigarette Smoking on Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(36):4550–4557.

References

1. *Medical-biological impacts of radioactive contamination of the Techa River*. Moscow: Medbioextrem, Russian Ministry of Health; 2001 (In Russ).
2. *Ecological and health effects of the radiation accident of 1957 at the Mayak PA*. Ed.: Akleyev AV, Kiselev MF. Moscow: Medbioextrem, Russian Ministry of Health; 2001 (In Russ).
3. *Consequences of anthropogenic radiation exposure and rehabilitation problems of the Ural region*. Ed.: Shoygu SK. Moscow; 2002 (In Russ).
4. Krestinina LYu, Silkin SS, Mikryukova LD, et al. Solid cancer incidence risk in in the Ural cohort of the accidentally exposed population: 1956–2017. *Radiation Hygiene*. 2020;13(3):6–15 (In Russ). doi:10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17
5. *Respiratory system, Cancer, Lung cancer*. Available at: https://disease.fandom.com/wiki/Lung_cancer. Accessed: 8 Sep. 2024.
6. Zhuikova LD, Choyznzonov EL, Ananina OA, et al. Lung cancer incidence in various cities of the world (review). *Voprosy onkologii*. 2020;66(3):239–246 (in Russ). doi:10.37469/0507-3758-2020-66-3-239-246
7. *Ambient (outdoor) air pollution*. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health). Accessed: 8 Sep. 2024.
8. *Lung cancer*. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>. Accessed: 8 Sep. 2024.
9. *The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th revision (ICD-10). Available at: <https://mkb-10.com/>. Accessed: 8 Sep. 2024.
10. , *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Ed.: Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIЦ of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022 (In Russ).
11. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, et al. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993.
12. Akseanova IA, Domozhirova AS, Novikova TS. Trends in the incidence and mortality rates of malignant lung tumors in the population of the South Urals, a large industrial region. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(3):48–51 (In Russ). doi:10.17116/onkolog20176348-51
13. Agudo A, Bonet C, Travier N, et al. Impact of Cigarette Smoking on Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(36):4550–4557. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0183

Об авторе

- Людмила Дмитриевна Микрюкова – к. м. н., ст. научн. сотр. эпидемиологической лаборатории, ФГБУН Уральский научно-практический Центр радиационной медицины ФМБА России, 454141, Челябинск, ул. Воровского, 68а. +7 (904) 305-08-63, mikludm@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6269-5114>.

Поступила: 19.09.2024. Принята к печати: 26.11.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Lyudmila D. Mikryukova** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Epidemiological Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine FMBA of Russia, 68A Vorovsky street, Chelyabinsk, 454141, Russia. +7 (904) 305-08-63, mikludm@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6269-5114>.

Received: 19.09.2024. Accepted: 26.11.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Оптимизация условий сохранения труднокультивируемых экстремально чувствительных к кислороду облигатно-анаэробных бактерий кишечной микробиоты как кандидатов в пробиотические штаммы

Б. О. Бембеева*^{1,2}, Е. Л. Исаева^{1,3}, В. В. Муравьева¹, К. Н. Жигалова¹,
О. В. Нечаева¹, Д. Х. Базухейр¹, Т. В. Припутневич^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

Резюме

Актуальность. Облигатно-анаэробные труднокультивируемые бактерии, составляющие основную часть микробиоты толстого кишечника, являются потенциальными кандидатами в высокоэффективные пробиотики нового поколения, поскольку способны синтезировать разнообразные метаболиты, в том числе короткоцепочечные жирные кислоты, оказывающие стимулирующее действие как на комменсальные бактерии, так и на клетки макроорганизма. Однако для их длительного сохранения необходимо тщательно подбирать способ консервации и защитные компоненты. **Цель.** Оценить эффективность использования различных криопротекторов для повышения жизнеспособности труднокультивируемых облигатно-анаэробных бактерий при сохранении методами лиофилизации и криоконсервации. **Заключение.** Проведенные исследования показали, что лиофильное высушивание в наибольшей степени способствовало сохранению жизнеспособности *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerostipes hadrus*, *Eubacterium hallii* при условии использования в качестве стабилизирующей среды, в состав которой входили инулин, цистеин и рибофлавин, обеспечивая сохранение исходного титра бактерий в течение 30 суток. Среди исследуемых бактерий эффективность криоконсервации была показана для *A. hadrus*, поскольку обеспечивала выживаемость бактерий на исходном уровне в течение 14 суток хранения вне зависимости от используемого криоконсерванта, однако к 30-м суткам их жизнеспособность значительно снижалась (в 100 раз при использовании в качестве криоконсерванта жидкой питательной среды, в 110 – с рубленным мясом и углеводами с добавлением глицерина, в 10 000 – с коммерческим криоконсервантом CRYOINSTANT). Полученные результаты позволяют рекомендовать лиофилизацию в качестве наиболее оптимального метода длительного хранения пробиотических штаммов бактерий при использовании высокоэффективных стабилизаторов.

Ключевые слова: труднокультивируемые бактерии, облигатные анаэробы, лиофилизация, криоконсервация, пробиотики
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Бембеева Б. О., Исаева Е. Л., Муравьева В. В. и др. Оптимизация условий сохранения труднокультивируемых экстремально чувствительных к кислороду облигатно-анаэробных бактерий кишечной микробиоты как кандидатов в пробиотические штаммы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(6):54-60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-54-60>

Optimising Conditions for the Preservation of Extremely Oxygen Sensitive Obligate Anaerobes of the Gut Microbiota as Candidates for Probiotic Strains

BO Bembeeva**^{1,2}, EL Isaeva^{1,3}, VV Muravieva¹, KN Zhigalova¹, OV Nechaeva¹, DKh Bazukheyir¹, TV Priputnevich^{1,2,3}

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

* Для переписки: Бембеева Байр Очировна, научный сотрудник института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика 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., researcher 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.

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Obligate anaerobic difficult culture bacteria, which make up the bulk of the microbiota of the large intestine, are potential candidates for the development of highly effective new generation probiotics, since they are capable of synthesizing a variety of metabolites, including short-chain fatty acids, which have a stimulating effect on both commensal bacteria and host cells. However, for their long-term preservation, it is necessary to carefully select the preservation method and protective components. To evaluate the efficacy of using different cryoprotectants to increase the viability of obligate anaerobic difficult culture bacteria when preserved by lyophilisation and cryopreservation methods. The studies showed that freeze-drying contributed most to the preservation of the viability of *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerostipes hadrus*, *Eubacterium hallii*, provided that they were used as a stabilizing medium, which included inulin, cysteine and riboflavin, ensuring the preservation of the initial bacterial titer for 30 days. Among the studied bacteria, the effectiveness of cryopreservation was shown for *A. hadrus*, since it ensured the survival of bacteria at the initial level for 14 days of storage, regardless of the cryopreservative used, but by the 30th day their viability decreased significantly (by 100 times when using liquid as a cryopreservative). nutrient medium 110 with minced meat and carbohydrates with the addition of glycerin, 10 000 with the commercial cryopreservative CRYOINSTANT). The results obtained allow us to recommend lyophilization as the most optimal method for long-term storage of probiotic strains of bacteria using highly effective stabilizers.

Keywords: difficult culture bacteria, obligate anaerobes, lyophilisation, cryopreservation, probiotics

No conflict of interest to declare.

For citation: Bembееva BO, Isaeva EL, Muravieva VV, et al. Optimising conditions for the preservation of extremely oxygen sensitive obligate anaerobes of the gut microbiota as candidates for probiotic strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):54-60 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-54-60>

Введение

Кишечный микробиом играет важную роль в обеспечении здоровья организма и в норме устойчив к внешним или внутренним воздействиям. Однако инфекционные и неинфекционные заболевания, применение антибиотиков, химиотерапевтических препаратов, гормонотерапия и ряд других факторов приводят к развитию дисбиоза. В тех случаях, когда самостоятельное восстановление функций нормальной микрофлоры невозможно, проводят коррекцию дисбиоза. В зависимости от тяжести состояния могут применяться различные группы препаратов. Чаще всего используют пробиотики, в состав которых входят представители кишечной микробиоты, подавляющие рост и размножение патогенных бактерий в кишечнике и модулирующие кишечно-микробные пути ферментации [1,2]. Пробиотики дают достаточно быстрый эффект, однако после прекращения их приема симптомы дисбиоза могут вернуться. Стимуляцию роста и метаболизма резидентной микрофлоры проводят с помощью пребиотиков, включающих субстраты, которые не расщепляются пищеварительными ферментами организма человека, однако ферментируются кишечными бактериями [1–5]. К ним относятся олигосахариды, фруктаны (инулин и фруктоолигосахариды) и галактаны (галактоолигосахариды). Кроме того, имеются комбинации вышеуказанных препаратов, получившие название синбиотики [1,3,6]

В настоящее время особая роль отводится облигатно-анаэробным бактериям, доля которых в кишечной микробиоте достигает 90%. Большинство из них продуцируют широкий спектр метаболитов,

в том числе короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые регулируют работу дистальных участков слизистой оболочки кишечника, иммунной, дыхательной и других систем органов, а также стимулируют метаболизм кишечной микробиоты [1,3]. Основная из них – масляная кислота (бутират), которая является предпочтительным источником энергии для колоноцитов [1,7,8], она стимулирует их пролиферацию [1,9] и усиливает секрецию слизи [1,10]. Преимущественным продуцентом бутирата является *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*).

F. prausnitzii и другие продуценты бутирата рассматривают в качестве перспективных кандидатов при разработке пробиотиков нового поколения, которые позволят с большей эффективностью проводить восстановление микробиоты кишечника после перенесенных инфекций, в том числе и после COVID-19. Как и другие пробиотические штаммы бактерий, они должны соответствовать ряду критериев, рекомендованных ВОЗ:

- выделены из природных субстратов;
- определена их видовая принадлежность по фено- и генотипическим признакам;
- имеют генетический паспорт;
- обладают широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, не обладая при этом ингибирующим действием на резидентную микробиоту;
- оказывают положительный эффект на организм человека, например, повышают колонизационную резистентность;
- сохраняют жизнеспособность и способны синтезировать продукты метаболизма в условиях

Original Articles

кишечного микроокружения, являясь устойчивыми к низким значениям pH, органическим кислотам, к повышенному содержанию желчи, солей натрия и др.;

- способны к адгезии на эпителиальных клетках кишечника с последующей колонизацией;
- являются биологически безопасными (отсутствие секреции факторов вирулентности);
- характеризуются стабильностью по биологической активности, сохраняют жизнеспособность в течение длительного срока хранения [11,12].

Однако соответствие всем критериям при работе с труднокультивируемыми облигатно-анаэробными микроорганизмами требует особых условий, включая создание строгого анаэробноза и селективных питательных сред, а также выполнения всех манипуляций и процедур по культивированию и сохранению этой группы микроорганизмов в условиях анаэробной станции.

Важной проблемой является необходимость длительного хранения этой категории микроорганизмов, которое требует оптимизации процесса подготовки культур, подбора стабилизирующих питательных субстратов и условий сохранения. Это необходимо для обеспечения их жизнеспособности и сохранности исходных биологических свойств. Для этих целей успешно применяются низкотемпературная консервация и лиофилизация, в результате чего снижается метаболическая активность микроорганизмов, и они переходят в состояние анабиоза. Для сохранения труднокультивируемых экстремально чувствительных к кислороду облигатно-анаэробных бактерий кишечной микробиоты необходимо подобрать оптимальные условия для проведения лиофилизации или криоконсервации, что прежде всего связано с выбором криопротектора, который препятствует внутри- и внеклеточному образованию льда [18,24–26] и образует стеклообразный матрикс [18,27].

Цель исследования – оценка эффективности использования различных стабилизирующих сред (криопротекторов) для повышения жизнеспособности труднокультивируемых облигатно-анаэробных бактерий при сохранении методами лиофилизации и криоконсервации.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования использовали культуры облигатных анаэробов – представителей кишечной микробиоты – *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), *Anaerostipes hadrus* (*A. hadrus*), *Eubacterium hallii* (*E. hallii*), выделенные у взрослых здоровых добровольцев. Выбор данных микроорганизмов был связан с тем, что они являются труднокультивируемыми, крайне чувствительными к кислороду, и это усложняет возможность их выделения. Поскольку проведенные ранее исследования с применением метода культуромикрии позволили подобрать оптимальные параметры для их культивирования [28], было необходимо оптими-

зировать условия для их длительного сохранения, так как, являясь высокоэффективными продуцентами КЦЖК, данные виды комменсальных бактерий после более детального изучения их биологических свойств могут рассматриваться в качестве кандидатных штаммов пробиотических препаратов нового поколения. Кроме того, из всех выделенных труднокультивируемых облигатных анаэробов эти виды обладали высокой жизнеспособностью, по сравнению с большинством выделенных культур представителей микробиоты кишечника.

Анализ эффективности стабилизации исследуемых культур в процессе лиофилизации проводили для следующих вариантов криопротекторов:

№ 1 – криопротектор, состоящий из раствора фосфатно-солевого буфера, инулина, цистеина и рибофлавина [1].

№ 2 – криопротектор, включающий раствор фосфатно-солевого буфера, инулин, цистеин, рибофлавин, крахмал и пшеничные отруби [1].

Для оценки влияния процесса криоконсервации на выживаемость исследуемых бактерий применяли два варианта криоконсервантов:

№ 3 – коммерческий криоконсервант CRYOINSTANT (Deltalab S.L., Испания).

№ 4 – жидкая питательная среда 110 с рубленным мясом и углеводами с добавлением глицерина [29].

Подготовку культур исследуемых бактерий для лиофилизации проводили в условиях анаэробной станции (BACTRON, SHEL LAB, USA) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (H_2 – 10%, N_2 – 80%, CO_2 – 10%). Из чистых культур микроорганизмов с помощью денситометра готовили инокулюм в растворе фосфатно-солевого буфера с концентрацией не менее 10^9 КОЕ/мл (4 единицы по МакФарланд, что соответствует $1,2 \times 10^9$ КОЕ/мл). Затем полученную суспензию центрифугировали при 6000 об./мин., супернатант удаляли и осадок ресуспендировали в среде для лиофилизации (№ 1 и № 2). Полученную субстанцию гомогенизировали стерильной лопаткой и по 1 мл разливали в стеклянные флаконы для лиофилизации объемом 2 мл. Флаконы с подготовленными образцами микроорганизмов закрывали пробкой в анаэробных условиях и помещали в низкотемпературный холодильник (-80 °C) на 6 часов, а затем быстро загружали на полку лиофильной сушилки. Лيوфилизацию проводили в лиофильной сушильной машине (Martin Christ Alpha 1-4 LSC Plus, Германия).

Процесс лиофилизации включал два этапа: I (основная сушка) – 5 часов при давлении 0,1 мбар, что соответствовало температуре – 42 °C; II (конечная сушка) – 2 часа при давлении 0,001 мбар, что соответствовало температуре – 76 °C. По окончании лиофилизации пробки флаконов плотно закрывали с помощью автоматического пресса и завальцовывали металлическими крышками. Лيوфилизат хранили при $t = + 4$ °C.

Для криоконсервации бактериальный инокулюм в растворе фосфатно-солевого буфера с кон-

центрацией не менее 10^9 КОЕ/мл (4 единицы по МакФарланд) центрифугировали (ELMI CM-50, Россия) при 6000 g. Полученный осадок с помощью стерильной лопатки ресуспендировали в условиях анаэробной станции в среде для криоконсервации того же объема (№ 3 и № 4), переносили в криопробирку объемом 2 мл, гомогенизировали и замораживали в условиях низкотемпературного холодильника (-80 °C).

Для оценки жизнеспособности (выживаемости) культур, подвергнутых лиофилизации и криоконсервации, культуры предварительно восстанавливали.

Лиофилизированные образцы восстанавливали следующим образом: флаконы извлекали из холодильника и выдерживали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем в условиях анаэробной станции лиофилизат восстанавливали с помощью раствора фосфатно-солевого буфера в объеме 1 мл. Полученный инокулюм высевали на плотную питательную среду, селективную для этих микроорганизмов.

Криоконсервированные микроорганизмы извлекали из низкотемпературной камеры и восстанавливали посредством быстрого размораживания в течение 2–3 минут на водяной бане при 37 °C. Размороженные культуры высевали на плотную питательную среду, селективную для этих микроорганизмов.

Для определения количества жизнеспособных микроорганизмов из восстановленной бактериальной суспензии готовили десятикратные серийные разведения в условиях анаэробного бокса. В стерильные пробирки разливали по 4,5 мл раствора фосфатно-солевого буфера. В первую пробирку добавляли 0,5 мл исходной бактериальной суспензии, далее в соответствии с правилом смены пипеток переносили 0,5 мл из меньшего разведения в большее. Всего готовили 6 десятикратных разведений. Производили посев 0,1 мл инокулюма каждого разведения в чашки Петри с питательной средой и растирали стерильным шпателем от большего разведения к меньшему. Чашки с посевами инкубировали при температуре 37 ± 1 °C в течение 48 ч, после чего проводили подсчет выросших колоний. Определение количества жизнеспособных клеток в образцах проводили в десятикратном повторе. Общее число жизнеспособных клеток считывали по формуле:

$$X = a \times 10^{n+1}, \text{ где}$$

X – число колониеобразующих единиц бактерий в 1 мл пробы;

a – число колоний в учитываемом разведении;

n – учитываемое разведение.

Оценку выживаемости исследуемых бактерий проводили в динамике на 1-е, 14-е и 30-е сутки хранения. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом определения медианы и интерквартильного расстояния в программе Статистика 12.

Результаты

Установлено, что использование криопротектора № 1 способствовало повышению выживаемости всех исследуемых культур облигатных анаэробов в процессе хранения (табл. 1). Его наибольшая эффективность показана для видов *E. hallii* и *A. hadrus*, количественные показатели выживаемости которых сохранялись на исходном уровне в течение 14 и 30 суток хранения. В присутствии криопротектора № 1 выживаемость *F. prausnitzii* на 14-е сутки хранения также была на исходном уровне, а на 30-е сутки количество жизнеспособных бактерий снижалось в 10 раз по сравнению с 1 и 14 сутками.

Криопротектор № 2 характеризовался меньшей стабилизирующей способностью, поскольку наблюдалось снижение жизнеспособности всех исследуемых бактерий в 10 раз на 14-е сутки хранения. Еще большее снижение выживаемости труднокультивируемых облигатно-анаэробных бактерий происходило на 30-е сутки хранения, при этом наиболее чувствительным оказался штамм *E. hallii*, показатели выживаемости которого были в пределах 10^3 КОЕ/мл.

При хранении исследуемых культур после их криоконсервации коммерческий криоконсервант № 3 проявил низкий защитный эффект (табл. 2). Так, уже через сутки хранения наблюдалось снижение численности жизнеспособных клеток *F. prausnitzii* в 10 раз, а на 14-е и 30-е сутки хранения рост бактерий отсутствовал. Хотя количество жизнеспособных клеток *E. hallii* через сутки после проведения криоконсервации оставалось на исходном уровне, на 14-е и 30-е сутки хранения жизнеспособных клеток обнаружено не было. Более эффективным криоконсервант № 3 был по отношению к *A. hadrus*: через 14 суток хранения количественные показатели не отличались от исходных, однако через 30 суток количество жизнеспособных клеток снизилось до 10^4 КОЕ/мл.

Используемая в качестве криоконсерванта жидкая питательная среда с рубленным мясом и углеводами с добавлением глицерина оказывала выраженное защитное действие в отношении *A. hadrus*, способствуя сохранению жизнеспособности бактерий на исходном уровне через 14 суток хранения, однако через 30 суток количество жизнеспособных клеток снижалось в 1000 раз (10^6 КОЕ/мл). На 14-е сутки хранения количественные показатели *F. prausnitzii* соответствовали исходным значениям, однако на 30-е сутки жизнеспособные микроорганизмы не обнаруживались. Количество *E. hallii* снижалось в динамике и к 30-м суткам хранения составляло 10^3 КОЕ/мл.

Обсуждение

Полученные результаты показали, что для сохранения труднокультивируемых крайне чувствительных к кислороду бактерий оптимальным является лиофильное высушивание. В качестве стабилизи-

Таблица 1. Динамика выживаемости труднокультивируемых облигатно-анаэробных, крайне чувствительных к кислороду бактерий-продуцентов КЦЖК в процессе хранения лиофилизированных культур в течение одного месяца (КОЕ/мл) со средним отклонением

Table 1. Survival dynamics of difficult culture obligate-anaerobic, highly oxygen-sensitive, bacteria producing SCFA during storage of lyophilized cultures for one month (CFU/ml) with mean deviation

Исследуемые культуры Cultures	1-е сутки 1st day		14-е сутки 14th day		30-е сутки 30th day	
	№ 1	№ 2	№ 1	№ 2	№ 1	№ 2
<i>F. prausnitzii</i>	4,35 [2,3;5,6] *10 ⁸	2,25 [1,2;3,4] *10 ⁸	2,55 [1,7;3,5] *10 ⁸	2,6 [2,1;3,6] *10 ⁷	3,9 [2,8;5,6] *10 ⁷	3,1 [1,8;5,2] *10 ⁴
<i>A. hadrus</i>	7,55 [6,2;8,3] *10 ⁸	5,15 [4,5;6,5] *10 ⁸	5,8 [5,1;7,4] *10 ⁸	4,9 [1,3;5,8] *10 ⁷	2,45 [1,8;3,1] *10 ⁸	5,8 [4,8;7,1] *10 ⁵
<i>E. hallii</i>	6,5 [5,6;7,7] *10 ⁸	5,6 [3,8;6,5] *10 ⁸	2,5 [1,6;3,4] *10 ⁸	4,7 [3,4;6,3] *10 ⁷	2,1 [1,2;2,3] *10 ⁸	4,65 [2,5;5,7] *10 ³

Примечание: «-» – отсутствие роста
Note: «-» -- no growth

Таблица 2. Динамика выживаемости труднокультивируемых облигатно-анаэробных, крайне чувствительных к кислороду бактерий-продуцентов КЦЖК в процессе криохранения в течение одного месяца (КОЕ/мл) со средним отклонением

Table 2. Survival dynamics of difficult culture obligate-anaerobic, highly oxygen-sensitive, bacteria producing SCFA during cryopreservation for one month (CFU/ml) with mean deviation

	Исследуемые культуры Cultures	1-е сутки 1st day		14-е сутки 14th day		30-е сутки 30th day	
		№ 3	№ 4	№ 3	№ 4	№ 3	№ 4
1.	<i>F. prausnitzii</i>	1,8 [1,3;2,5] *10 ⁷	3,2 [2,5;4,2] *10 ⁸	-	1,25 [1,2;1,7] *10 ⁸	-	-
2.	<i>A. hadrus</i>	5,1 [3,5;7,5] *10 ⁸	5,65 [4,2;7,3] *10 ⁸	2,05 [1,2;3,5] *10 ⁸	3,6 [2,5;4,9] *10 ⁸	4,35 [2,4;5,8] *10 ⁴	4,9 [3,5;6,1] *10 ⁶
3.	<i>E. hallii</i>	3,3 [2,5;4,2] *10 ⁸	3,6 [2,5;4,3] *10 ⁸	-	4,1 [3,6;4,9] *10 ⁵	-	3,15 [2,4;8] *10 ³

Примечание: «-» – отсутствие роста.
Note: «-» – no growth.

рующей среды предпочтительнее использовать состав с инулином, цистеином и рибофлавином, поскольку такое сочетание компонентов обеспечивает бактериям максимальный защитный эффект при повреждающем воздействии низких температур и вакуума. Метод криоконсервации оказался наиболее пригоден для сохранения бактерий *A. hadrus*, при этом использование обоих вариантов исследуемых криоконсервантов позволяло сохранять жизнеспособность бактерий в течение 14 суток на исходном уровне, однако к 30-м суткам количественные показатели (КОЕ) резко снижались. Преимуществом использования лиофилизации для хранения культур микроорганизмов является доступность этого метода в условиях лаборатории и незначительные экономические расходы.

Известно, что во время криоконсервации микроорганизмы подвергаются низкотемпературным воздействиям, что приводит к разрушению клеточных мембран из-за повышенного осмотического давления, вызванного растворителями в остав-

шейся незамороженной фракции, и образованию внутри- и внеклеточных кристаллов льда [13–15]. Во время лиофилизации, помимо замораживания, микробные клетки подвержены воздействию вакуума, обеспечивающего процесс дегидратации клетки методом сублимации, что приводит к увеличению осмотического давления и еще большему повреждению мембран и поверхностных белков [13,16]. Следовательно, лиофильное высушивание оказывает большее стрессовое воздействие на чувствительные бактерии, чем процесс криоконсервации [17,18]. В процессе уменьшения количества воды в клетках возрастает концентрация ионов металлов, что увеличивает скорость протекания реакций свободнорадикального окисления и приводит к повышению концентрации активных форм кислорода, вызывая окислительный стресс.

Поэтому для уменьшения побочных действий вышеуказанных процессов необходимо применение криопротекторов, выбор которых зависит от метода сохранения и особенностей микрооргани-

ма. Достаточно часто для криоконсервации используют глицерин, который представляет собой низкомолекулярное соединение, легко проникающее внутрь клетки, защищая ее компоненты. Однако его не применяют для лиофилизации из-за вязкости, способствующей образованию липкого и недостаточно высушенного конечного продукта [18,19]. В качестве защитного средства при лиофилизации часто используется фруктан инулин. Он формирует внешние комплексы с антиоксидантами цистеином и рибофлавином, которые защищают микробные клетки от окислительного повреждения, а также усиливает связь между микробными клетками и субстратом для их прикрепления (кукурузный крахмал и пшеничные отруби) [1,20].

Помимо благоприятного воздействия на жизнеспособность микроорганизмов, важно, чтобы компоненты лиофилизированного продукта, составляющего часть пробиотического препарата, благотворно влияли на организм человека. Растительные ингредиенты, входящие в состав пробиотических препаратов, способны оказывать положительное влияние на макроорганизм. Так, например, пшеничные отруби содержат арабиноксилан, который уменьшает воспаление в кишечнике, а кукурузный крахмал увеличивает синтез КЦЖК [1,21]. Все вышперечисленные компоненты способствуют увеличению количества бифидобактерий, снижающих

воспалительные реакции в кишечнике, и, соответственно, могут рассматриваться в качестве пребиотиков компонентов синбиотических препаратов нового поколения [1,22,23]. Для сохранения труднокультивируемых экстремально чувствительных к кислороду облигатно-анаэробных бактерий кишечной микробиоты необходимо подобрать оптимальные условия для проведения лиофилизации или криоконсервации, что прежде всего связано с выбором криопротектора, который препятствует внутри- и внеклеточному образованию льда [18,24–26] и образует стеклообразный матрикс [18,27].

Заключение

Подбор оптимального способа консервации и защитных компонентов для длительного сохранения бактерий открывает перспективы разработки высокоэффективных пробиотиков нового поколения на основе труднокультивируемых облигатно-анаэробных бактерий кишечной микробиоты, продуцирующих разнообразные биологически активные вещества, в том числе и КЦЖК.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Разработка комплексного подхода к диагностике и коррекции дисбиотических нарушений микробиоты кишечника, спровоцированных антибактериальной терапией, у новорожденных детей» (124020600025-2).

Литература/References

- Khan M. T., Van Dijk J. M., Harmsen H. J. M. Antioxidants keep the potentially probiotic but highly oxygen-sensitive human gut bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* alive at ambient air. *PLoS One*, vol. 9, no. 5, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0096097.
- Goldin B. R. Health benefits of probiotics. *Nutr.* 1998 Oct;80(4):S203-7. PMID: 9924285.
- Vyas U. and Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Gut and beyond. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012. doi: 10.1155/2012/872716.
- Gibson G. R. and Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*, vol. 125, no. 6, 1995. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
- Gibson G. R., Beatty E. R., Wang X., et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology*, vol. 108, no. 4, 1995. doi: 10.1016/0016-5085(95)90192-2.
- Kolida S. and Gibson G. R. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol*, vol. 2, 2011. doi: 10.1146/annurev-food-022510-133739.
- Mortensen P. B., Clausen M. R. Short-chain fatty acids in the human colon: Relation to gastrointestinal health and disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology, Supplement*, vol. 31, no. 216, 1996. doi: 10.3109/00365529609094568.
- Hague A., Singh B., Paraskeva C. Butyrate acts as a survival factor for colonic epithelial cells: Further fuel for the in vivo versus in vitro debate. *Gastroenterology*, vol. 112, no. 3, 1997, doi: 10.1053/gast.1997.v112.agast971036.
- Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. *British Journal of Nutrition*, vol. 58, no. 1, 1987, doi: 10.1079/bjn19870073.
- Shimotoyodome A., Meguro S., Hase T., et al. Decreased colonic mucus in rats with loperamide-induced constipation. *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*, vol. 126, no. 2, 2000, doi: 10.1016/S1096-4933(00)00194-X.
- Martín R., Miquel S., Benevides L., et al., Functional characterization of novel *Faecalibacterium prausnitzii* strains isolated from healthy volunteers: A step forward in the use of *F. prausnitzii* as a next-generation probiotic. *Front Microbiol*, vol. 8, no. JUN, 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.01226.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and prebiotics, 2017.
- Bircher L., Geirnaert A., Hammes F., et al. Effect of cryopreservation and lyophilization on viability and growth of strict anaerobic human gut microbes. *Microb Biotechnol*, vol. 11, no. 4, 2018, doi: 10.1111/1751-7915.13265.
- Malik K. A. Cryopreservation of bacteria with special reference to anaerobes. *World J Microbiol Biotechnol*, vol. 7, no. 6, 1991, doi: 10.1007/BF00452850.
- Meryman H. T. Cryopreservation of living cells: Principles and practice. *Transfusion*, vol. 47, no. 5, 2007. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01212.x.
- Broeckx G., Vandenheuvel D., Claes I. J. J., et al. Drying techniques of probiotic bacteria as an important step towards the development of novel probiotics. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 505, no. 1–2, 2016. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.04.002.
- Heylen K., Hoefman S., Vekeman B., et al. Safeguarding bacterial resources promotes biotechnological innovation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 94, no. 3, 2012. doi: 10.1007/s00253-011-3797-y.
- Bellali S., Bou Khalil J., Fontanini A., et al. A new protectant medium preserving bacterial viability after freeze drying. *Microbiol Res*, vol. 236, 2020, doi: 10.1016/j.micres.2020.126454.
- de Valdez G. F., de Giori G. S., de Ruiz Holgado A. P., et al. Comparative study of the efficiency of some additives in protecting lactic acid bacteria against freeze-drying. *Cryobiology*, vol. 20, no. 5, 1983, doi: 10.1016/0011-2240(83)90044-5.
- Khan M. T., Duncan S. H., Stams A. J. M., et al. The gut anaerobe *Faecalibacterium prausnitzii* uses an extracellular electron shuttle to grow at oxic-anoxic interphases. *ISME Journal*, vol. 6, no. 8, 2012, doi: 10.1038/ismej.2012.5.
- Neyrinck A.M., Van Hée V.F., Piron N. et al. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice. *Nutr Diabetes*, vol. 2, no. JANUARY, 2012, doi: 10.1038/nutd.2011.24.
- Neyrinck A.M., Possemiers S., Druart C., et al. Prebiotic effects of wheat Arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, roseburia and bacteroides/prevotella in diet-induced obese mice. *PLoS One*, vol. 6, no. 6, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0020944.
- Gänzle M. G. and Follador R. Metabolism of oligosaccharides and starch in lactobacilli: A review. *Frontiers in Microbiology*, vol. 3, no. SEP. 2012. doi: 10.3389/fmicb.2012.00340.
- Baumann D. Preservation of lactic cultures. 1964.
- Fowler A. and Toner M. Cryo-injury and biopreservation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1066, 2006. doi: 10.1196/annals.1363.010.
- Leslie S. B., Israeli E., Lighthart B., et al. Trehalose and sucrose protect both membranes and proteins in intact bacteria during. *Appl Environ Microbiol*, vol. 61, no. 10, 1995, doi: 10.1128/aem.61.10.3592-3597.1995.
- Crowe J. H., Carpenter J. F., Crowe L. M. The role of vitrification in anhydrobiosis. *Annual Review of Physiology*, vol. 60, 1998. doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.73.

28. Бембеева Б.О., Исаева Е.Л., Муравьева В.В. и др. Изучение кишечной микробиоты методом культуромики. *Бактериология*. 2024; 9(1): 58–62. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-58-62/Bembeeva B.O., Isaeva E.L., Muravieva V.V., et al. Study of intestinal microbiota by culturomics. *Bacteriology*. 2024; 9(1): 58–62. (In Russ.). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-58-62 29. https://www.dsmz.de/microorganisms/medium/pdf/DSMZ_Medium110.pdf

Об авторах

- **Байр Очировна Бембеева** – научный сотрудник института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова. Минздрава России, Москва, Россия. +7 (962) 728-21-35, b_bembeeva@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8820-9903>.
- **Елена Леонидовна Исаева** – к. м. н., старший научный сотрудник института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова. Минздрава России, Москва, Россия. +7 (906) 152-82-79, isaeva73@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6224-8202>.
- **Вера Васильевна Муравьева** – к. б. н., старший научный сотрудник института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова. Минздрава России, Москва, Россия. +7 (906) 723-72-35, ammur14@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0383-0731>.
- **Ксения Николаевна Жигалова** – младший научный сотрудник института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова. Минздрава России, Москва, Россия. +7 (926) 059-21-19, ksenya.zhigalova.95@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6949-5759>.
- **Ольга Викторовна Нечаева** – д. б. н., старший научный сотрудник института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова. Минздрава России, Москва, Россия. +7 (927) 108-11-08, o_nechaeva@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3331-1051>.
- **Даляль Халед Базухейр** – младший научный сотрудник института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова. Минздрава России, Москва, Россия. +7 (906) 265-25-51, d_bazukheyr@oparina4.ru. <https://orcid.org/0009-0006-6059-6258>.
- **Татьяна Валерьевна Припутневич** – чл.-корр. РАН, д. м. н., директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова. Минздрава России, Москва, Россия. +7 (910) 414-56-16, priput1@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>.

Поступила: 24.05.2024. Принята к печати: 11.09.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Bayr O. Bembeeva** – researcher 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 Health of Russian Federation, Moscow, Russia. +7 (962) 728-21-35, b_bembeeva@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8820-9903>.
- **Elena L. Isaeva** – Cand. Sci. (Med.), Senior researcher 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 Health of Russian Federation, Moscow, Russia. +7 (903) 152-82-79, isaeva73@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6224-8202>.
- **Vera V. Muravieva** – Cand. Sci. (Biol.), Senior researcher 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 Health of Russian Federation, Moscow, Russia. +7 (906) 723-72-35, ammur14@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0383-0731>.
- **Kseniya N. Zhigalova** – Researcher 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 Health of Russian Federation, Moscow, Russia. +7 (926) 059-21-19, ksenya.zhigalova.95@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6949-5759>.
- **Olga V. Nechaeva** – Dr. Sci. (Biol.), Senior researcher 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, Moscow, Russia. +7 (927) 108-11-08, o_nechaeva@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3331-1051>.
- **Dalyal Kh. Bazukheyr** – junior researcher 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 Health of Russian Federation, Moscow, Russia. +7 (906) 265-25-51, d_bazukheyr@oparina4.ru. <https://orcid.org/0009-0006-6059-6258>.
- **Tatiana V. Priputnevich** – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Director of Microbiology, Antimicrobial therapy and Epidemiology Institute, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia. +7 (910) 414-56-16, priput1@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>.

Received: 24.05.2024. Accepted: 11.09.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-61-72>

Оценка иммуногенности инактивированной цельновирионной бустерной вакцины против SARS-CoV-2 на I, II фазе клинического исследования

И. О. Стома¹, Е. В. Воропаев¹, Е. И. Михайлова¹, Е. С. Корсақ*¹, О. В. Осипкина¹,
А. В. Молчанова¹, А. А. Ковалев¹, Д. М. Лось¹, А. А. Зятков¹, А. С. Шафорост¹,
М. Н. Яцук¹, А. Ю. Брага¹, Н. В. Трофимова¹, А. М. Дронина², Е. Л. Гасич²,
В. А. Горбунов², А. Е. Гончаров³

¹ Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

² НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии, ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь

³ ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

Резюме

Актуальность. Разработка и выпуск собственной вакцины способствует лекарственной независимости страны, ее технологическому суверенитету, а также является стратегическим звеном национальной безопасности. **Цель.** Оценить иммуногенность цельновирионной вакцины против SARS-CoV-2 на I, II фазе клинических исследований (до 180 дня). **Материалы и методы.** Клиническое исследование проводилось в I–II фазах клинических испытаний вакцины против SARS-CoV-2 («БелКовидВак»). В фазу I участники исследования были разделены на две группы с однократным введением вакцины в дозе 1 и в дозе 2. В фазе II (двойная слепая рандомизированная выборка) участники исследования были распределены в три группы для иммунизации вакциной в дозах 1, 2 или плацебо в соотношении 1:1:1. Для оценки иммуногенности инактивированной цельновирионной бустер-вакцины против SARS-CoV-2 у 135 здоровых участников (18–50 лет в фазе I и 18–60 лет в фазе 2), ранее вакцинированных/переболевших COVID-19. Измерялась концентрация IgG (BAU/мл) к S-белку SARS-CoV-2 методом ИФА «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ», оценивалась вируснейтрализующая активность сывороток и пролиферативная активность Т-лимфоцитов, рассчитывались среднее геометрическое (СГТ) концентрации IgG и среднее геометрическое титра вируснейтрализующей активности (ВНА), по сравнению с исходным уровнем. Статистическая обработка данных проведена с помощью языка программирования R. **Результаты.** Значения кратного изменения концентрации IgG к SARS-CoV-2 на 42-й и 90-й день у участников исследования, получивших вакцину «БелКовидВак», значимо выше чем в группе плацебо ($p = 0,05$, $p = 0,02$ соответственно). Значение кратного изменения титра вируснейтрализующей активности у участников исследования, получивших вакцину «БелКовидВак» значимо выше, чем у участников, получивших плацебо ($p = 0,02$). Установлена статистически значимая положительная корреляционная связь ($\rho_{Sp} = 0,51$ $p = 0,0005$) между содержанием антигенспецифических Т-клеток и уровнем IgG через 28 дней у обследованных и между кратностью изменения титра вируснейтрализующей активности сывороток и кратностью изменения концентрации IgG ($\rho_{Sp} = 0,40$ $p < 0,001$). На 180-й день у всех участников происходит снижение концентрации антигенспецифических IgG до первоначального уровня. **Обсуждение.** В период поиска добровольцев и начала клинического исследования вакцины «БелКовидВак» в популяции уже была сформирована иммунная прослойка населения, что усложнило задачу исследователей. Но вакцина «БелКовидВак» показала свою иммуногенность, о чем свидетельствуют результаты исследования. **Выводы.** Выявлены значимое увеличение GMC IgG и СГТ вируснейтрализующей активности сывороток в группе вакцинированных «БелКовидВак» и отсутствие значимого увеличения GMC IgG и СГТ вируснейтрализующей активности сывороток в группе плацебо, что является доказательством стимуляции иммунного ответа в результате введения вакцины «БелКовидВак» и её эффективности.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вакцинация, вакцина «БелКовидВак», клинические испытания, иммуногенность, концентрация специфических IgG (BAU/мл), иммуноферментный анализ

Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Корсақ Екатерина Сергеевна, ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины УО «Гомельский государственный медицинский университет», 246050, Беларусь, Гомель, ул. Ланге 5. +375 (232) 35-97-00, katsiaryna.korsak@gsmu.by. ©Стома И. О. и др.

** For correspondence: Katsiaryna S. Korsak, Assistant of the department of epidemiology and evidence-based medicine of Gomel State Medical University, 5, st. Lange, Gomel, 246050, Belarus. +375 (232) 35-97-00, katsiaryna.korsak@gsmu.by. ©Stoma IO, et al.

Для цитирования: Стома И. О., Воропаев Е. В., Михайлова Е. И. и др. Оценка иммуногенности инактивированной цельновирионной бустерной вакцины против SARS-CoV-2 на I, II фазе клинического исследования. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):61-72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-61-72>

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность за помощь в проведении исследований: врачам-исследователям Гомельского государственного медицинского университета: Божене Сергеевне Ярошевич, Ольге Сергеевне Першенковой, Марине Николаевне Мирге; врачам-исследователям Гомельской областной клинической больницы: Сергею Геннадьевичу Берднику, Ивану Александровичу Крепчуку, Дарье Игоревне Свирской, Олегу Леонидовичу Палковскому, Феликсу Владимировичу Багинскому. Отдельная благодарность заведующей лабораторией Гомельской областной клинической больницы Татьяне Станиславовне Петренко.

Evaluation of Immunogenicity of Inactivated Whole-Virion Booster Vaccine against SARS-CoV-2 in a phase I, II Clinical Trial

IO Stoma¹, EV Voropaev¹, EI Mikhailova¹, KS Korsak^{*1}, OV Osipkina¹, AV Molchanova¹, AA Kovalev², DM Los¹, AA Ziatskov², AS Shaforost¹, MN Yatsuk¹, AYu Braga¹, NV Trofimova¹, AM Dronina², EL Gasich², VA Gorbunov², AEv Hancharou³

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Scientific and Organizational Department of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the State Institution «Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health», Minsk, Belarus

³ Institute of Biophysics and Cell Engineering of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

Relevance. The development and production of own vaccine contributes to the growth of professional competencies of the scientific community, improvement and modernization of the country's industrial production. **Aims.** To evaluate the immunogenicity parameters of whole-virion vaccine against SARS-CoV-2 in a phase I, II clinical trial (up to day 180). **Materials & Methods.** The clinical study included a phase I/II trial. In Phase I, a sequential allocation of subjects (1:1) by open-label method into two groups with a single administration of vaccine at dose 1 and at dose 2 was performed. In phase II (double-blind randomized), subjects were allocated to immunization with vaccine at doses 1, 2 or placebo in a 1:1:1 ratio. To evaluate the immunogenicity of an inactivated whole-virion booster vaccine against SARS-CoV-2 («BelCovidVac») in 135 healthy subjects (18–50 years of age in phase 1 and 18–60 years of age in phase 2) previously vaccinated/recovered from COVID-19. IgG concentration (BAU/mL) to the S-protein of SARS-CoV-2 was measured by the «SARS-CoV-2-IgG quantitative-ELISA-BEST» ELISA kit, viral neutralising activity of sera and proliferative activity of T-lymphocytes were evaluated, geometric mean (GMC) of IgG concentration was calculated, geometric mean of virus neutralizing activity titer (GMT compared to baseline). Statistical processing of the data was performed using the R programming language. **Results.** The values of fold change in IgG concentration to SARS-CoV-2 on day 42 and 90 in subjects who received «BelCovidVac» vaccine were significantly higher than those of subjects who received placebo ($p=0,05$, $p=0,02$, respectively). The value of the fold change in the titer of viral neutralizing activity in the study subjects who received «BelCovidVac» vaccine was significantly higher than the values of the subjects who received placebo ($p=0,02$). A statistically significant positive correlation ($\rho_{Sp}=0,51$ $p=0,0005$) between the content of antigen-specific T-cells and the level of IgG after 28 days in the studied subjects and between the fold change in the titer of viral neutralizing activity of sera and the fold change in IgG concentration ($\rho_{Sp} = 0,40$ $p<0,001$) was established. On day 180, all groups of subjects show a decrease in antigen-specific IgG concentrations to the initial level. **Discussion.** At the time of the search for volunteers and the beginning of the clinical trial of the vaccine «BelCovidVac» the immune layer of the population had already been formed, which made the task of the researchers more difficult. But the vaccine «BelCovidVac» showed its immunogenicity, as evidenced by the results of the study. **Conclusions.** A significant increase in GMC IgG and GMT viral neutralizing activity of sera in the group vaccinated with «BelCovidVac» and no significant increase in GMC IgG and GMT viral neutralizing activity of sera in the placebo group were revealed, which is the evidence of immune response stimulation as a result of «BelCovidVac» vaccine administration and its efficacy.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccination, «BelCovidVac» vaccine, clinical trials, immunogenicity, concentration of specific IgG (BAU/ml), enzyme-linked immunosorbent assay
No conflict of interest to declare.

For citation: Stoma IO, Voropaev EV, Mikhailova EI et al. Evaluation of immunogenicity of inactivated whole-virion booster vaccine against SARS-CoV-2 in a phase I, II clinical trial. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(6):61-72 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-61-72>

Acknowledgment

The authors express their sincere gratitude for the help in conducting research: to the research doctors of Gomel State Medical University: BS Yaroshevich, OS Pershenkova, MN Mirga; to the research doctors of Gomel Regional Clinical Hospital: SG Berdnik, IA Krepchuk, DI Svirskaya, OL Palkovsky, FV Baginsky. Special thanks to TS Petrenko, Head of the laboratory at the Gomel Regional Clinical Hospital.

* For correspondence: Katsiaryna S. Korsak, Assistant of the department of epidemiology and evidence-based medicine of Gomel State Medical University, 5, st. Lange, Gomel, 246050, Belarus. +375 (232) 35-97-00, katsiaryna.korsak@gsmu.by. ©Stoma IO, et al.

Введение

Иммунизация является одним из ключевых компонентов первичной медико-санитарной помощи, а право на иммунизацию является неотъемлемым правом человека (ВОЗ) [1]. Очень важно создание собственной научной школы по проведению клинических исследований новых вакцин в Республике Беларусь, что позволит в будущем оперативно реагировать на острые инфекционные угрозы.

Во время пандемии COVID-19 многие страны, не имеющие собственного производства вакцин, столкнулись с ее недостатком, длительно находясь в листе ожидания либо получая вакцину в гораздо меньшем объеме, по сравнению с запрашиваемым количеством. Приоритет государств, производящих вакцины, был направлен, прежде всего, на обеспечение собственных граждан. Разработка и выпуск собственной вакцины, а также локализация производств иммунобиологических и лекарственных препаратов внутри страны, являются стратегическим звеном национальной безопасности. Развитие данной отрасли будет способствовать росту профессиональных компетенций научного сообщества, совершенствованию и модернизации промышленного производства. Изучение бустерных вакцин против COVID-19 продемонстрировало их вклад в формирование длительного иммунитета, а также подтвердило их эффективность и безопасность. Так, при исследовании более миллиона пациентов через 12 дней после бустерной дозы частота подтвержденной инфекции была ниже в группе ревакцинированных, по сравнению с группой пациентов, не прошедших ревакцинацию в 11,3 раза, а частота тяжелого течения COVID-19 сократилась в 19,5 раза [2]. Всего, по данным ВОЗ, только первые бустерные вакцины предотвратили 700 тысяч смертей от COVID-19. Исходя из этих данных бустерные вакцины стали необходимой контрмерой для укрепления иммунитета и реакции на антигенное разнообразие новых штаммов, особенно учитывая, что в мировой практике с точки зрения общественного здравоохранения коллективный иммунитет является конечной целью [3].

Ранее в нашей научной публикации [4], мы представили наиболее полные данные о профиле безопасности инактивированной цельновирионной бустер-вакцины против SARS-CoV-2, настоящая статья посвящена сугубо вопросам иммуногенности данной вакцины. Решение о создании белорусской вакцины от COVID-19 принято на основании Распоряжения Президента Республики Беларусь А. Г. Лукашенко №60-рп от 01.04.2021 «О создании вакцины». На момент утверждения Распоряжения преобладающим штаммом вируса SARS-CoV-2 в белорусской популяции был вариант Дельта, не терявший своей актуальности на протяжении длительного времени, который и был выбран в качестве основного активного компонента разрабатываемой вакцины [5,6].

Цель – оценить иммуногенность цельновирионной вакцины против SARS-CoV-2 на I, II фазе ран-

домизированного двойного слепого клинического исследования (до 180 дня).

Материалы и методы

Исследуемый лекарственный препарат вакцина «БелКовидВак» представляет собой цельновирионную инактивированную бустер-вакцину для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (производитель: открытое акционерное общество «БелВитунифарм», Республика Беларусь).

Вакцина «БелКовидВак» – суспензия в дозах 0,5 и 1,0 мл активного компонента (действующее вещество) – цельновирионный антиген инактивированного вируса SARS-CoV-2, штамм SARS-CoV-2/AU.122/2107 (вариант Дельта B.1.617.2.122) в количестве 280–450 пикограмм RBD-домена S-белка вируса. Антиген получен путем культивирования вируса на чувствительной для него культуре клеток почки африканской зеленой мартышки Vero E6. Удаление клеточного дебриса осуществлялась инактивацией химическим методом (в качестве инактивирующего агента используется β-пропиолактон), концентрирование с использованием системы тангенциальной фильтрации, очистка вирусного антигена методом двухступенчатой хроматографии, сорбция вирусного антигена на адьюванте (алюминия гидроксид гидратированный). Антиген является активной фармсубстанцией вакцины «БелКовидВак», в технологическом процессе производства вакцины получается в виде очищенного вирусного концентрата.

Препарат делится на две дозы:

Состав дозы 1: действующее вещество: антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 соответствует 280–450 пикограмм RBD-домена S-белка вируса. Вспомогательные вещества: алюминия гидроксид гидратированного не более 1,2 мг, натрия хлорида 4,0 мг, калия хлорида 0,1 мг, динатрия фосфат дигидрат 0,89 мг, калия дигидрофосфат 0,12 мг, вода для инъекций до 0,5 мл.

Состав дозы 2: действующее вещество: антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 – соответствует 560–900 пикограмм RBD-домена S-белка вируса. Вспомогательные вещества: алюминия гидроксид гидратированного не более 2,40 мг, натрия хлорида 8,0 мг, калия хлорида 0,2 мг, динатрия фосфат дигидрат 1,78 мг, калия дигидрофосфат 0,24 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Плацебо: изотонический раствор натрия хлорида 0,5 мл.

Одноцентровое проспективное рандомизированное двойное (слепое в фазе II) исследование проводилось с 9 октября 2023 г. по 7 мая 2024 г. на базе Гомельской областной клинической больницы. Протокол исследования был выполнен в соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического Союза [7].

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Гомельской областной клини-

ческой больницы. Перед включением в исследование от каждого добровольца получено письменное информированное согласие. В исследовании участвовали 135 здоровых добровольцев: в возрасте 18–50 лет в фазе I и 18–60 лет в фазе II. С учетом возможного досрочного выбывания и отсутствия данных по оценке первичной конечной точки предусмотрено участие дублеров. Фаза I – доза-эскалирующее исследование, в котором все участники были распределены последовательно без применения рандомизации на две группы: группа 1 (12 участников) с однократным введением вакцины в дозе 1 (0,5 мл) и группа 2 (12 участников) с однократным введением вакцины в дозе 2 (1 мл). Основная цель фазы I – проверка безопасности вакцины, это обусловило возраст добровольцев – 18–50 лет и начало набора в группу 2 – через 7 дней наблюдения за безопасностью участников, получивших дозу 1 вакцины.

Фаза II была инициирована только после того, как были получены данные по безопасности после 7-дневного периода наблюдения за группой 2 участников, получивших две дозы вакцины. В фазе II приняли участие 105 добровольцев, которые были распределены с помощью рандомизации методом конвертов на три группы: группа 3 (37 участников) с однократным введением вакцины в дозе 1 (0,5 мл), группа 4 (37 участников) с однократным введением вакцины в дозе 2 (1 мл) и группа 5 (37 участников) с однократным введением плацебо (0,5 мл). Все участники должны были не ранее чем за 6 месяцев до визита скрининга вакцинированы ≥ 2 дозами любой зарегистрированной вакциной против вируса SARS-CoV-2 и/или переболеть COVID-19, за исключением серьезных или критических случаев заболевания.

Критериями невключения были: подтвержденный SARS-CoV-2 на момент скрининга с помощью ОТ-ПЦР и/или ИФА (IgM); наличие значимых инфекций и других заболеваний, включая лихорадку $>37,8$ °C; и/или наличие симптомов, свидетельствующих о COVID-19, в день рандомизации или за 3 месяца до нее; наличие в анамнезе серьезной или критической клинической картины COVID-19, входение в группы высокого риска заболеваемости COVID-19 (медицинские работники, оказывающие амбулаторную и/или стационарную помощь субъектам с подтвержденным диагнозом COVID-19, контактным лицам и лицам с подозрением на наличие заболевания).

Концентрацию иммуноглобулинов класса G к поверхностному гликопротеину S вируса SARS-CoV-2 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» в сыворотке крови для всех участников в дни, соответствующие расписанию процедур исследования. Анализ проводили в соответствии с инструкцией производителя на спектрофотометре Tecan Sunrise. Результаты представлены в виде концентрации в BAU/мл [8,9].

Вируснейтрализующую активность сывороток крови участников исследования, иммунизированных препаратом инактивированного вируса «Бел-КовидВак», определяли в реакции нейтрализации коронавируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero E6 по цитопатическому действию – возникновению дегенеративных изменений в клеточной культуре. Для проведения реакции нейтрализации использовали штамм вируса SARS-CoV-2/AY.122/2107 (вариант Дельта B.1.617.2.122, примененный при разработке и производстве вакцины) из Специализированной коллекции вирусов и бактерий, патогенных для человека (номер РКПБА-2021-414). Штамм вируса на культуре клеток Vero E6 вызывал выраженное цитопатическое действие. Штамм выделен из назофарингеальных мазков пациентов с COVID-19. Титр сыворотки рассчитывали согласно формуле Кербера по конечной точке нейтрализации (50% нейтрализующего титра) [10]. Каждую сыворотку исследовали в реакции нейтрализации индивидуально.

Пролиферативная активность Т-лимфоцитов была определена у 45 участников в соответствии с протоколом по дозе.

Для оценки пролиферативной активности Т-лимфоцитов использовали мононуклеарные клетки периферической крови (МПК), окрашенные витальным красителем Tag-it Violet (Biolegend, Великобритания). Клетки ($1,2 \times 10^6$ клеток/мл) инкубировали в присутствии пула синтетических S-пептидов SARS-CoV-2 (MABTECH, США) в течение 5 суток. После инкубации МПК окрашивали антителами к рецептору CD3 (EXBIO, Чехия) и красителем 7-AAD (EXBIO, Чехия) для дифференцировки живых и мертвых клеток. Пролиферативную активность оценивали по изменению интенсивности флуоресценции Tag-it Violet.

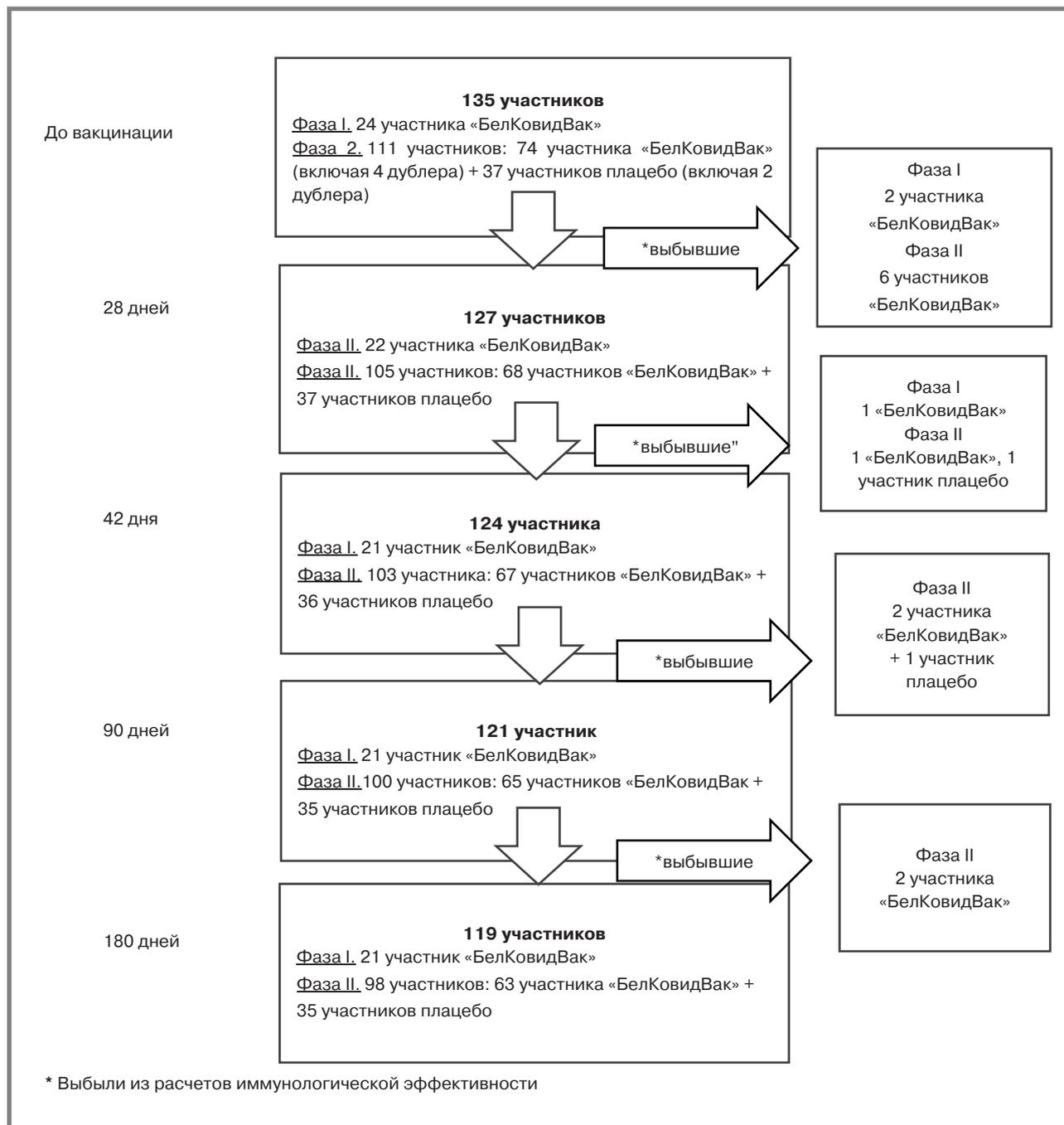
Содержание антигенспецифических Т-клеток рассчитывали по формуле:

$$X = \%S - \%K,$$

где %S – процент пролиферирующих клеток при рестимуляции пулом S-пептидов SARS-CoV-2, %K – процент пролиферирующих клеток без рестимуляции.

Статистическая обработка данных проведена с помощью языка программирования R (версия 4.3.2), пакеты tidyverse (version 1.3.2), rstatix (version 0.7.2), ggstatsplot (version 0.12.1). Описание данных представлено в виде медианы, квартилей, максимального и минимального значений. Анализ соответствия распределения значений признака модели нормального распределения выполнен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для категориальных и порядковых признаков описание представлено в виде абсолютного и относительного количества значений признака. Сравнение двух независимых выборок выполнено с применением t-критерия Уэлча или U-критерия Манна-

Рисунок 1. Динамика изменения состава участников на протяжении всего периода исследования
Figure 1. Dynamics of participants' number changes during the research period



Уитни. Сила связи между количественными признаками оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (ρ_{sp}). Оценивались 95% доверительные интервалы для среднего геометрического значения концентрации IgG (СГТ), среднего геометрического значения вируснейтрализующей активности (ВНА). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты

Участники исследования, получившие дозу 1 вакцины «БелКовидВак» или дозу 2 были объединены в группу «вакцинированные», что позволило увеличить размер выборки при сравнении

с участниками исследования, получившими плацебо. Данное действие не противоречит дизайну исследования.

Распределение участников в ходе исследования представлено на рисунке 1.

В фазе I (день 7, 14, 28) и в фазе II (день 28, 42, 90, 180) наряду с определением IgG к поверхностному S-белку вируса SARS-CoV-2, выявляли наличие IgM к вирусу SARS-COV-2, а также проводили тестирование на наличие вируса SARS-COV-2 методом ПЦР. Участники, у которых был обнаружен вирус SARS-COV-2 методом ПЦР, а также те участники, у которых были выявлены IgM к вирусу SARS-COV-2, впоследствии были исключены из статистических

Таблица. Описательная характеристика участников исследования
Table. Descriptive characteristics of the study participants

Параметр Parameter	Вакцина Vaccine (N=98)	Плацебо Placebo (N=37)	Всего Total (N=135)
Возраст Age Median (Mode) [Q1; Q3] [min; max]	44,50 (42,00) [38,00; 49,00] [19,00; 61,00]	42,00 (30,00) [37,00; 47,00] [20,00; 59,00]	44,00 (42,00) [38,00; 49,00] [19,00; 61,00]
Пол, абс. % Sex, abs., %			
Женский Female	47 (48,0%)	18 (48,6%)	65 (48,1%)
Мужской Male	51 (52,0%)	19 (51,4%)	70 (51,9%)

расчетов для исследования иммунологической эффективности вакцины «БелКовидВак». Исключение вышеперечисленных участников было обусловлено тем, что острая инфекция могла бы дополнительно оказать стимулирующий эффект, повысив концентрацию IgG к вирусу SARS-CoV-2, формируя «гибридный иммунитет» (вырабатывается в результате перенесенной инфекции и вакцинации, сочетая искусственный и естественный иммунитет), что сформировало бы ложное представление в сторону большей иммуногенности вакцины «БелКовидВак»,

искажив результаты исследования ее иммунологической эффективности.

Исследование предусматривало оценку кратного изменения концентрации IgG к поверхностному гликопротеину S коронавируса SARS-CoV-2, а также анализ СГТ IgG к поверхностному гликопротеину S коронавируса SARS-CoV-2 на всех точках исследования.

На рисунке 2 видно, что значение кратного изменения концентрации IgG на 42 день в группе вакцинированных «БелКовидВак» (Median [Q1; Q3]

Рисунок 2. Сопоставление кратного изменения концентрации IgG к поверхностному гликопротеину S коронавируса SARS-CoV-2 (BAU/мл) у добровольцев, получивших вакцину «БелКовидВак» или плацебо (день 1–42)

Figure 2. Comparison of fold change IgG concentration to SARS-CoV-2 coronavirus surface glycoprotein S (BAU/mL) in subjects received BelCovidVac vaccine or placebo (day 1–42)

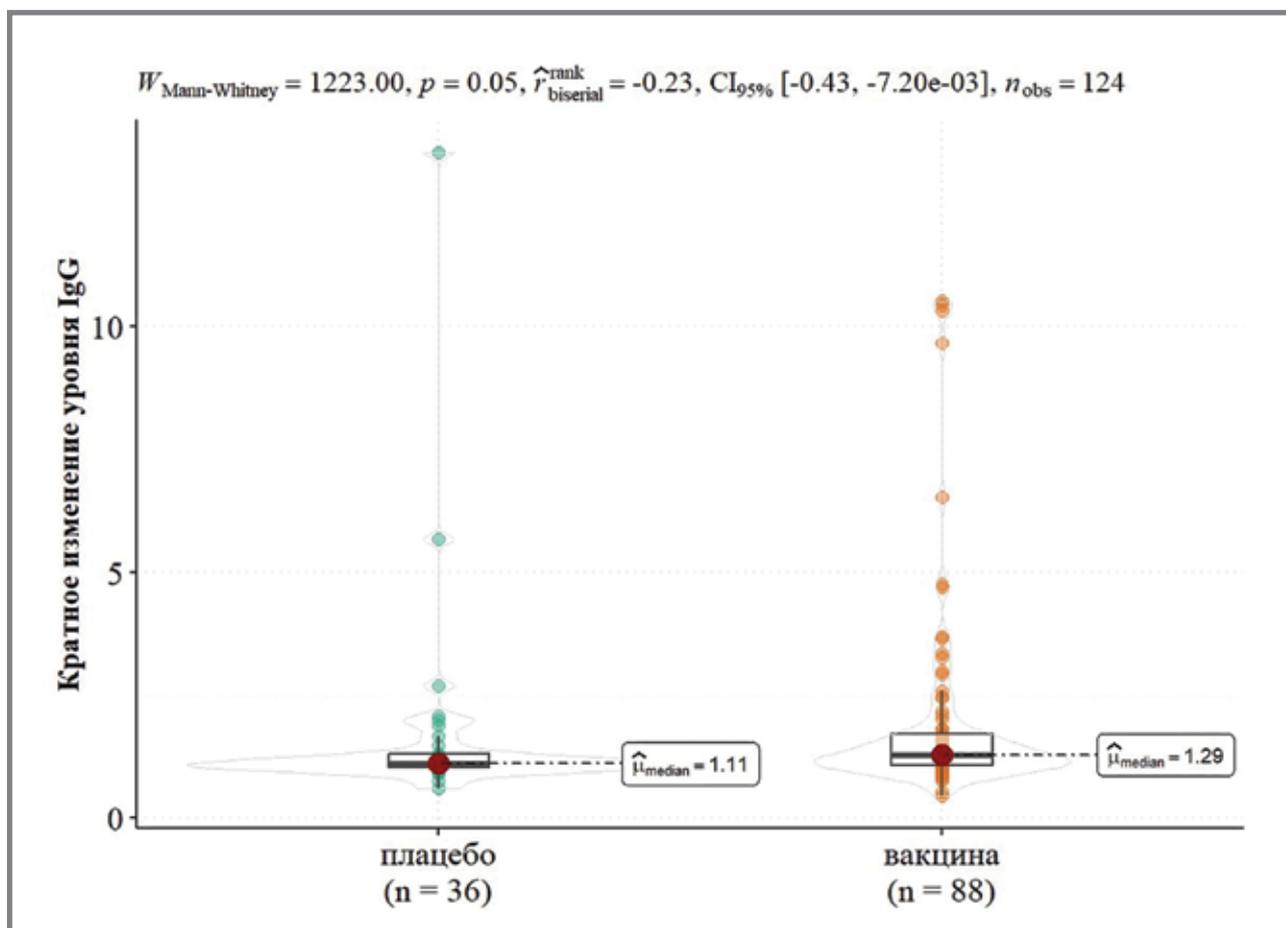
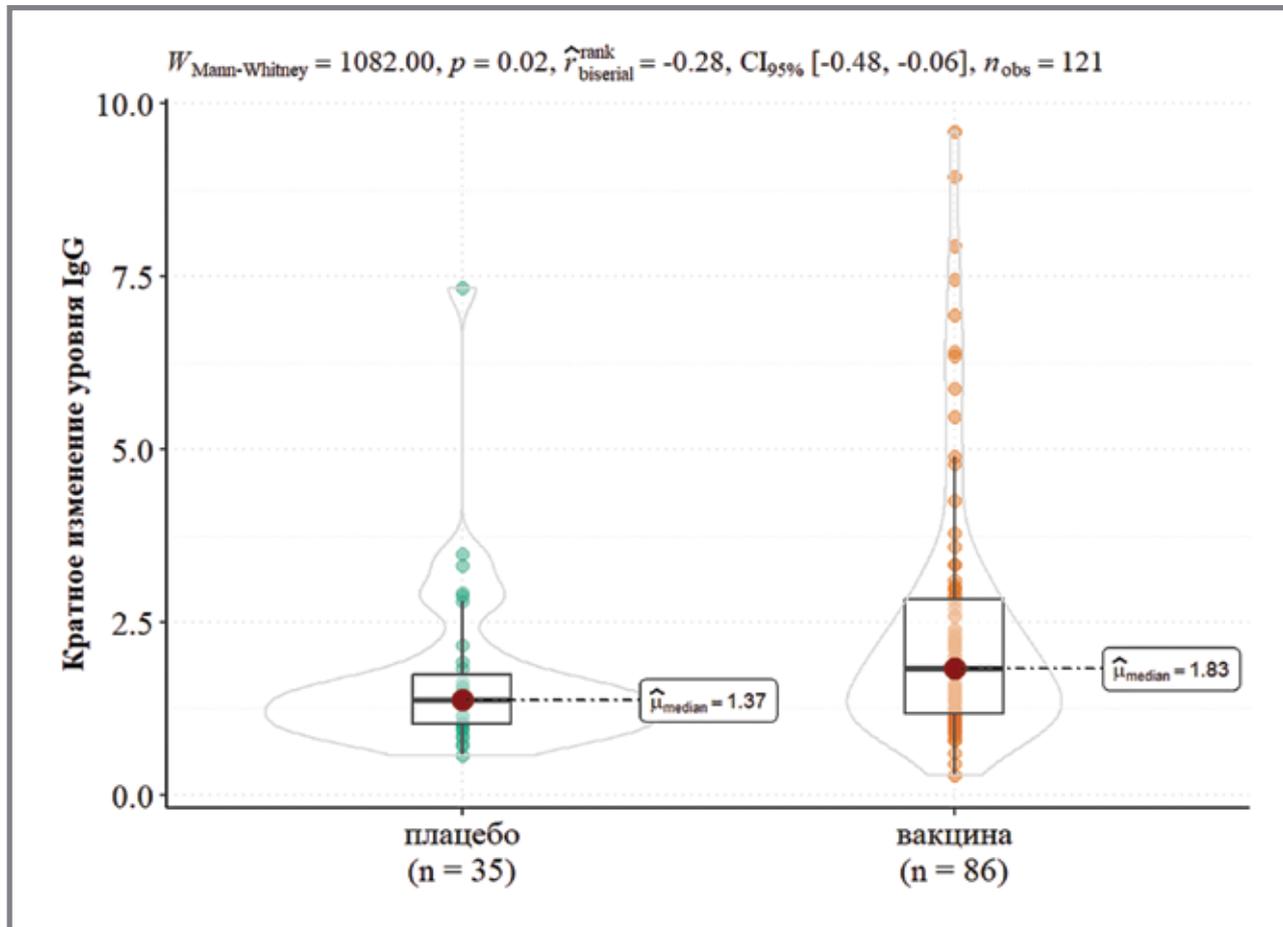


Рисунок 3. Сравнение кратного изменения концентрации IgG к поверхностному гликопротеину S коронавируса SARS-CoV-2 (BAU/мл) у добровольцев, получивших вакцину «БелКовидВак» или плацебо (1–90 день)

Figure 3. Comparison of fold change IgG concentration to SARS-CoV-2 coronavirus surface glycoprotein S (BAU/mL) in the groups of study subjects who received BelCovidVac vaccine or placebo (day 1–90)



[min; max] 1,29 [1,08; 1,71] [0,45; 10,51]; значение (SD) 1,99 (+/-2,05) значительно выше ($p = 0,05$) чем в группе плацебо (Median [Q1; Q3] [min; max] 1,11 [1,03; 1,32] [0,61; 13,53]; значение (SD) 1,70 (+/-2,20)).

На рисунке 3 можно отметить, что значение кратного изменения концентрации IgG на 90-й день в группе вакцинированных «БелКовидВак» (Median [Q1; Q3] [min; max] 1,83 [1,18; 2,84] [0,28; 9,60]; значение (SD) 2,43 (+/-1,93) значительно выше ($p = 0,02$) по сравнению с группой плацебо (Median [Q1; Q3] [min; max] 1,37 [1,03; 1,74] [0,57; 7,33]; значение (SD) 1,69 (+/-1,23)).

Сравнение значений кратного изменения концентрации IgG на 180-й день по отношению к значению до иммунизации в группах, получивших вакцину «БелКовидВак» и плацебо, показало отсутствие статистической значимости ($p = 0,10$).

На следующем этапе работы анализировали GMC, анализ которых представлен на рисунке 4.

Как видно на рисунке 4 значимое увеличение СГТ IgG ($p < 0,05$) в группе вакцинированных на 28-й, 42-й и 90-й день и отсутствие значимого увеличения СГТ в группе плацебо ($p > 0,05$) является доказательством стимуляции иммунного отве-

та в результате введения вакцины «БелКовидВак» и ее эффективности.

Сравнение на 28-й день кратности изменения \log_2 50% нейтрализующего титра антител в группах участников, получавших вакцину «БелКовидВак» или плацебо, выявило статистически значимые различия ($p = 0,02$) (рис. 5).

Данные СГТ вируснейтрализующей активности сывороток вакцинированных «БелКовидВак» и плацебо представлены на рисунке 6. Как видно на рисунке 6, несмотря на то, что на 28-й день отсутствуют значимые различия между СГТ вируснейтрализующей активности сывороток в группе вакцинированных в группе плацебо ($p > 0,05$), отмечено значимое увеличение СГТ вируснейтрализующей активности сывороток на 28-й день по сравнению с 1-м днем в группе вакцинированных «БелКовидВак» (7,74 95% ДИ [7,41; 8,08] и 8,42 95%ДИ [8,16; 8,69] день 1-й и 28-й соответственно, $p < 0,05$) и отсутствие значимого увеличения СГТ в группе плацебо (8,11 95%ДИ [7,57; 8,69] и 8,43 95%ДИ [7,86; 9,04] день 1-й и 28-й соответственно, $p > 0,05$).

Установлена статистически значимая положительная корреляционная связь между кратностью изменения титра вируснейтрализующей активно-

Рисунок 4. Средняя геометрическая концентрация IgG (BAU/мл) у добровольцев до введения на 28-й, 42-й, 90-й и 180-й день и после введения вакцины «БелКовидВак» или плацебо

Figure 4. Geometric mean concentrations IgG (BAU/mL) in the groups of study subjects before and at 28, 42, 90 and 180 days after BelCovidVac vaccine or placebo administration

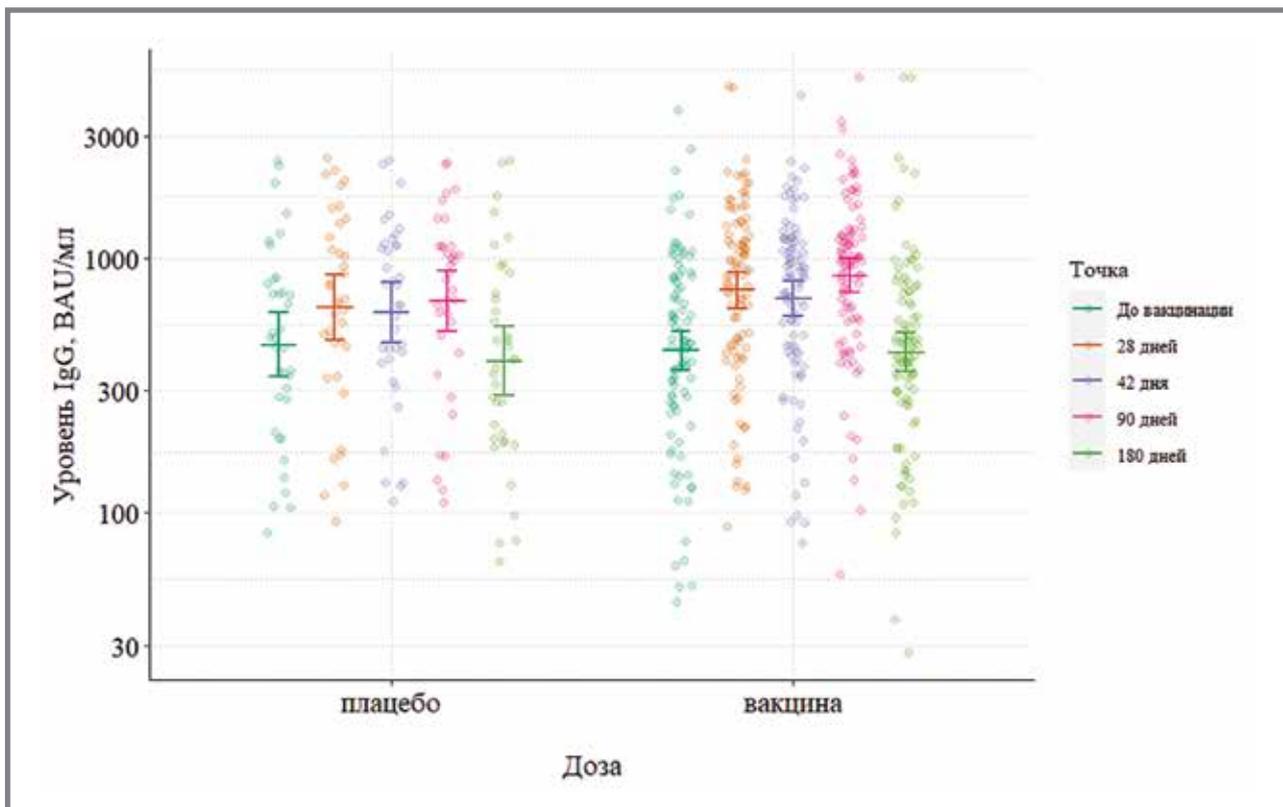


Рисунок 5. Кратное изменение титра вируснейтрализующей активности антител у добровольцев, получивших вакцину «БелКовидВак» или плацебо на «День 28», по сравнению с титром вируснейтрализующей активности у добровольцев, получивших вакцину «БелКовидВак» или плацебо до их введения

Figure 5. Fold change in the viral neutralizing activity antibodies titer of study subjects who received BelCovidVac vaccine or placebo on Day 28 compared to the viral neutralizing activity titer of study subjects who received BelCovidVac vaccine or placebo before its administration

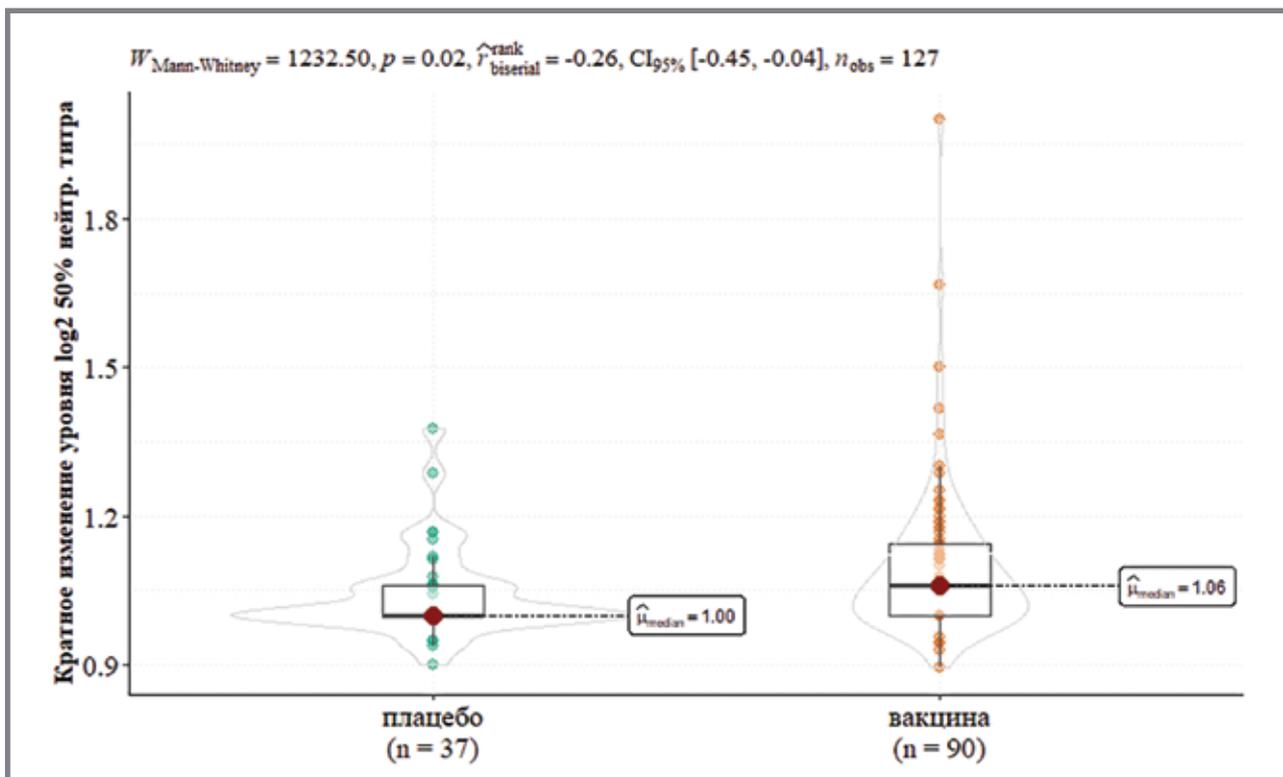


Рисунок 6. Среднее геометрическое значение титра вируснейтрализующей активности до введения вакцины «БелКовидВак» или плацебо на 28-й день после введения вакцины «БелКовидВак» или плацебо
Figure 6. Geometric mean titer of viral neutralizing activity before administration of BelCovidVac vaccine or placebo compared to geometric mean titer on day 28 after BelCovidVac vaccine or placebo administration

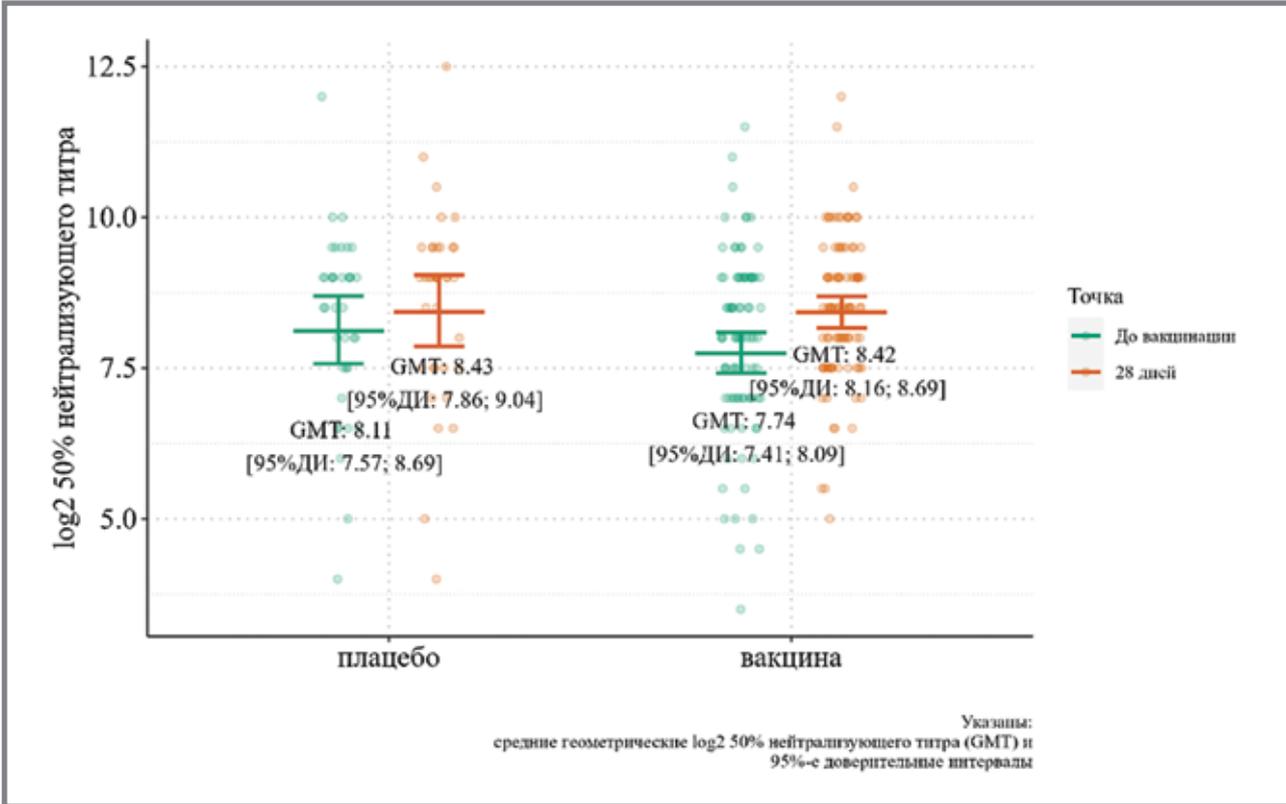


Рисунок 7. Соотношение кратного изменения вируснейтрализующей активности к кратному изменению концентрации IgG (1–28-й день) у вакцинированных
Figure 7. Correlation of the fold change of viral neutralizing activity to the fold change of IgG concentration (day 1–28) in the vaccinated

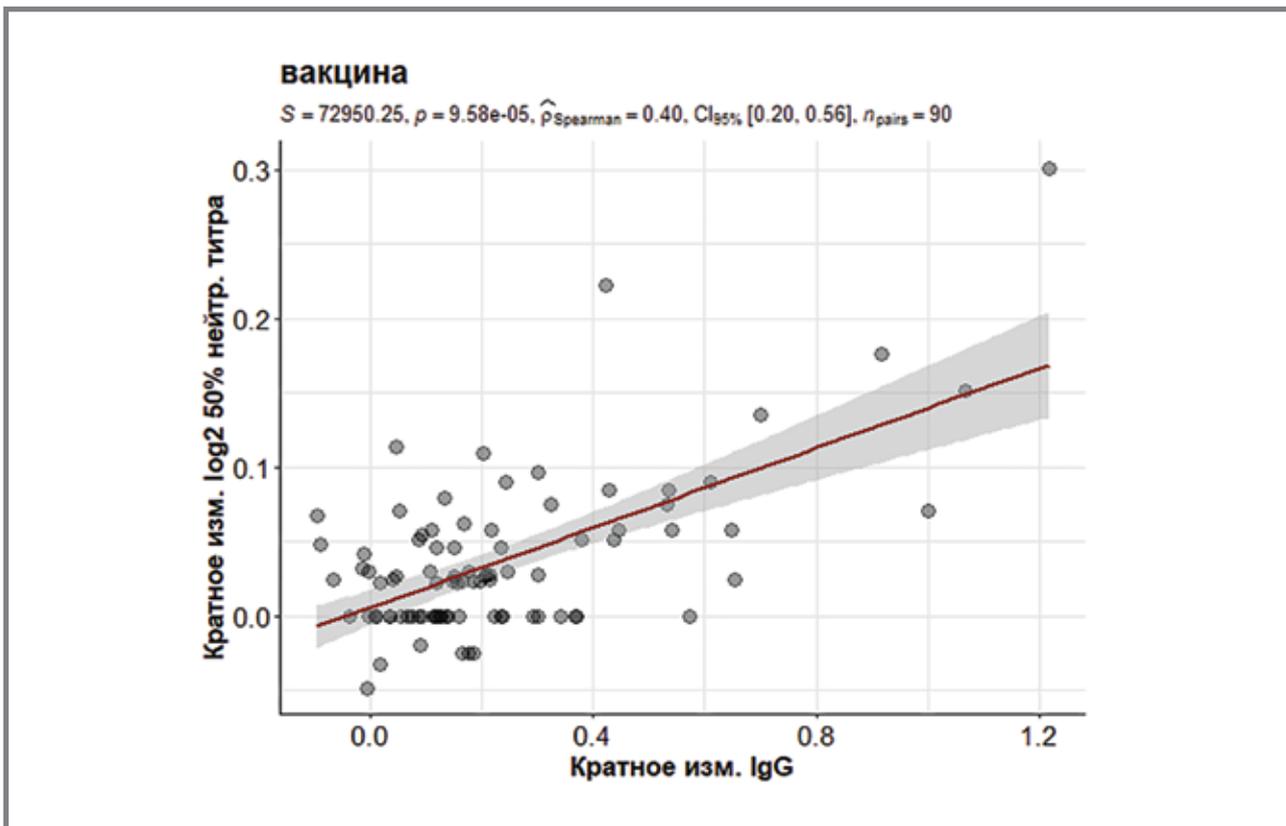
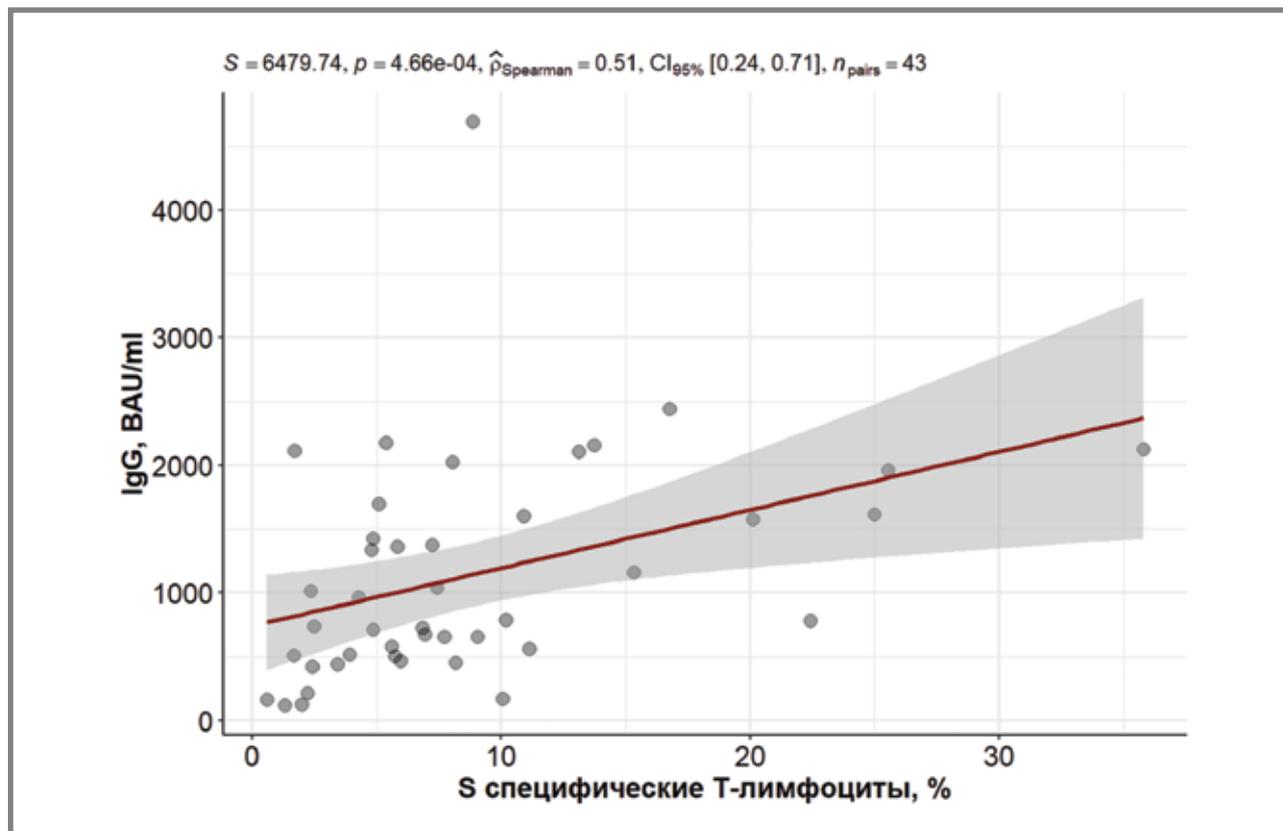


Рисунок 8. Содержание антигенспецифических Т-лимфоцитов, выявленных с помощью пролиферативного теста после рестимуляции пулом S-пептидов вируса SARS-CoV-2, в зависимости от уровня IgG (BAU/ml) на 28 день после введения вакцины «БелКовидВак» или плацебо

Figure 8. Antigen-specific T-lymphocyte content detected by proliferative test after restimulation with S-peptide pool of SARS-CoV-2 virus in relation to IgG levels (BAU/ml) on day 28 after administration of BelCovidVac vaccine or placebo



сти сывороток и кратностью изменения концентрации IgG ($\rho_{sp} = 0,40$ $p < 0,001$, рис. 7) и между содержанием антигенспецифических Т-клеток и уровнем IgG через 28 дней у обследованных ($\rho_{sp} = 0,51$ $p = 0,0005$, рис. 8).

Обсуждение

Вируснейтрализующая активность сывороток крови участников исследования оценивалась специфично к штамму вируса SARS-CoV-2/AY.122/2107 (вариант Дельта B.1.617.2.122), который входит в состав вакцины «БелКовидВак». Определение концентрации иммуноглобулинов класса G к поверхностному гликопротеину S вируса SARS-CoV-2 является менее специфичным методом, так как изучает общий иммунный ответ вирусу SARS-CoV-2 без привязки к конкретному штамму. В ходе исследования была выявлена корреляционная связь вируснейтрализующей активности сывороток с концентрацией IgG к SARS-CoV-2, а также корреляционная связь содержания антигенспецифических Т-клеток и концентрации IgG, из чего можно сделать вывод о специфичности гуморального и Т-клеточного иммунитета у добровольцев, получивших вакцину «БелКовидВак», к варианту Дельта штамма вируса SARS-CoV-2.

Стоит отметить, что в период выбора добровольцев, а также начала клинического исследова-

ния вакцины «БелКовидВак» в популяции уже была сформирована иммунная прослойка населения вследствие перенесенной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также предыдущего введения вакцины от коронавирусной инфекции («гибридный иммунитет»).

Предварительно (за год до начала I этапа клинического исследования иммунобиологического препарата «БелКовидВак») нами было проведено исследование иммуногенности бустерной вакцины Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) производства Республики Куба, в ходе которого был выявлен первоначально высокий уровень IgG у участников исследования (рукопись с результатами данного исследования на данный момент находится на стадии рецензирования).

Наличие сформированного коллективного иммунитета у населения усложнило задачу исследователей как на начальном этапе, так и при последующем анализе полученных данных. Но, несмотря на эти обстоятельства, вакцина «БелКовидВак» показала свою иммуногенность, о чем свидетельствуют результаты нашего исследования.

Выводы

1. Кратность увеличения концентрации антигенспецифических IgG значимо выше в группе вакцинированных участников исследования на 42 и 90 день

- после введения вакцины «БелКовидВак» по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).
- Выявлено значимое увеличение СГТ антигенспецифических IgG в группе участников, получивших вакцину «БелКовидВак» на 28-й, 42-й и 90-й день после иммунизации по сравнению с данными, полученными до вакцинации ($p < 0,05$). В этих же точках исследования в группе плацебо статистически значимого увеличения СГТ не выявлено ($p > 0,05$). На 180-й день у всех участников происходило снижение концентрации антигенспецифических IgG до первоначального уровня.
 - В группе участников, получивших вакцину «БелКовидВак», отмечено значимо более высокое кратное увеличение титра вируснейтрализующей активности на 28-й день по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$).
 - На 28-й день после введения вакцины «БелКовидВак» отмечено значимое повышение СГТ вируснейтрализующей активности ($p < 0,05$), в группе плацебо статистически значимого увеличения СГТ не выявлено ($p > 0,05$).
 - Установлена статистически значимая положительная корреляционная связь ($\rho_{sp} = 0,51$, $p = 0,0005$) между содержанием антигенспецифических Т-клеток и уровнем IgG через 28 дней у обследованных и между кратностью изменения титра вируснейтрализующей активности сывороток и кратностью изменения концентрации IgG ($\rho_{sp} = 0,40$, $p < 0,001$).

Литература

- Вакцины и иммунизация. Доступно на: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1. Ссылка активна на 28.10.2024.
- Bar-On Y.M., Goldberg Y., Mandel M., et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385, N15. P. 1393–1400.
- Fontanet A., Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: Where are we? // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20. P. 583–584.
- Стома И. О., Воропаев Е. В., Михайлова Е. И. и др. Оценка безопасности инактивированной цельновирионной бустер-вакцины против вируса SARS-CoV-2 («БелКовидВак») у иммунизированных лиц от 18 до 60 лет (28-дневный период наблюдения). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2024. Т. 23, №3. С. 107–119.
- Гасич Е. Л., Булда К. Ю., Дрозд А. М. и др. Применение современных технологий для молекулярно-эпидемиологического слежения за распространением возбудителя новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и прогноза развития эпидемии COVID-19. *Новости медико-биологических наук.* 2021. Т. 21, № 4. С. 76–84.
- Фельдблюм И. В., Девятков М. Ю., Репин Т. М. и др. Изменчивость вируса SARS-CoV-2 и восприимчивости населения в динамике развития эпидемического процесса. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2023. Т. 2, №5. С. 4–11.
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Доступно на: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600334>. Ссылка активна на 20 октября 2024.
- Kamińska D., Dęborska-Materkowska D., Kościelka-Kasprzak K., et al. Immunity after COVID-19 Recovery and Vaccination: Similarities and Differences // *Vaccines (Basel)*. 2022. Vol. 10, N7. P.1068.
- Müller L., Kannenberg J., Biemann R., et al. Comparison of the measured values of quantitative SARS-CoV-2 spike antibody assays. *J. Clin. Virol.* 2022. Vol. 155. P. 105269.
- Красько А. Г., Климович О. В., Семёнов С. Ф. и др.; Республиканский научно-практ. центр эпидемиологии и микробиологии. Метод нейтрализации вируса Sars-cov-2 на культуре перmissive клеток для диагностики Covid-19. *Инструкция по применению.* Минск, 2023. Доступно на: https://www.belriem.by/images/docs/instruction_main/054-0623_18.12.2023.pdf. Ссылка активна на 28.10.2024

References

- Vaccines and immunization. Available at: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1. Accessed: 28 Oct 2024. (In Russ.).
- Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1393–1400.
- Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: Where are we? *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:583–584. doi: 10.1038/s41577-020-00451-5
- Stoma IO, Voropaev EV, Mikhailova EI, et al. Safety Assessment of Inactivated Whole Virion Booster Vaccine against the SARS-CoV-2 Virus (BelCovidVac) in Immunized Study Subjects aged 18 to 60 Years (day 28). *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2024;23(3):107–119. (In Russ.). doi:10.17816/PTORS5350-57.
- Gasich EL., Bulda KYu., Drozda A.M., et al. Pplication of modern technologies for molecular-epidemiological tracking of the distribution of the causator of new coronaviral infection SARS-CoV-2 and forecasting the development of the COVID-19 epidemic. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2021;21(4):76–84.
- Feldblum IV., Devyatkov MY, Repin TM, et al. Variability of the SARS-CoV-2 virus and the susceptibility of the population in the dynamics of the development of the epidemic process // *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(5):4–11 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-5-4-11>.
- Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission N79 of 3 November 2016 «On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union». [Internet]. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600334>. Accessed: 20 Oct 2024 (In Russ.).
- Kamińska D, Dęborska-Materkowska D, Kościelka-Kasprzak K, et al. Immunity after COVID-19 Recovery and Vaccination: Similarities and Differences. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(7):1068. doi: 10.3390/vaccines10071068
- Müller L, Kannenberg J, Biemann R, et al. Comparison of the measured values of quantitative SARS-CoV-2 spike antibody assays. *J Clin Virol.* 2022;155:105269. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105269
- Krasko AG, Klimovich OV, Semenov SF, et al.; Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. Method for neutralizing the Sars-cov-2 virus on a culture of permissive cells for the diagnosis of Covid-19. *Instructions for use.* insk; 2023. Available at: https://www.belriem.by/images/docs/instruction_main/054-0623_18.12.2023.pdf. Accessed: 28 Oct 2024. (In Russ.).

Об авторах

- Игорь Олегович Стома** – д. м. н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 232-35-97-00, igor.stoma@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0483-7329.
- Евгений Викторович Воропаев** – к. м. н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 33-691-37-13, voropaev.evgenii@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9435-6109.
- Елена Ивановна Михайлова** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 29-646-52-06, elena.mikhailova@tut.by. ORCID: 0000-0001-9716-4009.

About the Authors

- Igor O. Stoma** – Dr. Sci. (Med.), professor, Gomel State Medical University. +375 232-35-97-00, igor.stoma@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0483-7329.
- Evgeny V. Voropaev** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, vice-rector for scientific work, Gomel State Medical University. +375 33-691-37-13, voropaev.evgenii@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9435-6109.
- Elena I. Mikhailova** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general and clinical pharmacology, Gomel State Medical University. +375 29-646-52-06, elena.mikhailova@tut.by. ORCID: 0000-0001-9716-4009.
- Katsiaryna S. Korsak** – Assistant Lecturer at the department of Epidemiology and evidence-based medicine, Gomel State Medical University. katsiaryna.korsak@gsmu.by. ORCID: 0000-0003-3461-3246.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- **Екатерина Сергеевна Корсак** – ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины УО «Гомельский государственный медицинский университет». katsiaryna.korsak@gsmu.by. ORCID: 0000-0003-3461-3246.
- **Ольга Викторовна Осипкина** – заведующая научно-исследовательской лабораторией УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 44-733-52-00, olga.osipkina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1931-4224.
- **Алина Викторовна Молчанова** – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 29-931-80-47, senalinusik@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7898-6530.
- **Алексей Алексеевич Ковалев** – старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 25-973-59-61, kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by. ORCID: 0000-0001-9148-487X.
- **Дмитрий Михайлович Лось** – начальник центра науки, медицинской информации и клинических испытаний УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 29-635-25-08, dimalos@list.ru. ORCID: 0000-0002-4714-4592.
- **Алексей Александрович Зятыков** – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 29-102-43-62, ziatskovaaa@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9542-3791.
- **Александр Сергеевич Шафорост** – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 29-532-55-79, asofocl@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6725-5353.
- **Марина Николаевна Яцук** – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375 29-735-52-77, marindanchek@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7759-7966.
- **Анна Юрьевна Брага** – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375-29-399-10-96, e annabraga1996@gmail.com. ORCID: 0009-0004-1696-9702.
- **Наталья Викторовна Трофимова** – к. м. н., доцент, доцент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет». +375-29-371-15-71, natfgom@tut.by. ORCID: 0000-0002-1970-8274.
- **Алина Михайловна Дронина** – к. м. н., доцент, заведующий организационным отделом научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь. +375 29-698-15-28, alinadronina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7020-387X.
- **Елена Леонидовна Гасич** – д. б. н., доцент, заведующая лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь. elena.gasich@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3662-3045.
- **Владимир Анатольевич Горбунов** – к. м. н., доцент, заместитель директора по научно-инновационной работе научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь. +375 44-773-73-57, gorbunov@belriem.by. ORCID: 0000-0002-4120-7863.
- **Андрей Евгеньевич Гончаров** – к. м. н., доцент, директор Государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь. andrei.hancharou@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4869-9864.
- **Olga V. Osipkina** – head of the research laboratory, Gomel State Medical University. +375 44-733-52-00, olga.osipkina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1931-4224.
- **Alina V. Molchanova** – senior lecturer at the department of general and clinical pharmacology, Gomel State Medical University. +375 29-931-80-47, senalinusik@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7898-6530.
- **Aleksey A. Kovalev** – senior lecturer at the department of medical and biological physics, Gomel State Medical University. +375 25-973-59-61, kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by. ORCID: 0000-0001-9148-487X.
- **Dmitry M. Los** – head of the center for science, medical information and clinical trials, Gomel State Medical University. +375 29-635-25-08, dimalos@list.ru. ORCID: 0000-0002-4714-4592.
- **Aliaksei A. Ziatskov** – senior researcher at the research laboratory, Gomel State Medical University. +375 29-102-43-62, ziatskovaaa@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9542-3791.
- **Aleksandr S. Shaforost** – senior researcher at the research laboratory, Gomel State Medical University. +375 29-532-55-79, asofocl@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6725-5353.
- Marina N. Yatsuk – researcher at the research laboratory, Gomel State Medical University. +375 29-735-52-77, marindanchek@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7759-7966.
- **Anna Yu. Braga** – assistant at the department of general and clinical pharmacology, Gomel State Medical University. +375 29-399-10-96, annabraga1996@gmail.com. ORCID: 0009-0004-1696-9702.
- **Natalya V. Trofimova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of general and clinical pharmacology of the Gomel State Medical University. +375 29-371-15-71, natfgom@tut.by. ORCID: 0000-0002-1970-8274.
- **Alina M. Dronina** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, head of the scientific and organizational department of the research institute of hygiene, toxicology, epidemiology, virology and Microbiology of the State Institution «Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health», Minsk, Belarus. +375 29-698-15, alinadronina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7020-387X.
- **Elena L. Gasich** – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, head of the laboratory for the diagnostics of HIV and concomitant infections of the research institute of hygiene, toxicology, epidemiology, virology and microbiology of the State Institution «Republican center for hygiene, epidemiology and public health», Minsk, Belarus. elena.gasich@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3662-3045.
- **Vladimir A. Gorbunov** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, deputy director for scientific and innovation work of the research institute of hygiene, toxicology, epidemiology, virology and microbiology of the State institution «Republican center for hygiene, epidemiology and public health», Minsk, Belarus. +375 44-773-73-57, gorbunov@belriem.by. ORCID: 0000-0002-4120-7863.
- **Andrei Ev. Hancharou** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the institute of biophysics and cell engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus. andrei.hancharou@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4869-9864.

Received: 01.10.2024. Accepted: 22.11.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 01.10.2024. Принята к печати: 22.11.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-73-82>

Вспышка норовирусной инфекции в гематологическом отделении детской многопрофильной больницы

М. А. Давыдова*^{1,2}, Г. Д. Брюханова¹, В. Н. Городин¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Краснодар

²ГБУЗ детская краевая клиническая больница, г. Краснодар

Резюме

Актуальность. Норовирусная инфекция в настоящее время считается самой частой причиной спорадических случаев и внебольничных вспышек острого гастроэнтерита (ОГЭ) в мире [1]. Вместе с тем вспышки инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), также нередко обусловлены норовирусом [2,3]. **Цель.** Анализ ключевых аспектов профилактики и противоэпидемических мероприятий норовирусной инфекции (НВИ) в гематологическом отделении. **Материалы и методы.** Использованы эпидемиологические методы исследования: описательный (интенсивность, динамика, пространственная характеристика вспышки НВИ); аналитический – продольное когортное исследование эпидемического процесса ИСМП – оценка гипотез о причинах и условиях, факторах риска и пути передачи норовируса среди пациентов и ухаживающих лиц в онкогематологическом отделении детской многопрофильной больницы. **Результаты и обсуждение.** Выявлена вспышка острого норовирусного гастроэнтерита заносного характера в онкогематологическом отделении детской многопрофильной больницы в феврале 2023 г. Проведен анализ распространения НВИ: установлен предполагаемый источник и механизм передачи норовирусной инфекции; показана хронология распространения норовируса среди пациентов и ухаживающих за ними лиц; представлен перечень противоэпидемических мероприятий, осуществленных в целях купирования вспышки; отражены сложности верификации эпидемиологического диагноза ИСМП (по факту оперативности проведения лабораторных исследований материала от больных). **Заключение.** По результатам проведенных мероприятий, предложены рекомендации по совершенствованию профилактических и противоэпидемических мероприятий при ОГЭ в детском онкогематологическом отделении.

Ключевые слова: норовирусный гастроэнтерит, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), противоэпидемические мероприятия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Давыдова М. А., Брюханова Г. Д., Городин В. Н. Вспышка норовирусной инфекции в гематологическом отделении детской многопрофильной больницы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):73-82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-73-82>

Outbreak of Norovirus Infection in the Hematology Department of a Children's Multidisciplinary Hospital

MA Davydova**^{1,2}, GD Bryukhanova¹, VN Gorodin¹

¹Kuban state medical University, Krasnodar, Russia

²State Budgetary Healthcare Institution of Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia

Abstract

Relevance. Noroviruses are currently considered the most common cause of sporadic cases and community-acquired outbreaks of acute gastroenteritis (AGE) worldwide [1]. However, outbreaks of healthcare-associated infections (HAI) are also often caused by norovirus etiology [2], including in the Russian Federation [3]. **Aim.** Analysis of key aspects of prevention and anti-epidemic measures against norovirus infection (NVI) in the hematology department. **Materials and methods.** The following epidemiological research methods were used: descriptive (intensity, dynamics, spatial characteristics of the NVI outbreak); analytical – longitudinal cohort study of the epidemic process of HAI – assessment of hypotheses about the causes and conditions, risk factors and routes of transmission of norovirus among patients and caregivers in the oncohematology department of the children's multidisciplinary hospital. **Results and discussion.** An outbreak of acute norovirus gastroenteritis of an imported nature was identified in the

* Для переписки: Давыдова Мария Алексеевна, заведующий отделом врач-эпидемиолог; аспирант 3-го года обучения кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и переподготовки преподавательского состава ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», 350921, г. Краснодар, поселок Белозерный, д. 19, кв. 37. +7 (918) 997-33-57, dav_maria22@mail.ru. ©Давыдова М. А. и др.

** For correspondence: Davydova Maria A., head of department doctor-epidemiologist, postgraduate student of the 3rd year students of department of infectious diseases and epidemiology of faculty of advanced training and retraining faculty Kuban state medical University, 19, apt. 37, Belozerny settlement, Krasnodar, 350921, Russia. +7 (918) 997-33-57, dav_maria22@mail.ru. ©Davydova MA, et al.

oncohematology department of a children's multidisciplinary hospital in February 2023, an analysis of the spread of NVI was carried out: the presumed source and mechanism of transmission of norovirus infection was established; the chronology of the spread of norovirus among patients and their caregivers is shown, a list of anti-epidemic measures taken to stop the outbreak is presented, and the difficulties of verifying the epidemiological diagnosis of HAI are reflected (based on the efficiency of laboratory testing of material from patients). **Conclusion.** Based on the results of the activities carried out, recommendations were proposed for improving preventive and anti-epidemic measures for acute gastroenteritis (AGE) in children's oncohematology departments.

Keywords: norovirus gastroenteritis, healthcare-associated infections (HAI), prevention and control measures
No conflict of interest to declare.

For citation: Davydova MA, Bryukhanova GD, Gorodin VN. Outbreak of norovirus infection in the hematology department of a children's multidisciplinary hospital. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):73-82 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-73-82>

Введение

Вспышки норовирусной инфекции (НВИ) часто возникают в местах большого скопления людей, таких как дома ухода, больницы, круизные корабли, рестораны, отели, лагеря отдыха и др. [1]. Вместе с тем вспышки инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), также нередко норовирусной этиологии [2,3]. Норовирус является основной причиной гастроэнтерита во всех возрастных группах, уносящего в мире ежегодно жизни около 200 000 человек [4]. Вспышки НВИ регулярно выявляют в образовательных учреждениях, в социальных учреждениях по уходу за престарелыми лицами и инвалидами (на них приходится до 40% случаев заболеваний, выявляемых в холодные месяцы года), в медицинских учреждениях психиатрического профиля, а также в специализированных стационарах, предназначенных для больных с тяжелой соматической патологией, сопровождающейся иммунодефицитом [5–8]. Показано, что после введения в гражданский оборот вакцины против ротавируса НВИ стала эмерджентной инфекцией среди детей, а генотип GII.4 обуславливает максимальный рост числа госпитализаций пациентов в возрасте до 5 лет ввиду тяжелого клинического течения болезни [9,10]. По оценкам британских специалистов, лечение больных НВИ обходится мировой экономике примерно в 48 млрд фунтов стерлингов ежегодно [4], что делает проблему глобальной и требует тщательной разработки противоэпидемических мероприятий при ИСМП норовирусной этиологии.

Норовирус характеризуется фекально-оральным механизмом с контактно-бытовым, пищевым и водным путями передачи от человека человеку, и заражение им приводит к развитию случаев бессимптомной инфекции или к острому гастроэнтериту (ОГЭ) с разной степенью выраженности клинических симптомов. Норовирус характеризуется высокой частотой мутаций, что позволяет появляться новым геновариантам возбудителя и приобретать устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды, в том числе к дезинфицирующим средствам [11,12]. На основе полного аминокислотного секвенирования капсидного белка VP1 и частичного секвенирования RdRp выделяют

10 геногрупп и 49 генотипов норовируса. Наиболее распространенные генотипы, вызывающие гастроэнтерит у людей, включают GI.1 и GII.4. При этом GII.4 ответственен за более тяжелое клиническое течение болезни, чаще требующее госпитализации больных. Кроме того, GII.4 был ответственен за 6 пандемических штаммов, в частности, варианта GII.4 Sydney (2012) [4]. Вакцины против норовируса разрабатываются и еще не получили широкого применения [13,16], вследствие чего для купирования вспышек применяют санитарно-противоэпидемические мероприятия, эффективные против возбудителей острых гастроэнтеритов вирусной этиологии.

С момента введения регистрации НВИ в Российской Федерации по формам федерального статистического наблюдения и вплоть до настоящего времени отмечен ежегодный рост заболеваемости. Так, в 2022 г. показатель заболеваемости норовирусной инфекцией (НВИ) в Российской Федерации составил 29,98 на 100 тыс. населения, а в 2023 г. он вырос до 34,51 на 100 тыс. населения, что выше, чем в 2022 г. (на 15,12%) и в 2 раза превышает средний многолетний (2011–2023 гг.) показатель – 17,39 на 100 тыс. населения. В структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи инфекции НВИ превалирует как по количеству очагов, так и по числу пострадавших. В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрировано 210 очагов групповой заболеваемости НВИ с общим количеством пострадавших 2882 человека, в 2023 г. – 229 и 3957 соответственно, в том числе 3335 детей. Наибольшее число пострадавших ежегодно выявляют в дошкольных, общеобразовательных и летних оздоровительных организациях [3,17].

В 2022 г. в медицинских организациях число случаев ИСМП (без учета COVID-19) составило 15837, в 2023 г. выросло до 18556 человек (при среднем многолетнем показателе с 2015 г. по 2019 г. 24655 пострадавших). В 2022 г. доля детей до 17 лет увеличилась в 2 раза и составила 10,94% (в 2021 г. – 4,5%). Среди инфекций с фекально-оральным механизмом передачи в 2022 г. были зарегистрированы: норовирусная инфекция (5 очагов), а также дизентерия, сальмонеллез, ге-

патит А, ротавирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, острые кишечные инфекции (ОКИ) неустановленной этиологии и прочие – все по 1 очагу. В 2023 г. в медицинских организациях страны выявлены 3 очага НВИ [17]. Клинические проявления внебольничной НВИ, как правило, отличаются легким и среднетяжелым течением, тогда как вспышки в социальных и медицинских учреждениях (интернатах, учреждениях долговременного ухода, отделениях хирургического профиля, онкологических клиниках), характеризуются более тяжелыми клиническими проявлениями, поскольку охватывают иммунокомпроментированных пациентов (лиц пожилого и старческого возраста, детей, больных с онкопатологией и др.) [18,19]. Осуществление эффективного эпидемиологического надзора во время госпитализации и в период пребывания в стационаре может ограничить дальнейшее распространение норовируса, однако ввиду отсутствия средств специфической профилактики и лечения норовирусной инфекции элиминация норовируса из очага затруднена, и, несмотря на проводимые противоэпидемические мероприятия, вспышки могут приобретать затяжной характер. Отмечен высокий уровень внутрибольничного инфицирования норовирусами в инфекционных стационарах среди пациентов, госпитализируемых с ОКИ (острыми кишечными инфекциями). Для таких больных характерно атипичное волнообразное течение ОКИ или проявление клинических симптомов болезни у пациента после выписки из стационара, что обуславливает высокую активность инфицирования контактирующих с ними лиц [20]. Ретроспективный обзор зарегистрированных с 1.01.2000 г. по 1.01.2010 г. 54 вспышек НВИ в медицинских организациях показал, что контактный путь передачи норовируса от человека человеку был реализован в 18,5% случаев, пищевой – в 3,7%, в 77,8% путь передачи остался невыясненным, а средняя продолжительность вспышки составляла 32,5 дня [21]. Кроме того, остаются недостаточно изученными аспекты вовлеченности в эпидемический процесс НВИ родственников, ухаживающих за больными детьми с первичными иммунодефицитами, что важно учитывать в целях совершенствования профилактических мероприятий по ИСМП в специализированных стационарах, предназначенных для лечения контингентов высокого риска.

Цель исследования – анализ ключевых аспектов профилактики и противоэпидемических мероприятий норовирусной инфекции в гематологическом отделении.

Материалы и методы

Использованы эпидемиологические методы исследования: описательный (интенсивность, динамика, пространственная характеристика вспышки НВИ); аналитический – продольное когортное исследование эпидемического процесса ИСМП – оценка гипотез о причинах и условиях, факторах

риска и пути передачи норовируса среди пациентов и ухаживающих лиц в онкогематологическом отделении детской многопрофильной больницы. Этиологическая верификация первичного диагноза острой кишечной инфекции включала микробиологический метод (бактериологический посев испражнений и ректального материала на плотные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя), исследование методом молекулярной биологии – полимеразной цепной реакции (ПЦР) – фекалий и содержимого прямой кишки (осуществляли сбор материала стерильным ректальным зондом-тампоном) на бактериальные и вирусные агенты (выявление РНК/ДНК возбудителей). Для этого осуществляли отбор проб материала от всех пациентов отделения с симптомами норовирусной инфекции и без них (детей, вовлеченных в вспышку, контактных из числа проходивших курс лечения в отделении в этот период), а также от лиц, осуществляющих уход за больными, медицинского персонала и работников пищеблока. Тестирование собранных образцов фекалий выполняли с использованием реагентов «АмплиСенс® Rotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL», «АмплиСенс® Enterovirus-FL» методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией производства ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва. С 14.02.23 г. по 27.02.2023 г. исследован материал (испражнения) от 26 детей (из них 2 повторно) и 73 взрослых с целью идентификации возбудителя из очага группового заболевания ОГЭ; выполнено 101 исследование образцов фекалий бактериологическим методом и ПЦР (от больных и контактных). Методом ПЦР проведено 57 исследований материала от декретированных контингентов (37 работников пищеблока и 20 медицинского персонала). Микробиологическим и молекулярно-биологическим методами исследованы 27 проб внешней среды (пищевых продуктов, воды, смывов с оборудования и поверхностей в очаге НВИ).

Интенсивные и экстенсивные показатели заболеваемости рассчитывали по [22].

Экономический расчет потерь от простоя коек в специализированном онкогематологическом отделении проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями о применении нормативов и норм ресурсной обеспеченности населения в сфере здравоохранения» [23] по формуле

$$Y = \Phi \times (1 - KЭ),$$

где Y – экономический ущерб в рублях;
 Φ – сумма финансовых средств, затрачиваемых на содержание всего коечного фонда;
 Кэ – коэффициент экономической эффективности использования коечного фонда [24].

Результаты

С 14.02.2023 г. по 27.02.2023 г. в гематологическом отделении детской многопрофильной больницы зарегистрировано 12 случаев норовирусной

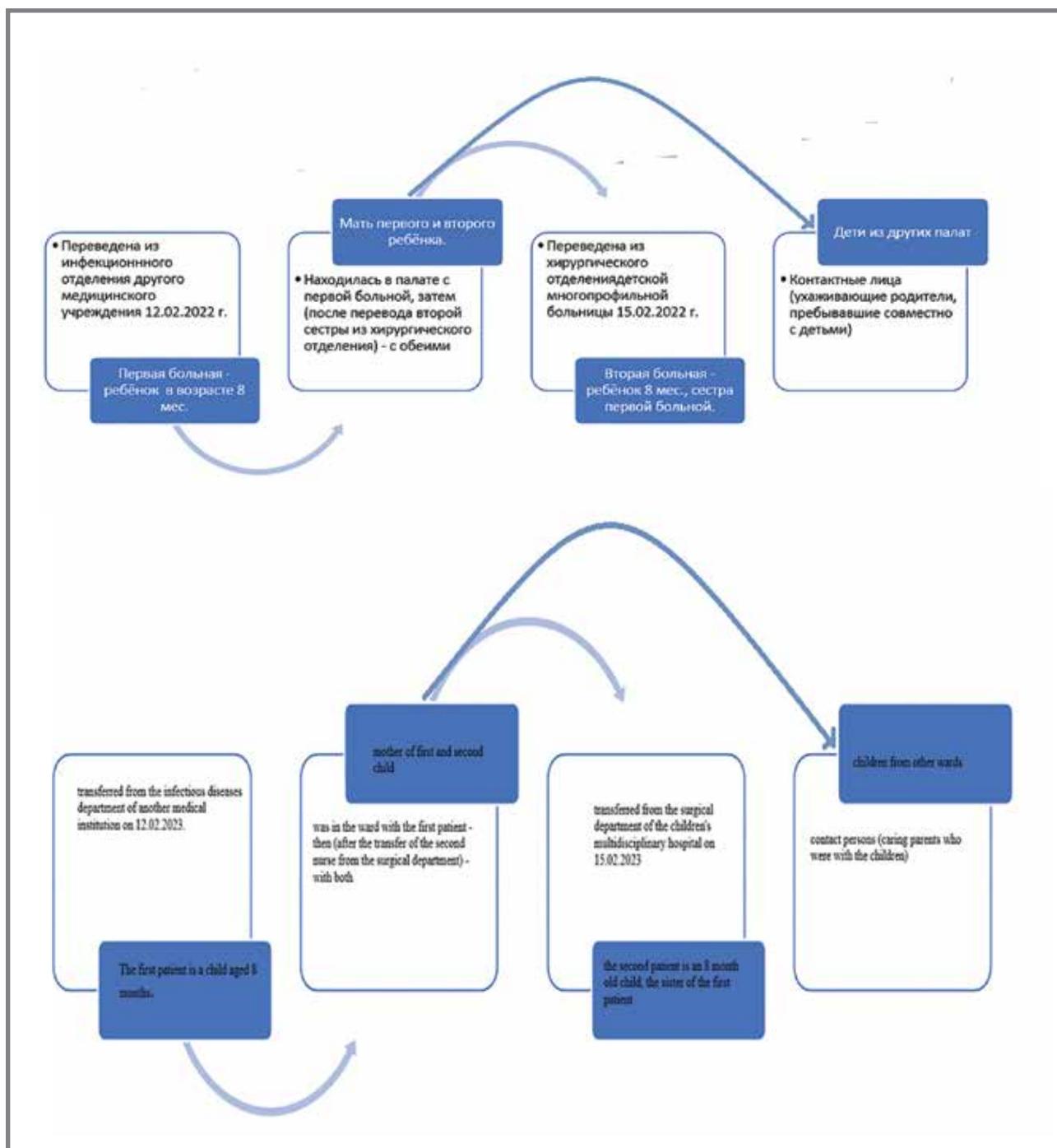
Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

инфекции (10 детей в возрасте от 8 месяцев до 17 лет и 2 взрослых из числа родителей, ухаживавших за детьми с онкогематологической патологией), подтвержденных методом ПЦР. Динамика начального периода развития эпидемического процесса представлена на рисунке 1.

Первый случай острого гастроэнтерита в онкогематологическом отделении был выявлен 14.02.2023 г. у 8-месячного ребенка СК1 (02.06.2022 года рождения), которая была переведена 12.02.2023 г. в палату № 8 из инфекционного

отделения другого медицинского учреждения края с диагнозом: «Первичный иммунодефицит». В инфекционном отделении больная СК1 находилась на лечении с 08.02.2023 г. по 11.02.2023 г. с диагнозом: «Бактериальная инфекция неуточненная, первичный иммунодефицит»; получала внутримышечные инъекции цефбактама, перорально бифидум; ей было выполнено рентгенологическое обследование грудной клетки (на рентгенограмме признаков пневмонии не обнаружено), исследование биоматериала ПЦР на COVID-19 (с отрицательным

Рисунок 1. Начальный период распространения норовирусной инфекции среди пациентов в онкогематологическом отделении детской многопрофильной больницы
Figure 1. Initial period of spread of imported norovirus infection among patients in the oncohematology department of the children's multidisciplinary hospital



результатом). Диагноз при поступлении в гематологическое отделение: «Врожденная нейтропения неуточненная», при этом у ребенка отмечено повышение температуры тела (до 39,4 °С), затем 13.02.2023 – до 39 °С.). На третий день пребывания в онкогематологическом отделении (14.02.2023 г. с 03-00 час.) мама отметила у ребенка двукратную рвоту, появление многократно жидкого стула, подъем температуры тела до 39,2 °С. У мамы заболевшего ребенка с 12-00 час. 14.02.23 г. появились тошнота и боли в животе. В связи с развившимися симптомами у ребенка и ее матери в тот же день им была проведена консультация врача-инфекциониста, который установил диагноз: «Острый гастроэнтерит» и рекомендовал изоляцию в условиях отделения; бактериологическое исследование кала с целью детекции возбудителей ОКИ; исследование кала на ротавирус, энтеровирус, норовирус, аденовирус в ПЦР. Материал от больного ребенка (испражнения) был отобран 15.02.2023, в нем методом ПЦР 16.02.2023 выявлены РНК *Norovirus* и РНК *Astrovirus*; не обнаружены РНК *Rotavirus* и РНК энтеровирусов. Больной ребенок и трое контактных по палате (сестра – пациент СК2, а также оба родителя) изолированы в изоляторе приемного отделения.

Второй случай – СК2, 8-месячная сестра (02.06.2022 года рождения) первой больной. В анамнезе: ребенок находился в инфекционном отделении другого медицинского учреждения края с 31.01.2023 г. по 05.02.2023г. с диагнозом: «Нейтропенический синдром. Первичный иммунодефицит?». В хирургическое отделение детской многопрофильной больницы была переведена 05.02.2023 г., диагноз при поступлении: «Абсцессы промежности. Первичный иммунодефицит? Агранулоцитоз», а 15.02.2023 больная переведена в онкогематологическое отделение, в палату № 8 с диагнозом: «Первичный иммунодефицит: тяжелая врожденная нейтропения». Согласно данным объективного обследования, в период лечения пациентки в хирургическом отделении 06.02.2023 г. отмечалось повышение температуры до 38 °С, повторно – 08.02.2023 г. – до 37,5 °С. Обследована по контакту с ранее заболевшей сестрой СК1, (дата забора материала 15.02.2023, результат 16.02.2023), в испражнениях методом ПЦР выявлены РНК *Norovirus*, РНК *Astrovirus*. Повторно ребенок СК2 был обследован 20.02.2023, в испражнениях методом ПЦР выявлен генетический материал норовируса.

Далее 18.02.2023 симптомы кишечной инфекции проявились у троих пациентов: в 4 (у двух детей – ЧВ и СР) и 5 палатах (у одного ребенка – БМ). У пациента ЧВ, находившегося на лечении в палате № 4, появились 18.02.2023 г. жалобы на трехкратную рвоту, отмечено повышение температуры тела до 38,6 °С. У пациента СР из этой же палаты также 18.02.2023 г. появились жалобы на трехкратный кашицеобразный стул без патоло-

гических примесей. Пациент БМ 18.02.2023 (находившийся на лечении по поводу основного заболевания в палате № 5) предъявил жалобы на разжиженный стул до 5 раз в сутки. Эти больные были объединены 18.02.2023 г. в палату № 4, проведено исследование материала от каждого из них на вирусные и бактериальные возбудители ОГЭ в бактериологической лаборатории инфекционной больницы (на основании двустороннего договора, заключенного на 2023 г.), где методом ПЦР (дата забора материала 18.02.23 г., дата получения результата 22.02.23 г.) в испражнениях выявлена РНК *Norovirus* у пациентов ЧВ и СР, у пациента БМ обнаружены РНК *Norovirus* и РНК *Astrovirus*. На основании этиологической верификации НВИ все трое пациентов 22.02.23 г. были переведены в инфекционный стационар для дальнейшего лечения.

Извещения о выявленных случаях НВИ были переданы в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае» 14.02. и 22.02.2023 г., специалистами которого 27.02.2023 г. и 28.02.2023 г. были обследованы 89 человек, в числе которых: 52 контактных с выявленными больными (из них 16 пациентов онкогематологического отделения без клинических симптомов ОГЭ, 16 ухаживающих лиц, 20 медицинских работников), а также 37 работников пищеблока. Материал от них (ректальный мазок) исследован бактериологическим методом для детекции и идентификации бактериальных возбудителей ОГЭ и молекулярно-биологическим на РНК ротавирусов группы А (*Rotavirus* А), РНК астровирусов (*Astrovirus*), РНК норовирусов 2 генотипа (*Norovirus* 2 генотип), РНК энтеровируса (*Enterovirus*), ДНК аденовирусов группы F (*Adenovirus* F), ДНК микроорганизмов рода Шигелла (*Shigella* spp.) и энтероинвазивных *E. coli*, ДНК Сальмонелла (*Salmonella* spp.), ДНК Кампилобактерий (*Campylobacter* spp.). В материале у семи обследованных (среди них пять пациентов, двое ухаживающих за больными лиц) была выявлена РНК норовирусов 2 генотипа:

1. Пациент ПА, возраст 5 лет, проходивший лечение по основному заболеванию в палате № 3 онкогематологического отделения (дата поступления 15.01.2023 г.); переведен 28.02.2023 г. в инфекционный стационар с заключительным диагнозом: «Острый миелобластный лейкоз. Сопутствующий диагноз: Норовирусная инфекция (подтверждена методом ПЦР от 27.02.2023г)».
2. Пациент КС, возраст 8 лет, проходивший лечение по основному заболеванию (клинический диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз») в палате № 3 с 14.01.2023 г.; переведен 28.02.2023 г. в инфекционный стационар в связи с выявлением методом ПЦР РНК норовируса в материале из ректального мазка.
3. Пациент ПД, возраст 2 года, проходивший лечение по основному заболеванию (диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз») в палате № 4

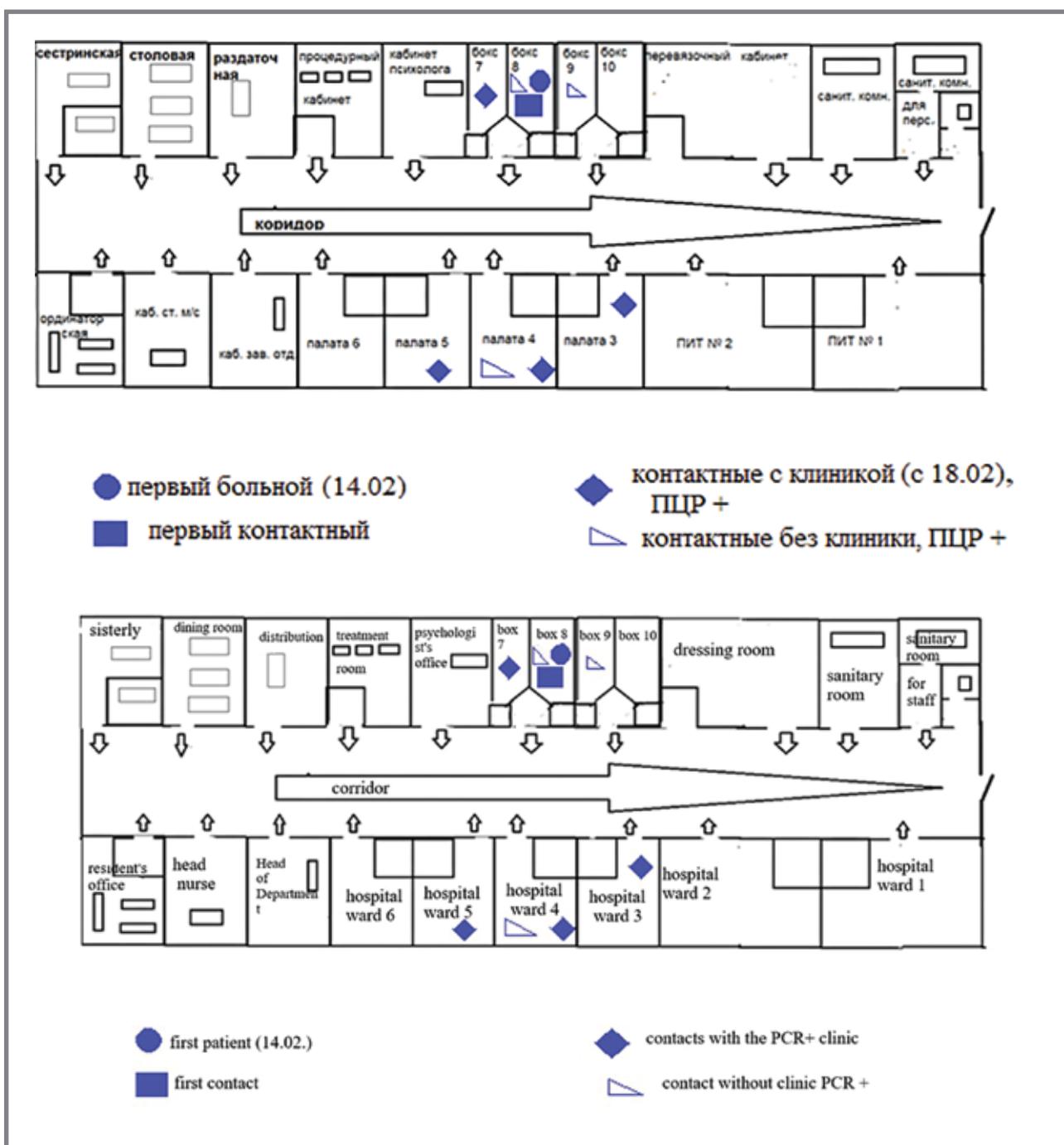
Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- с 21.12.2022 г.; у больного 19.02.2023 г. отмечен разжиженный стул (четырекратно) без патологических примесей
4. Контактный пациент КС, 20 лет – ухаживающая мама пациента ПД, пребывавшая с ним в палате № 4); клинических проявлений ОГЭ не отмечала.
 5. Пациент АА, возраст 6 лет, проходивший лечение в палате № 4 с 14.01.2023г. по поводу острого лимфобластного лейкоза, у которого отмечен разжиженный стул 2 раза в сутки.
 6. Пациент КМ, возраст 2 года, находившийся на лечении в боксе № 7 с 20.12.2022 г. по поводу острого лимфобластного лейкоза.

7. Контактный пациент БТ, возраст 42 года, ухаживающая в боксе № 9 мама пациента Б, клинических проявлений ОГЭ не отмечала.
- Таким образом, в эпидемический процесс НВИ (первые больные и контактные выявлены в боксе № 8) были вовлечены пациенты и ухаживающие лица в палатах № 3, 4, 5, боксах № 7, 9 (рис. 2).

Согласно представленному рисунку, первый пациент с ОГЭ был выявлен в боксе № 8, далее были инфицированы дети и ухаживавшие за ними лица в этом же боксе, а затем – в палатах № 3, 4, 5, расположенных через коридор напротив бокса № 8 и сопредельных боксах № 7 и 9. Клинические про-

Рисунок 2. План-схема гематологического отделения и очага НВИ
Figure 2. Layout of the hematology department and the NVI focus



явления ОГЭ у контактных проявились на третьи сутки после выявления первого больного НВИ.

При последующем обследовании по эпидемическим показателям всех пациентов онкогематологического отделения и ухаживающих за ними родственников в материале, собранном у 5 детей с клиническими проявлениями (разжиженным стулом от 2 до 4 раз в сутки) и у 2 взрослых без клинических симптомов инфекции, была выявлена РНК норовируса.

Продолжительность вспышки составила 14 дней, эпидемический процесс НВИ был прерван переводом в инфекционный стационар всех пациентов и ухаживающих за ними лиц с верифицированным методом ПЦР диагнозом норовирусной инфекции. Наблюдение за контактными без симптомов ОГЭ и при отрицательных результатах обследования на норовирус продолжалось в течение 7 дней для исключения повторных случаев.

Обсуждение

В вспышку НВИ были вовлечены иммунокомпromетированные пациенты детского онкогематологического стационара (10 из 65 находившихся на лечении) и ухаживавшие за малолетними больными родственники (2 из 60 постоянно или временно присутствовавших с этой целью), в том числе: первый больной – переведенный из другой медицинской организации на стационарное лечение по поводу основного заболевания ребенок грудного возраста с температурой при поступлении (39 °С и поднимавшейся выше в течение последующих трех суток) и проявившейся у него на третьи сутки от момента госпитализации ярко выраженной клиникой острого гастроэнтерита (в испражнениях методом ПЦР обнаружена РНК норовируса, РНК астровируса); девять детей (8 из них находились на длительном лечении в онкогематологическом отделении по поводу основного заболевания), у которых на 3-и – 8-е сутки после выявления первого случая НВИ развились клинические симптомы ОГЭ, верифицированные положительным результатом ПЦР на РНК норовируса (у двоих из них в испражнениях была также выявлена РНК астровируса); контактные без симптомов норовирусной инфекции, но с положительным результатом в ПЦР (выявленным генетическим материалом норовируса в фекалиях) – 2 взрослых. Доминирующими симптомами НВИ у детей были: рвота (в 100% случаев, $n = 10$), боли в животе (100%, $n = 10$), жидкий стул (85%, $n = 8$), повышение температуры до субфебрильных значений (70%, $n = 7$).

В других отделениях многопрофильного стационара случаев НВИ не выявлено. Исследование материала из объектов внешней среды в стационаре (пищевых продуктов, воды, смывов с поверхностей), выполненное в рамках программы производственного контроля, не выявило контаминации возбудителями ОГЭ.

Таким образом, в онкогематологическом отделении детской многопрофильной больницы был

выявлен очаг ОГЭ с групповой заболеваемостью норовирусной этиологии, предположительно занос из вне стационара. Верификация диагноза НВИ была проведена методом ПЦР при исследовании испражнений больных и материала из ректальных мазков контактных, в образцах которых выявлена РНК *Norovirus 2* генотипа.

Границы очага НВИ – онкогематологическое отделение многопрофильной детской больницы, источником норовирусной инфекции явился пациент с первичным иммунодефицитом, переведенный для лечения по основному заболеванию (врожденной нейтропении) из другого учреждения здравоохранения (СК1). Представляется, что ведущим путем передачи норовируса в ходе вспышки был преимущественно контактно-бытовой (прямой и опосредованный через контаминированные поверхности), при этом для заражения иммунокомпromетированных пациентов оказалось достаточным содержание единичных вирионов на объектах окружающей среды в отделении, не обнаруживаемое методом ПЦР, находящееся вне пределов его чувствительности. Об этом косвенно свидетельствует постепенное нарастание количества инфицированных норовирусом (с периодом инкубации от 2 до 4 суток), преимущественно легкое клиническое течение инфекции у них; отсутствие клинических симптомов НВИ у выявленных носителей норовируса – ухаживающих за больными родственниками; отсутствие вовлеченности медицинского персонала, а также декретированного контингента пищеблока в эпидемический процесс. Кроме того, от больных НВИ с многократной рвотой не исключена аэрозольная передача вируса контактным с ними лицам, страдающим дефектами иммунной системы (больной НВИ и контактный с ним в палате № 4). При этом лечащие врачи отмечали затруднения в интерпретации первых случаев заболевания пациентов НВИ, поскольку их пациенты могут реагировать на лекарственную терапию по поводу основного заболевания симптомами тошноты, рвоты и появлением разжиженного стула. Нежелательными являются длительные сроки исследования материала, забранного от пациентов и контактных с подозрением на ИСМП, методом ПЦР (дата забора материала 18.02.23 г., дата получения результата 22.02.23 г.) при проведении лабораторных исследований на основе двустороннего договора в другом медицинском учреждении.

В целях купирования вспышки НВИ были проведены следующие противоэпидемические мероприятия:

1. усилен текущий режим дезинфекции в отделении немедленно при выявлении первой больной с клиническими проявлениями ОГЭ
2. проведена консультация инфекциониста, выполнено обследование первых двух больных (ребенка и ухаживающей за ним матери) и контактных с ними лиц на группу возбудителей ОГЭ бактериальной и вирусной этиологии

- бактериологическим и молекулярно-биологическим методами (материал для исследования – испражнения, ректальное содержимое)
3. первые больные с подтвержденным методом ПЦР диагнозом НВИ и контактные с ними (семья в составе четырех человек – двоих детей в возрасте до года и их родителей) были переведены в изолятор приемного отделения многопрофильной больницы, а затем в инфекционную больницу
 4. три вторичных случая с клиникой ОГЭ (проявившейся на вторые сутки после даты верификации методом ПЦР НВИ у первых больных) были когортно изолированы в одной палате онкогематологического отделения и (после обнаружения в их испражнениях РНК норовируса методом ПЦР) переведены в инфекционную больницу
 5. закреплен медицинский персонал за контактными и неконтактными пациентами
 6. для пациентов и ухаживающих за ними лиц введен масочный режим при выходе из палат и боксов и необходимости посещения мест общего пользования, проведены информационно-разъяснительные мероприятия и инструктаж по личной гигиене и гигиене рук для пациентов и ухаживающих за ними лиц, санитарно-гигиеническим требованиям при организации питания, водопотребления, ухода за больными
 7. питание и оказание медицинской помощи пациентам максимально осуществлялись в условиях палаты
 8. организованы консультации и лечебно-диагностические манипуляции по основному заболеванию в условиях палаты
 9. введен запрет на посещение отделения посторонними лицами
 10. введен запрет на амбулаторный прием пациентов в отделении
 11. сведения о контакте с больными острой кишечной инфекцией (с подтвержденной норовирусной инфекцией) вносились в выписной эпикриз пациентам, подлежащим плановой выписке
 12. определены контактные с больными НВИ лица – 89 человек (пациенты, ухаживающие, персонал, включая работников пищеблока), материал от которых был забран и направлен на исследование в лабораторию ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии», у 7 из обследованных по эпидемическим показаниям была выявлена РНК норовируса, в том числе у двоих – РНК норовируса и астровируса
 13. лица из числа обследованных по эпидемическим показаниям при наличии хотя бы одного клинического симптома НВИ и положительно на норовирус результата ПЦР были направлены в инфекционный стационар
 14. организована выписка пациентов отделения онкогематологии и контактных с ними ухаживающих лиц с отрицательными в ПЦР результатами на норовирус; нуждающиеся в получении специализированной помощи по основному диагнозу по жизненным показаниям дети были переведены в другие отделения детской многопрофильной больницы
 15. приостановлена работа онкогематологического отделения с 28.02.2023 по 07.03.2023 включительно, проведена заключительная дезинфекция помещений и оборудования отделения по вирусному режиму
 16. за контактными лицами из числа персонала, в материале от которых РНК вируса не была обнаружена, установлено медицинское наблюдение на срок инкубационного периода
 17. плановую госпитализацию онкогематологических больных на период приостановки онкогематологического отделения по возможности осуществляли в другие отделения детской многопрофильной больницы.

Выводы

1. В условиях роста заболеваемости населения НВИ возрастает риск заноса возбудителя в медицинские учреждения.
2. При возникновении ИСМП норовирусной этиологии среди иммунокомпрометированных пациентов онкогематологических отделений клинические проявления у первых больных ОГЭ могут быть затруднительными для своевременной клинической диагностики ввиду нередкой схожести с симптомами побочных эффектов специфической терапии.
3. В связи с отсутствием средств специфической профилактики и лечения большинства вирусных гастроэнтеритов у детей целесообразно для пациентов детских онкогематологических и ухаживающих за ними лиц предусмотреть проведение исследований ректального содержимого на возбудителей ОГЭ перед плановой госпитализацией по поводу основного заболевания.
4. Для лиц, ухаживающих за детьми с онкогематологическими диагнозами в период стационарного лечения и на дому, необходимо проведение информационно-разъяснительной работы по профилактике ОГЭ (инструктаж по санитарно-гигиеническому обеспечению питания, водопотребления, процедур ухода, личной гигиене больного и ухаживающих лиц).
5. Бактериологическим лабораториям многопрофильных детских больниц необходимо рекомендовать в приоритетном порядке осуществлять диагностические исследования методом ПЦР материала от больных онкогематологических отделений на бактериальные и вирусные инфекции, а при проведении лабораторной диагностики на договорных условиях в другом медицинском учреждении предусматривать в договорах сроки их выполнения.
6. Экономический ущерб для онкогематологического отделения многопрофильной

детской больницы вследствие вспышки ИСМП, обусловленной норовирусом, рассчитывали по двум позициям [23,24] с учетом обеспеченности и среднегодовой занятости койки в этом специализированном отделении детской многопрофильной больницы, исключив

период приостановки деятельности отделения. Согласно проведенным расчетам, потери от невыполненной плановой госпитализации 7 пациентов в сумме составили 1 663 516,4 рублей и суммарные потери 72 койко-дней – 1 798 747,2 рублей.

Литература

1. Хохлова Н. И., Капустин Д. В., Краснова Е. И. и др. Норовирусная инфекция (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2018;10(1):5–14. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-5-14> (дата обращения 29.01.2024).
2. Sandmann F.G.; Shallcross L.; Adams N., et al. Estimating the Hospital Burden of Norovirus-Associated Gastroenteritis in England and Its Opportunity Costs for Nonadmitted Patients. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67: 693–700.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
4. Winder N.; Gohar S.; Muthana M. Norovirus: An Overview of Virology and Preventative Measures. *Viruses*. 2022;14,2811: 21 p. <https://doi.org/10.3390/v14122811>.
5. Hall AJ., Lopman B.A., Payne D.C., et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis.*2013;19:1198–1205.
6. Trivedi T.K., DeSalvo T., Lee L., et al. Hospitalizations and mortality associated with norovirus outbreaks in nursing homes, 2009–2010. *J. Am. Med. Assoc.* 2012;308:1668–1675.
7. Robilotti E., Deresinski S., Pinsky B.A. Norovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015;28: 134–164.
8. Newman K.L., Moe C.L., Kirby A.E., Flanders W.D., et al. Norovirus in symptomatic and asymptomatic individuals: cytokines and viral shedding//*Clin. Exp. Immunol.* 2016;184:347–357.
9. Payne D.C., Vinjé J., Szilagyi P.G., et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in US children. *N.Engl. J. Med.* 2013;368:1121–30.
10. Haddadin Z., Batarseh E., Hamdan L., et al. Characteristics of GII.4 Norovirus Versus Other Genotypes in Sporadic Pediatric Infections in Davidson County, Tennessee, USA. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7):1525–1531// <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1001> (дата обращения 29.01.2024).
11. Zhang M., Ghosh S., Kumar M., et al. Emerging Pathogenic Unit of Vesicle-Cloaked Murine Norovirus Clusters is Resistant to Environmental Stresses and UV₂₅₄ Disinfection// *Environmental Science and Technology*. 2021; 55(9): 6197–6205. (Ecotoxicology and public health April 15, 2021). Доступно на: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.1c01763>.
12. Zhang M., Atlan-Bonnet N., Shen Y., et al. Waterborne human pathogenic viruses in complex microbial communities: environmental implication on virus infectivity, persistence, and disinfection. *Environ. sci. and technology*. 2022;56(9):5381–5389. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c00233>.
13. Safety and Immunogenicity of Norovirus GI.1/GII.4 Bivalent Virus-Like Particle Vaccine in an Elderly Population. *Clinicaltrials*. 2016. Доступно на: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661490> (дата обращения 29.01.2024).
14. Sherwood, J., Mendelman, P.M., Lloyd, E., et al. Efficacy of an intramuscular bivalent norovirus GI.1/GII.4 virus-like particle vaccine candidate in healthy US adults. *Vaccine*. 2020; 38: 6442–6449.
15. Ph 1b: Safety & Immunogenicity of Ad5 Based Oral Norovirus Vaccine (VXA-NVV-104). *Clinicaltrials*. 2021. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04854746h> (дата обращения 29.01.2024).
16. National Vaccine Serum Institute, C. Clinical Trial to Evaluate the Recombinant Norovirus Bivalent (GI. 1/GII. 4) Vaccine (Hansenula Polymorpha). *Clinicaltrials*. 2021. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04941261h> (дата обращения 29.01.2024).
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.
18. Murata, T., Katsushima, N., Mizuta, K., et al. Prolonged norovirus shedding in infants ≤6 months of age with gastroenteritis. *J. Pediatr. Infect.* 2007;26:46–49.
19. Cannon, J.L., Barclay, L., Collins, N.R., et al. Genetic and Epidemiologic Trends of Norovirus Outbreaks in the United States from 2013 2016 Emergence of Novel GII.4 Recombinant Viruses. *J. Clin. Microbiol.* 2017;55:2208. <https://doi.org/10.1128/jcm.00455-17>
20. МУ 3.1.1.2969-11. 3.1.1. Профилактика инфекционных болезней. Кишечные инфекции. Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика норовирусной инфекции. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 15.11.2011). – 25 с.
21. Greig J.D., Lee M.B. A review of nosocomial norovirus outbreaks: infection control interventions found effective *Epidemiology and Infection*. 2012; 140(7):1151–1160. DOI:<https://doi.org/10.1017/S0950268811002731>.
22. Общественное здоровье и здравоохранение: учебное пособие. В.З. Кучеренко, ред. М.: Мысль. 2013:81–87.
23. Приказ Минздрава России от 20.04.2018 N 182 «Об утверждении методических рекомендаций о применении нормативов и норм ресурсной обеспеченности населения в сфере здравоохранения». Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71844124/?ysclid=1zd4xv47kh254905549#1000> (дата обращения 29.01.2024).
24. Ендовицкий Д. А., Головин С. В., Чуриков А. В. Экономический анализ эффективности использования ресурсов медицинских организаций на основе выполнения показателей использования коечного фонда. *Современная экономика: проблемы и решения*. 1 (121) 2020:С. 77–86. DOI:10.17308/meps.2020.1/2050.

References

1. Khokhlova N.I., Kapustin D.V., Krasnova E.I., et al. Norovirus infection (literature review). *Journal of Infectology*. 2018; 10(1): 5–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-5-14> (дата обращения 29.01.2024).
2. Sandmann F.G., Shallcross L., Adams N. et al. Estimating the Hospital Burden of Norovirus-Associated Gastroenteritis in England and Its Opportunity Costs for Nonadmitted Patients. *Clin. Infect. Dis.* 2018, 67, 693–700
3. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2023. 368 p. (In Russ.).
4. Winder N., Gohar S., Muthana M. Norovirus: An Overview of Virology and Preventative Measures. *Viruses* 2022, 14, 2811, 21 p. <https://doi.org/10.3390/v14122811>.
5. Hall AJ., Lopman B.A., Payne D.C., et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis.*2013;19:1198–1205.
6. Trivedi T.K., DeSalvo T., Lee L., et al. Hospitalizations and mortality associated with norovirus outbreaks in nursing homes, 2009–2010. *J. Am. Med. Assoc.* 2012; 308: 1668–1675.
7. Robilotti E., Deresinski S., Pinsky B.A.//Norovirus// *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28: 134–164.
8. Newman K.L., Moe C.L., Kirby A.E., et al. Norovirus in symptomatic and asymptomatic individuals: cytokines and viral shedding. *Clin. Exp. Immunol.*2016;184: =347–357.
9. Payne D.C., Vinjé J., Szilagyi P.G., et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in US children//*N.Engl. J. Med.* 2013;368:1121–30.
10. Haddadin Z., Batarseh E., Hamdan L., et al. Characteristics of GII.4 Norovirus Versus Other Genotypes in Sporadic Pediatric Infections in Davidson County, Tennessee, USA. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7, 1 October):1525–1531. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1001>
11. Zhang M., Ghosh S., Kumar M., et al. Emerging Pathogenic Unit of Vesicle-Cloaked Murine Norovirus Clusters is Resistant to Environmental Stresses and UV₂₅₄ Disinfection. *Environmental Science and Technology*. 2021;55(9):6197–6205. (Ecotoxicology and public health April 15, 2021). Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.1c01763>.
12. Zhang M., Atlan-Bonnet N., Shen Y., et al. Waterborne human pathogenic viruses in complex microbial communities: environmental implication on virus infectivity, persistence, and disinfection. *Environ. sci. and technology*. 2022;56(9):5381–5389. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c00233>.
13. Safety and Immunogenicity of Norovirus GI.1/GII.4 Bivalent Virus-Like Particle Vaccine in an Elderly Population. *Clinicaltrials*. 2016. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661490> (дата обращения 29.01.2024).
14. Sherwood J., Mendelman P.M., Lloyd E., et al. Efficacy of an intramuscular bivalent norovirus GI.1/GII.4 virus-like particle vaccine candidate in healthy US adults. *Vaccine*. 2020;38:6442–6449.
15. Ph 1b: Safety and Immunogenicity of Ad5 Based Oral Norovirus Vaccine (VXA-NVV-104). *Clinicaltrials*. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04854746h> (дата обращения 29.01.2024).
16. National Vaccine Serum Institute, C. Clinical Trial to Evaluate the Recombinant Norovirus Bivalent (GI. 1/GII. 4) Vaccine (Hansenula Polymorpha). *Clinicaltrials*. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04941261h>.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

17. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2024. 364 p. (In Russ.).
18. Murata, T., Katsushima, N., Mizuta, K., et al. Prolonged norovirus shedding in infants ≤ 6 months of age with gastroenteritis. *J. Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26: 46–49.
19. Cannon J.L., Barclay L., Collins N.R., et al. J. Genetic and Epidemiologic Trends of Norovirus Outbreaks in the United States from 2013–2016 Emergence of Novel GII.4 Recombinant Viruses. *J. Clin. Microbiol.* 2017; 55: 2208. <https://doi.org/10.1128/jcm.00455-17>
20. МУ 3.1.1.2969-11. 3.1.1. Prevention of infectious diseases. Intestinal infections. *Epidemiological surveillance, laboratory diagnostics and prevention of norovirus infection. Methodological guidelines (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 15.11.2011): 25 p.* (In Russ.).
21. Greig J.D., Lee M.B. A review of nosocomial norovirus outbreaks: infection control interventions found effective *Epidemiology and Infection.* 2012; 140(7): 1151–1160. DOI:<https://doi.org/10.1017/S0950268811002731>.
22. *Public health and healthcare: a textbook.* Ed.: V.Z. Kucherenko. M.: Mysl, 2013:81–87. (In Russ.).
23. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 182 dated 04/20/2018 «On approval of methodological recommendations on the application of standards and norms of resource provision of the population in the field of healthcare». (In Russ.). Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71844124/?ysclid=lzd4xv47kh254905549#1000>
24. Endoviczkij D.A., Golovin S.V., Churikov A.V. Economic analysis of the efficiency of using the resources of medical organizations based on the performance of indicators of the use of the bed fund// *Modern economy: problems and solutions.* 2020;1(121):77–86 (In Russ.). DOI:10.17308/meps.2020.1/2050

Об авторах

- **Мария Алексеевна Давыдова** – заведующая отделом, врач-эпидемиолог, аспирант 3-го года обучения кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и переподготовки преподавательского состава ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». +7 (918) 997-33-57, dav_maria22@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8112-1370>.
- **Галина Дмитриевна Брюханова** – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и переподготовки преподавательского состава ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». +7 (918) 919-67-81, bryukhanov2@mail.ru.
- **Владимир Николаевич Городин** – д. м. н., заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и переподготовки преподавательского состава ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». +7 (861) 255-44-23, vgorodin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>.

Поступила: 05.08.2024. Принята к печати: 07.10.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria A. Davydova** – head of department, doctor-epidemiologist, postgraduate student of the 3rd year students of department of infectious diseases and epidemiology of faculty of advanced training and retraining faculty Kuban state medical University. +7 (918) 997-33-57, dav_maria22@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8112-1370>.
- **Galina D. Bryukhanova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of department of infectious diseases and epidemiology of faculty of advanced training and retraining faculty of the Kuban state medical University. +7 (918) 919-67-81, bryukhanov2@mail.ru.
- **Vladimir N. Gorodin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Kuban State Medical University. +7 (861) 255-44-23, vgorodin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3062-7595>.

Received: 05.08.2024. Accepted: 07.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-83-103>

Распространенность и факторы риска колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами у пациентов, поступающих в многопрофильный стационар

О. Г. Ни*¹, Б. З. Белоцерковский^{1,2}, А. Н. Круглов¹, М. И. Матяш¹, А. О. Быков^{1,2},
С. В. Яковлев^{3,4}, Е. М. Шифман^{2,5}, Д. Н. Проценко^{1,2}

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

⁵ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Резюме

Актуальность. В последнее десятилетие возрастает распространенность антибиотикорезистентных микроорганизмов во внебольничной среде. Колонизация и бессимптомное носительство продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз могут быть предпосылкой к развитию инфекционного процесса и существенным фактором патогенеза инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Понимание факторов риска внебольничной колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами необходимо для проведения целенаправленного скрининга и своевременного принятия мер по предотвращению распространения резистентности в стационаре. **Цель.** Определить значимые факторы риска колонизации антибиотикорезистентными грамотрицательными микроорганизмами и носительства генов устойчивости к карбапенемам у пациентов, поступающих в многопрофильный стационар. **Материалы и методы.** Проспективное одноцентровое исследование методом поперечных срезов проводилось в Московском многопрофильном клиническом центре «Коммунарка» с 15.09.2022 г. по 15.08.2023 г. Включены 733 пациента в возрасте от 18 до 94 лет. Образцы биоматериала брались из прямой кишки, верхних и нижних дыхательных путей. Полученный биоматериал исследовали методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (ПЦР в реальном времени) для выявления генов карбапенемаз и культуральным методом для определения колонизации карбапенемрезистентными бактериями. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS), чувствительность к антибактериальным препаратам определяли методом диск-диффузии в агар на среде Мюллер-Хинтон по Кирби-Бауэру. Результаты определения чувствительности выделенных возбудителей интерпретировали на основании критериев EUCAST v12.0, v13.0, v13.1. **Результаты и обсуждение.** Носительство генов карбапенемаз выявлено у 12,6% пациентов, поступивших в стационар, колонизация карбапенемрезистентными бактериями – у 2,7%. У большинства пациентов (66,7%) единственным локусом носительства генов была прямая кишка. При этом лишь у 18,1% из них была выявлена колонизация прямой кишки бактериями, устойчивыми к карбапенемам. Указанное несоответствие, вероятно, обусловлено большей чувствительностью молекулярно-генетических методов по сравнению с культуральными, а с позиций клинической медицины определение нуклеиновых кислот методом ПЦР может служить эквивалентом обнаружения возбудителя в биоматериале. Многофакторный анализ выявил 5 независимых предикторов колонизации: прием цитостатиков, перевод из другого стационара, потребность в вазопрессорной поддержке, прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца и мужской пол. **Выводы.** Выявленные факторы риска позволяют выделить когорту пациентов высокого риска для целенаправленного скрининга с целью своевременного назначения адекватной антибактериальной терапии и принятия мер по профилактике распространения карбапенемрезистентности в стационаре.

Ключевые слова: карбапенемрезистентность, колонизация, эпидемиология, карбапенемазы, антибиотикорезистентность, факторы риска

Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Ни Оксана Геннадьевна, заведующая отделением клинической фармакологии - врач-клинический фармаколог, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», 108814, Москва, ул. Сосенский Стан, д.8/3. +7 (918) 182 20 27, ni.oksana@gmail.com. ©Ни О. Г. и др.

Для цитирования: Ни О. Г., Белоцерковский Б. З., Круглов А. Н. и др. Распространенность и факторы риска колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами у пациентов, поступающих в многопрофильный стационар. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(6):83-103. <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-83-103>

Prevalence and Risk Factors for Colonization with Carbapenem-Resistant Microorganisms in Patients Admitted to a Multidisciplinary Hospital

OG Ni^{*1}, BZ Belotserkovskiy^{1,2}, AN Kruglov¹, MI Matyash¹, AO Bykov^{1,2}, SV Yakovlev^{3,4}, EM Shifman^{2,5}, DN Protsenko^{1,2}

¹Moscow City Multi-field Clinical Center «Kommunarka», Russia

²Pirogov National Research Medical University, Russia

³Sechenov University, Russia

⁴City clinical hospital named after S. S. Yudin, Russia

⁵Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia

Abstract

Relevance. In the last decade, there has been an increase in the isolation of antibiotic-resistant microorganisms in community settings. Colonization and asymptomatic carriage of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase producers can be a precursor to the development of an infectious process and a significant factor in the pathogenesis of healthcare-associated infections. Understanding the risk factors for community-acquired colonization with antibiotic-resistant microorganisms is necessary for targeted screening and timely implementation of measures to prevent the spread of resistance in hospitals. **The aim.** To determine significant risk factors for colonization with antibiotic-resistant gram-negative microorganisms and carriage of carbapenem resistance genes in patients admitted to a multidisciplinary hospital. **Materials & Methods.** A prospective single-center cross-sectional study was conducted at the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» from 15.09.2022 to 15.08.2023. The study included 733 patients aged 18 to 94 years. Biological samples were taken from the rectum, upper and lower respiratory tract. The obtained samples were examined by real-time polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescent detection of amplification products to identify carbapenemase genes and by culture method to determine colonization with carbapenem-resistant bacteria. Identification of isolated microorganisms was performed using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), and antibiotic susceptibility was determined by the Kirby-Bauer disk diffusion method on Mueller-Hinton agar. The results of susceptibility testing were interpreted based on EUCAST v12.0, v13.0, and v13.1 criteria. **Results.** Carriage of carbapenemase genes was detected in 12.6% of patients admitted to the hospital, while colonization with carbapenem-resistant bacteria was found in 2.7%. In the majority of patients (66.7%), the rectum was the only site of gene carriage. However, only 18.1% of these patients showed rectal colonization with carbapenem-resistant bacteria. This discrepancy is likely due to the higher sensitivity of molecular genetic methods compared to culture-based techniques. From a clinical perspective, the detection of nucleic acids by PCR can serve as an equivalent to pathogen detection in biological material. Multivariate analysis identified 5 independent predictors of colonization: cytostatic therapy, transfer from another hospital, need for vasopressor support, antibiotic use in the previous 3 months, and male gender. **Conclusion.** The identified risk factors allow for the identification of a high-risk patient cohort for targeted screening, enabling timely administration of appropriate antibiotic therapy and implementation of measures to prevent the spread of carbapenem resistance in the hospital.

Keywords: carbapenem-resistance, colonization, epidemiology, carbapenemases, antimicrobial resistance, risk factors
No conflict of interest to declare.

For citation: Ni OG, Belotserkovskiy BZ, Kruglov AN, et al. Prevalence and risk factors for colonization with carbapenem-resistant microorganisms in patients admitted to a multidisciplinary hospital. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):83-103 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-83-103>

Введение

Одним из наиболее серьезных вызовов, с которыми сталкивается система здравоохранения, является проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Распространенность ИСМП остается достаточно высокой, а результаты лечения не всегда успешны, что во многом связано с возрастающей устойчивостью возбудителей к антимикробным препаратам [1,2]. Атрибутивная летальность при инфекциях, связанная с антибиотикорезистентностью возбудителей, составляет, по данным различных авторов, от 26% до 44% [3]. Социально-экономическая значимость проблемы определяется также высокой стоимо-

стью и большей продолжительностью лечения пациентов с ИСМП, вызванными резистентными микроорганизмами [4,5]. Указанные обстоятельства подчеркивают важность эффективных комплексов профилактики различных видов ИСМП с учетом понимания факторов риска, источников и путей нозокомиального инфицирования.

В последнее десятилетие все чаще отмечают выделение антибиотикорезистентных микроорганизмов во внебольничной среде [6]. Известно, что колонизация и бессимптомное носительство продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз может быть предпосылкой к развитию инфекционного процесса, вызванного

* For correspondence: Ni Oksana G., Head of the Department of Clinical Pharmacology - Clinical Pharmacist, Moscow City Multi-field Clinical Center «Kommunarka», 8/3 Sosenskiy Stan street, 108814, Moscow, Russian Federation. +7 (918) 182 20 27, ni.oksana@gmail.com. ©Ni OG, et al.

этимими микроорганизмами [7–11], а занос микроорганизмов с повышенной резистентностью из внебольничной среды с последующим перекрестным инфицированием госпитализированных пациентов – существенным моментом патогенеза ИСМП. Знание факторов риска колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами позволило бы проводить целенаправленный скрининг, своевременно принять меры по предотвращению кросс-контаминации внутри стационара и предотвратить распространение антибиотикорезистентности за его пределы, повысить эффективность антимикробной терапии в случае развития инфекционного процесса.

Цель исследования – определить значимые факторы риска колонизации антибиотикорезистентными грамотрицательными микроорганизмами и носительства генов устойчивости к карбапенемам у пациентов, поступающих в многопрофильный стационар.

Материалы и методы

Проспективное одноцентровое исследование методом поперечных срезов проводилось на базе Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы (далее – ММКЦ «Коммунарка») с 15.09.2022 г. по 15.08.2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, протокол № 4 от 12.04.2022 г.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст ≥ 18 лет;
- длительность госпитализации на момент взятия образцов ≤ 24 часов;
- согласие пациента на взятие дополнительных образцов биоматериала.

Критерии исключения:

- наличие симптомов манифестной инфекции в локусах взятия биоматериала (кишечник, верхние дыхательные пути, нижние дыхательные пути);
- ситуации, когда невозможно взять образец биоматериала из прямой кишки или взятие образца сопряжено с повышенным риском травматизации и/или выраженными болевыми ощущениями (новообразования заднего прохода и анального канала, анальные трещины и др.).

С 15.09.2022 г. по 31.12.2022 г. у всех пациентов, поступавших в стационар, получали образцы биоматериала из прямой кишки методом ректального мазка. Дополнительно у поступавших в отделения реанимации и интенсивной терапии брали биоматериал из верхних дыхательных путей (ВДП) методом орофарингеального мазка. Кроме того, у пациентов, которым на момент включения в исследование проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), брали образцы биоматериала из нижних дыхательных путей (НДП): эндотрахеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж. Все

образцы получали в двойном экземпляре: в стерильные пробирки с тупферами для исследования методом полимеразной цепной реакции и в стерильные пробирки с тупферами, погруженными в транспортную среду Amies, для культурального исследования.

Предварительный анализ первых полученных данных показал частоту догоспитального носительства генов устойчивости среди пациентов выше ожидаемой. В связи с этим было принято решение расширить перечень оцениваемых локусов и исследовать распространенность носительства устойчивых к карбапенемам грамотрицательных бактерий и генов-детерминант резистентности в верхних дыхательных путях не только среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, но и среди пациентов, госпитализированных в отделения другого профиля. В результате с 01.01.2023 г. дизайн исследования был изменен, и парные образцы из ВДП с этого момента и до конца исследования брали у всех пациентов при поступлении в стационар вне зависимости от профиля отделения, куда осуществлялась госпитализация. Правила взятия образцов из других локусов не изменились.

С целью выявления генов, детерминирующих продукцию карбапенемаз, образцы биоматериала исследовали методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (ПЦР в реальном времени) на термоциклере CFX96 Touch (Biorad, США). Для тестирования применяли наборы реагентов АмплиСенс (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора):

1. АмплиСенс MDR A.b.-OXA-FL (для выявления OXA (Oxacillin-hydrolyzing class D β -lactamase) карбапенемаз групп OXA-23-подобных, OXA-58-подобных и OXA-40-подобных (характерных для ацинетобактеров) и генов-маркеров *Acinetobacter baumannii* (генов OXA-51-подобных карбапенемаз);
2. АмплиСенс MDR MBL-FL (для выявления генов приобретенных карбапенемаз класса металло- β -лактамаз (МБЛ) групп VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase), IMP (Imipenemase) и NDM (New-Delhi metallo- β -lactamase);
3. АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL (для выявления генов приобретенных карбапенемаз групп KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) и OXA-48-подобных.

Образец биоматериала, в котором был обнаружен один или более из исследуемых генов, расценивался как положительный.

Пациент считался носителем генов продукции карбапенемаз (далее – носитель генов, пациент с носительством генов), если один или более образец взятого у него биоматериала являлся положительным.

Параллельно с выявлением генов, детерминирующих продукцию карбапенемаз, проводили культуральное исследование – посев биоматериала на плотные питательные среды с последующим выде-

лением чистой культуры, идентификацией видовой принадлежности выделенных микроорганизмов и определением их чувствительности к антимикробным препаратам. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с помощью метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) на аппарате MALDI Biotyper Microflex LT/SH (Bruker, Германия). Чувствительность к антибактериальным препаратам устанавливали только для грамотрицательных микроорганизмов. Определение чувствительности проводилось методом диск-диффузии в агар на среде Мюллер-Хинтон по Кирби-Бауэру. При дальнейшем анализе принимали во внимание только наличие или отсутствие чувствительности к карбапенемам.

Интерпретация результатов определения чувствительности к антибиотикам проводилась в соответствии с актуальными на момент исследования критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) версии v12.0, v13.0, v13.1 [12]. Обновления версий EUCAST не касались критериев определения чувствительности к карбапенемам и не могли повлиять на ход или результаты исследования.

Устойчивыми к карбапенемам считались изоляты, демонстрировавшие устойчивость к ≥ 1 антибиотику из группы [13].

Выделение в одном или более из исследуемых локусов изолятов грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, расценивали как колонизацию карбапенемрезистентными бактериями по результатам культурального исследования (далее – колонизация КР бактериями), соответственно пациент считался колонизованным карбапенемрезистентными бактериями.

Помимо чувствительности к антибактериальным препаратам определялась также продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) методом двойных дисков. Использовали диски, содержащие цефтазидим и цефотаксим, а также диски с клавулановой кислотой [14]. Сведения о продукции БЛРС фиксировали только для изолятов, у которых не было выявлено устойчивости к карбапенемам.

Полученные сведения о носительстве генов карбапенемаз, колонизации КР или БЛРС никак не влияли на маршрутизацию или выбор дальнейшей тактики лечения пациентов.

На основании опубликованных результатов ранее проведенных исследований [15–22] и собственных данных мы предположили, что ряд факторов окружающей среды, некоторые сопутствующие заболевания и состояния, наличие инвазивных устройств до госпитализации, прием антибиотиков в течение последних 3 месяцев и потребность в интенсивной терапии на момент госпитализации

могут потенциально влиять на вероятность носительства генов и/или колонизации карбапенемрезистентными бактериями (факторы риска). Выявление факторов риска проводили путем опроса пациента и/или родственников, а также анализа доступной медицинской документации. Кроме того, оценивали связь носительства и/или колонизации КР с возрастом и полом пациентов.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве количественной меры эффекта для сравнения относительных показателей использовали отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Для многофакторного анализа применяли метод логистической регрессии с использованием минимального критерия Акаике в качестве критерия отбора. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 733 пациента в возрасте от 18 до 94 лет (медиана 64 года). Женщин было больше, чем мужчин: 59,9% и 40,1% соответственно. Большинство пациентов, включенных в исследование, были госпитализированы в отделения онкохирургии, хирургии, реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), химиотерапии (табл. 1). Обращает на себя внимание преобладание пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, что обусловлено специализацией ММКЦ «Коммунарка» на оказании медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями различных локализаций.

Всего за период исследования было получено 1016 парных образцов биоматериала: 733 пары ректальных мазков, 253 пары образцов из ВДП и 30 пар образцов из НДП.

Носительство генов минимум в одном локусе было выявлено у 92 пациентов из 733 (12,6%). При этом у большинства носителей (71,0%) обнаруживался только один тип генов, однако у 15 пациентов (16,1%) были гены, детерминирующие два разных типа карбапенемаз, а у 12 пациентов (12,9%) были найдены от 3 до 6 разновидностей генов.

Колонизация грамотрицательными бактериями, устойчивыми к карбапенемам, была выявлена у 20 из 733 пациентов (2,7%), среди которых у трех – гены карбапенемаз обнаружены не были (рис. 1).

У большинства пациентов единственным локусом носительства генов была прямая кишка, однако были выявлены случаи носительства в ВДП, НДП, а также мультилокусное носительство (рис. 2).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов.
Table 1. General characteristics of patients

Показатели Indicators	Категории Categories	n	%*
Пол Gender	Женский Female	439	59,9
	Мужской Male	294	40,1
Профиль отделения Department profile	ОРИТ ICU	114	15,6
	Хирургия Surgery	170	23,1
	Онкохирургия Oncosurgery	269	36,7
	Гематология Hematology	33	4,5
	Терапия Therapy	57	7,6
	Химиотерапия Chemotherapy	94	12,6

Примечания: * процент рассчитан от общего числа включенных пациентов. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.
Notes: * Percentage calculated from the total number of included patients. ICU – Intensive Care Unit.

Обращает на себя внимание факт, что из шести случаев выявления генов более чем в одном локусе лишь в двух обнаружилось полное совпадение: у одного пациента в ректальном и орофарингеальном мазках был обнаружен ген blaKPC, у другого – blaOXA48. У троих пациентов в ректальном и орофарингеальном мазках были идентифицированы разные типы генов, характерных для *Acinetobacter*

baumannii [23], то есть выявлено совпадение видовой принадлежности. У одного пациента было полное несовпадение: в ректальном мазке – ген blaVIM, а в образце из ВДП – blaOXA58.

Носительство генов в прямой кишке выявлено у 72 пациентов, при этом лишь у 13 из них (18,1%) была выявлена колонизация прямой кишки бактериями, устойчивыми к карбапенемам. Из 72 пациентов с носительством генов карбапенемаз в прямой кишке у 42 (58,3%) были идентифицированы гены, характерные для представителей порядка *Enterobacteriales*: blaKPC, blaOXA48 и blaNDM. Однако устойчивые к карбапенемам энтеробактерии были обнаружены только у 11 из них (26,2%). Гены blaOXA23 blaOXA58 blaOXA40 и blaOXA51, характерные для *Acinetobacter baumannii*, были выделены из ректальных мазков в 27 случаях, в то время как культуральным методом *Acinetobacter baumannii* в этом локусе был обнаружен лишь в 6 случаях, и только один из них был устойчив к карбапенемам.

Аналогичная ситуация обнаружилась при анализе соответствия носительства генов карбапенемаз и колонизации устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными организмами в верхних дыхательных путях. Гены карбапенемаз были обнаружены в 30 образцах из ВДП, в то время как резистентные грамотрицательные бактерии были идентифицированы только в 11 образцах, и лишь в 6 случаях была выявлена устойчивость к карбапенемам. Энтеробактерии были выделены из биоматериала от 6 из 11 пациентов с носительством генов резистентности, характерных для *Enterobacteriales*, при этом у 5 из них выявлена устойчивость к карбапенемам. Интересно, что

Рисунок 1. Соотношение носительства генов устойчивости к карбапенемам и колонизации карбапенемрезистентными бактериями

Figure 1. The ratio of carriage of carbapenem resistance genes to colonization by carbapenem-resistant bacteria

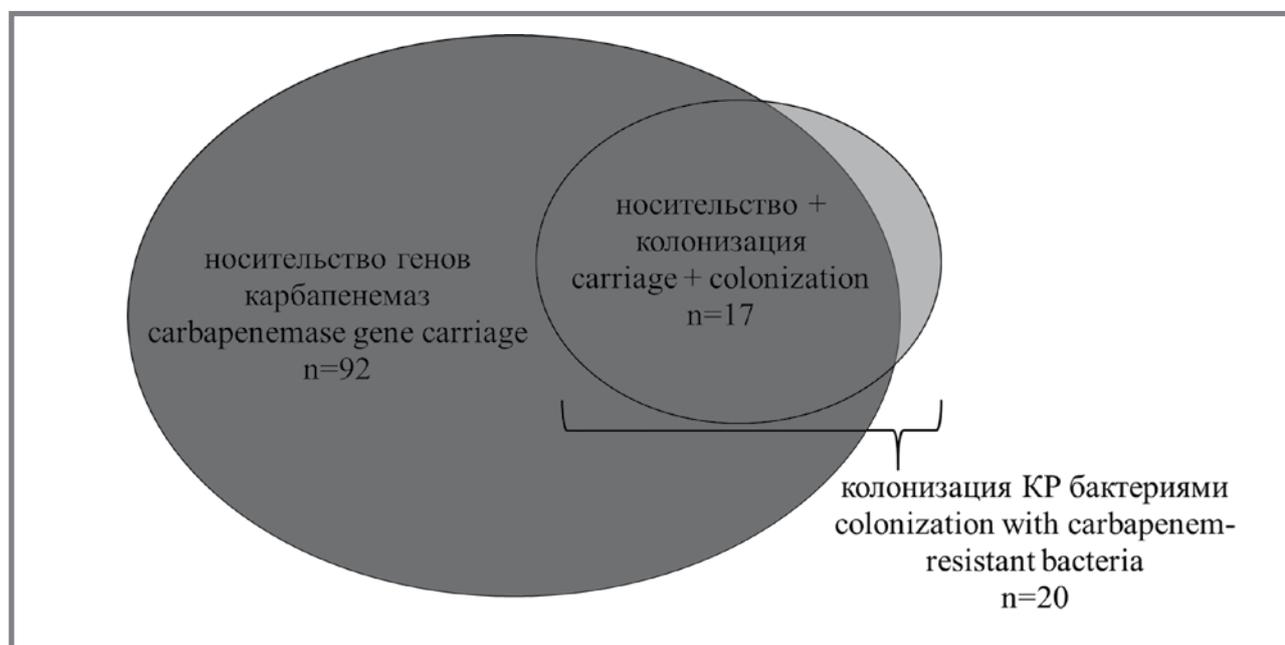
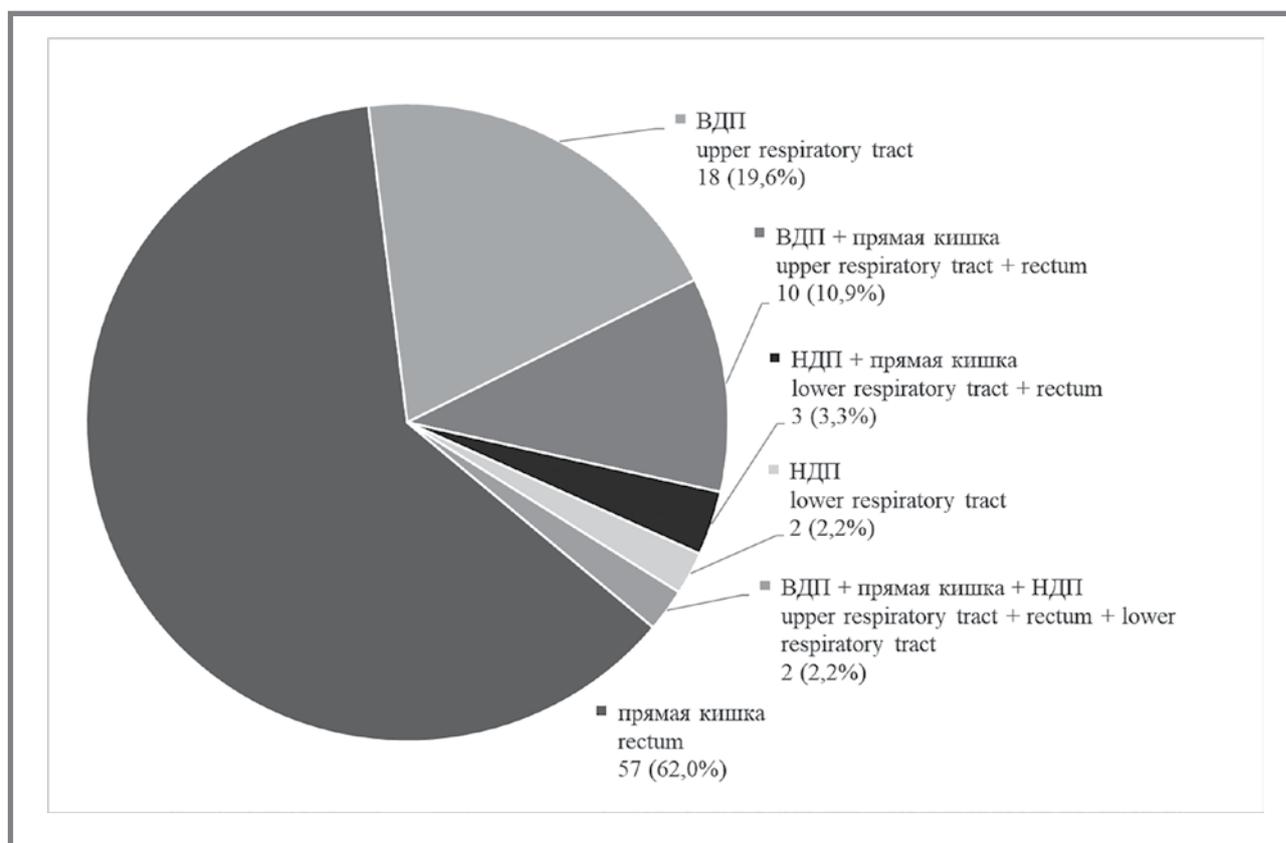


Рисунок 2. Локусы выделения генов карбапенемаз
Figure 2. Loci of carbapenemase gene detection



лишь у одного пациента в образце биоматериала из ВДП был идентифицирован *Acinetobacter baumannii*, в то время как гены, характерные для этого вида микроорганизмов [23], были обнаружены в 21 образце.

В НДП гены карбапенемаз были обнаружены у 7 пациентов, из них у троих были выявлены карбапенемрезистентные микроорганизмы: в двух образцах *Klebsiella pneumoniae* и в одном – *Pseudomonas aeruginosa*.

В таблицах 2, 3 и 4 представлены сводные данные о выявленных генах, а также о выделенных грамотрицательных микроорганизмах в ректальных, орофарингеальных мазках и образцах биоматериала из НДП пациентов, у которых зафиксированы носительство генов карбапенемаз и/или колонизация КР.

Как минимум один из оцениваемых факторов риска выявили у 87,6% пациентов, однако у 5 из 95 (5,3%) пациентов с выявленным носительством генов и/или колонизацией КР не обнаружилось ни одного фактора риска (табл. 5).

В дальнейшем из анализа были исключены те факторы риска, которые встречались менее чем у 1% пациентов: пребывание в учреждениях длительного ухода, зарубежные поездки, программный диализ, прием глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов по поводу COVID-19, а также предшествующая терапия эртапенемом, ингибитор-защищенными цефалоспори-

нами, аминогликозидами, тигециклином, колистином и полимиксином В.

Мы оценивали связь между наличием факторов риска и носительством генов и/или колонизацией КР. По итогам анализа был выявлен ряд факторов риска носительства и колонизации карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями. Однако после проведения дополнительного анализа методом логистической регрессии с использованием минимального критерия Акаике в качестве критерия отбора статистическая значимость скорректированных отношений шансов сохранилась лишь для пяти предикторов (табл. 6).

Обсуждение

Антибиотики группы карбапенемов до настоящего времени широко применяются в стационарах для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. В последние 10–15 лет обоснованное беспокойство вызывает чрезвычайный рост устойчивости нозокомиальных возбудителей к карбапенемам и выход антибиотикорезистентности за пределы стационаров. Литературные данные о распространенности внегоспитальной колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами противоречивы, а внебольничное носительство генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, рассматривается лишь в единичных работах [24]. Частота обнаружения устойчивых микроорганизмов во внебольничной

Таблица 2. Гены карбапенемаз и грамотрицательные микроорганизмы, обнаруженные в ректальных мазках пациентов

Table 2. Carbapenemase genes and gram-negative microorganisms detected in rectal swabs of patients

Пациент Patient	Возраст Age	Пол Gender	Профиль Profile	Число локусов носительства Number of carrier loci	KPC	IMP	OXA-48	NDM	VIM	OXA-23-like	OXA-58-like	OXA-40-like	OXA-51-like	A. baumannii	K. pneumoniae	P. aeruginosa	E. coli	P. mirabilis	M. morgannii	P. stuartii	др. Enterobacterales
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
ANN	73	муж M	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
ASM	56	муж M	ОРИТ ICU	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASM	74	муж M	ОРИТ ICU	3	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	KP CR	-	+	БЛРС ESBL	-	-	-
BGA	30	муж M	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BVA	55	муж M	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	БЛРС ESBL	-	-	-	+
BVSh	65	муж M	ОРИТ ICU	2	+	-	-	-	-	-	-	+	-	KP CR	-	-	БЛРС ESBL	-	-	-	-
BYuA	35	жен F	ОРИТ ICU	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	KP CR	-	+	-	-	KP CR	-
BZN	57	жен F	терапия therapy	1	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	KP CR	-	KP CR	KP CR	-	-	-
ChNV	42	жен F	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
DLK	87	жен F	онкохирургия oncosurgery	2	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
DLN	69	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
DMK	45	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
DSV	49	жен F	хирургия surgery	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
DTV	63	жен F	терапия therapy	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
FEA	61	жен F	ОРИТ ICU	1	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
FEV	48	жен F	терапия therapy	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
FLI	85	муж M	ОРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
FVA	69	муж M	гематология hematology	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	KP CR	-	-	-	-
GMK	61	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KP CR	-	+	-	-	-	-
GOL	48	муж M	ОРИТ ICU	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
GSI	57	муж М	ОРИТ ICU	2	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-
GTA	67	жен F	хирургия surgery	1	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
GVA	62	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
КАА	59	муж М	гематология hematology	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
KAM	58	жен F	ОРИТ ICU	2	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	КР CR	-	БЛРС ESBL	-	-	КР CR	-
КАУи	64	жен F	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
KMM	61	жен F	терапия therapy	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
KNA	60	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	БЛРС ESBL	-	-	-	-
KOV	64	муж М	химиотерапия chemotherapy	1	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL	-	+	-	-	-	-
KSM	69	муж М	ОРИТ ICU	1	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	БЛРС ESBL	-	-	-
LLR	81	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	БЛРС ESBL	-	-	-	БЛРС ESBL
LNA	23	жен F	ОРИТ ICU	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-	-
LSA	56	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
LSI	75	муж М	химиотерапия chemotherapy	1	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	БЛРС ESBL
LSУи	57	муж М	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	БЛРС ESBL	-	-	-	-
LVI	67	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MAN	46	муж М	ОРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
MGD	22	жен F	ОРИТ ICU	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MIУи	53	жен F	ОРИТ ICU	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+
MSA	59	муж М	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
MSV	62	муж М	химиотерапия chemotherapy	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
NAG	71	муж М	ОРИТ ICU	1	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
OAM	74	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
OPA	54	муж М	химиотерапия chemotherapy	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
OVA	68	муж М	хирургия surgery	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
OVP	63	жен F	ОРИТ ICU	1	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	КР CR	КР CR	-	-	-	-	-

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
PAI	54	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
PDA	47	муж M	ОРИТ ICU	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PNP	74	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
PPA	70	муж M	химиотерапия chemotherapy	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
PSV	64	муж M	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
RVA	67	муж M	хирургия surgery	1	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
ShAN	61	муж M	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-
ShBG	69	муж M	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
SIA	60	жен F	хирургия surgery	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
SIV	47	жен F	терапия therapy	1	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
SMu	47	муж M	ОРИТ ICU	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-
SMI	81	муж M	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
SNA	63	муж M	химиотерапия chemotherapy	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
SNV	85	жен F	ОРИТ ICU	2	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL	-	-	-
STK	81	жен F	терапия therapy	1	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SVF	72	муж M	ОРИТ ICU	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL	-	КР CR	-	-	-	-
SW	72	муж M	ОРИТ ICU	2	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL
SZV	65	жен F	ОРИТ ICU	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
TsAN	65	муж M	ОРИТ ICU	2	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-
TVA	65	муж M	терапия therapy	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL	-	-	-
VDS	37	муж M	ОРИТ ICU	3	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-
VEM	74	жен F	онкохирургия oncosurgery	2	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
VLV	73	жен F	химиотерапия chemotherapy	1	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	БЛРС ESBL	-	-	-	-
VLV	73	жен F	химиотерапия chemotherapy	1	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
ZhSV	35	муж M	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
ZhSV	64	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
ZIA	67	жен F	хирургия surgery	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	КР CR	-	-	-	-
ZTN	70	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL	-	-	-	-
FVA	69	муж М	гематология hematology	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	КР CR	-	-	-	-

Примечание: муж. – мужской, жен. – женский; ОПРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; «-» – указанный ген или микроорганизм не обнаружен; «+» – указанный ген или микроорганизм обнаружен; БЛРС – указанный микроорганизм обнаружен и выявлена продукция бета-лактамаз расширенного спектра; КР – указанный микроорганизм обнаружен, и обладает устойчивостью к ≥1 из протестированных карбапенемов.

Note: M – Male; F – Female, ICU – Intensive Care Unit; «-» – the specified gene or microorganism was not detected; «+» – the specified gene or microorganism was detected; ESBL – the specified microorganism was detected and extended-spectrum beta-lactamase production was identified; CR – the specified microorganism was detected and is resistant to ≥1 of the tested carbapenems.

Таблица 3. Гены карбапенемаз и грамотрицательные микроорганизмы, обнаруженные в орофарингеальных мазках пациентов.

Table 3. Carbapenemase genes and gram-negative microorganisms detected in oropharyngeal swabs of patients.

Пациент Patient	Возраст Age	Пол Gender	Профиль Profile	Число локусов Number of loci	КРС	IMP	OXA-48	NDM	VIM	OXA-23-like	OXA-58-like	OXA-40-like	OXA-51-like	A. baumannii	K. pneumoniae	P. aeruginosa	E. coli	P. mirabilis	M. morgani	P. stuartii	др. Enterobacterales
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
ASM	56	муж М	ОПРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	+	-	-	-	-
ASM	74	муж М	ОПРИТ ICU	3	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	КР CR	-	-	-	-	-	-
BVF	79	муж М	ОПРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL	-	-	-	-
BVSh	65	муж М	ОПРИТ ICU	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-	+
DAV	32	муж М	ОПРИТ ICU	1	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-	-
DLK	87	жен F	онкохирургия oncosurgery	2	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DW	51	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ESA	66	муж М	ОПРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
EVYa	70	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FLI	85	муж М	ОПРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
GEV	56	жен F	терапия therapy	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
GSI	57	муж М	ОПРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-
KAM	58	жен F	ОПРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	+	-	-	+	КР CR	-	-	+	-	-	-	-

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continuation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
KBI	88	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KIN	55	жен F	терапия therapy	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL
LNA	23	жен F	ОРИТ ICU	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-	-	-
LNV	36	жен F	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	БЛРС ESBL	-	-	-	-	-	-
LNV	70	жен F	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LSA	56	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LVV	59	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MAD	70	муж М	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-	-	-
MAN	46	муж М	ОРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MYu	53	жен F	ОРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-
MLS	83	жен F	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SAD	41	муж М	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL	-	-	-	-	-	-
ShchAF	72	муж М	терапия therapy	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SNP	69	муж М	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SNV	85	жен F	ОРИТ ICU	2	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-	-
SVF	72	муж М	ОРИТ ICU	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КР CR	-	-	-	-	-	-
SW	72	муж М	ОРИТ ICU	2	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	БЛРС ESBL
SZV	65	жен F	ОРИТ ICU	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
TsAM	33	муж М	ОРИТ ICU	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TsAN	65	муж М	ОРИТ ICU	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VDS	37	муж М	ОРИТ ICU	3	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	КР CR	-	-	-	-	-	-
VEM	74	жен F	онкохирургия oncosurgery	2	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VYuV	63	муж М	онкохирургия oncosurgery	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: муж. – мужской, жен. – женский; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; «-» – указанный ген или микроорганизм не обнаружен; «+» – указанный ген или микроорганизм обнаружен; БЛРС – указанный микроорганизм обнаружен и выявлена продукция бета-лактамаз расширенного спектра; КР – указанный микроорганизм обнаружен, и обладает устойчивостью к ≥1 из протестированных карбапенемов.

Note: M – Male; F – Female, ICU – Intensive Care Unit; «-» – the specified gene or microorganism was not detected; «+» – the specified gene or microorganism was detected; ESBL – the specified microorganism was detected and extended-spectrum beta-lactamase production was identified; CR – the specified microorganism was detected and is resistant to ≥1 of the tested carbapenems.

Таблица 4. Гены карбапенемаз и грамотрицательные микроорганизмы, обнаруженные в образцах из нижних дыхательных путей пациентов

Table 4. Carbapenemase genes and gram-negative microorganisms detected in lower respiratory tract samples of patients

Пациент Patient	Возраст Age	Пол Gender	Профиль Profile	Число локусов Number of loci	KPC	IMP	OXA-4B	NDM	VIM	OXA-23-like	OXA-58-like	OXA-40-like	OXA-51-like	A. baumannii	K. pneumoniae	P. aeruginosa	E. coli	P. mirabilis	M. morgani	P. stuartii	др. Enterobacterales
ADA	51	муж M	ОРИТ	1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASM	74	муж M	ОРИТ	3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KP CR	-	-	-	-	-	-
GSI	57	муж M	ОРИТ	2	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	KP CR	-	-	-	-	-
LNA	23	жен F	ОРИТ	3	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PWu	28	муж M	ОРИТ	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SMu	47	муж M	ОРИТ	2	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
VDS	37	муж M	ОРИТ	3	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	KP CR	-	-	-	-	-	-

Примечание: муж. – мужской, жен. – женский; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; «-» – указанный ген или микроорганизм не обнаружен; «+» – указанный ген или микроорганизм обнаружен; БЛРС – указанный микроорганизм обнаружен и выявлена продукция бета-лактамаз расширенного спектра; KP – указанный микроорганизм обнаружен и обладает устойчивостью к ≥1 из протестированных карбапенемов.

Note: M – Male; F – Female, ICU – Intensive Care Unit; «-» – the specified gene or microorganism was not detected; «+» – the specified gene or microorganism was detected; ESBL – the specified microorganism was detected and extended-spectrum beta-lactamase production was identified; CR – the specified microorganism was detected and is resistant to ≥1 of the tested carbapenems.

Таблица 5. Частота выявления факторов риска

Table 5. Frequency of risk factor detection

		Число пациентов Number of patients		95% ДИ 95% CI
		n	%	
Факторы окружающей среды Environmental factors				
Профиль отделения госпитализации Hospitalization department profile	линейные отделения linear departments	619	84,4	81,6–87,0
	ОРИТ ICU	114	15,6	13,0–18,4
Перевод из другого стационара Transfer from another hospital	нет no	725	98,9	97,9–99,5
	да yes	8	1,1	0,5–2,1
Предшествующие госпитализации в последние 3 месяца Previous hospitalizations in the last 3 months	нет no	427	58,3	54,6–61,9
	да yes	306	41,7	38,1–45,4
Пребывание в учреждениях длитель- ного ухода Stay in long-term care facilities	нет no	729	99,5	98,6–99,9
	да yes	4	0,5	0,1–1,4

Таблица 5. Продолжение
Table 5. Continuation

		Число пациентов Number of patients		95% ДИ 95% CI
		n	%	
Зарубежные поездки Foreign travel	не выезжал за рубеж did not travel abroad	720	98,2	97,0–99,1
	выезжал в последний месяц traveled in the last month	2	0,3	0,0–1,0
	выезжал в последние 2 месяца traveled in the last 2 months	5	0,7	0,2–1,6
	выезжал в последние 3 месяца traveled in the last 3 months	6	0,8	0,3–1,8
Медицинский работник Healthcare worker	нет no	719	98,1	96,8–99,0
	да yes	14	1,9	1,0–3,2
Эндоскопические исследования в последние 3 месяца Endoscopic examinations in the last 3 months	нет no	394	53,8	50,1–57,4
	да yes	339	46,2	42,6–49,9
Лечение в дневном стационаре в последние 3 мес Day hospital treatment in the last 3 months	нет no	632	86,2	83,5–88,6
	да yes	101	13,8	11,4–16,5
Сопутствующие заболевания или состояния Comorbidities or conditions				
Длительный прием глюкокортикостероидов Long-term use of glucocorticosteroids	нет no	702	95,8	94,1–97,1
	да yes	31	4,2	2,9–5,9
Прием цитостатиков Use of cytostatics	нет no	723	98,6	97,5–99,3
	да yes	10	1,4	0,7–2,5
Противоопухолевая химиотерапия Anticancer chemotherapy	нет no	540	73,7	70,3–76,8
	да yes	193	26,3	23,2–29,7
Онкологические заболевания Oncological diseases	нет no	307	41,9	38,3–45,5
	да yes	426	58,1	54,5–61,7
Сахарный диабет Diabetes mellitus	нет no	669	91,3	89,0–93,2
	да yes	64	8,7	6,8–11,0
ХОБЛ/ астма COPD/asthma	нет no	700	95,5	93,7–96,9
	да yes	33	4,5	3,1–6,3
ХСН CHF	нет no	668	91,1	88,8–93,1
	да yes	65	8,9	6,9–11,2

Таблица 5. Продолжение
Table 5. Continuation

		Число пациентов Number of patients		95% ДИ 95% CI
		n	%	
Гепатит/ цирроз Hepatitis/cirrhosis	нет no	716	97,7	96,3–98,6
	да yes	17	2,3	1,4–3,7
ХБП СКД	нет no	702	95,8	94,1–97,1
	да yes	31	4,2	2,9–5,9
Программный диализ Scheduled dialysis	нет no	732	99,9	99,2–100,0
	да yes	1	0,1	0,0–0,8
Хроническая алкогольная интоксикация Chronic alcohol intoxication	нет no	715	97,5	96,1–98,5
	да yes	18	2,5	1,5–3,9
Эпизод COVID–19 в последние 3 мес. Episode of COVID–19 in the last 3 months	нет no	699	95,4	93,6–96,8
	да yes	34	4,6	3,2–6,4
Прием глюкокортикостероидов по поводу COVID–19 Use of glucocorticosteroids for COVID–19	нет no	729	99,5	98,6–99,9
	да yes	4	0,5	0,1–1,4
Противовирусная терапия COVID–19 Antiviral therapy for COVID–19	нет no	713	97,3	95,8–98,3
	да yes	20	2,7	1,7–4,2
Терапия COVID–19 генно– инженерными биологическими препаратами (ГИБП) COVID–19 therapy with genetically engineered biological drugs (GEBD)	не получал did not receive	731	99,7	99,0–100,0
	один препарат one medication	1	0,1	0,0–0,8
	комбинированная терапия ГИБП combination therapy with GEBD	1	0,1	0,0–0,8
Наличие инвазивных устройств до госпитализации Presence of invasive devices before hospitalization				
Уретральный катетер Urethral catheter	нет no	694	94,7	92,8–96,2
	да yes	39	5,3	3,8–7,2
Сосудистый катетер Vascular catheter	нет no	597	81,4	78,4–84,2
	да yes	136	18,6	15,8–21,6
Другие инвазивные устройства (катетеры, дренажи и др.) Other invasive devices (catheters, drains, etc.)	нет no	711	97,0	95,5–98,1
	да yes	22	3,0	1,9–4,5

Таблица 5. Продолжение
Table 5. Continuation

		Число пациентов Number of patients		95% ДИ 95% CI
		n	%	
Прием антибиотиков в последние 3 месяца Use of antibiotics in the last 3 months				
Прием любых антибиотиков Use of any antibiotics	нет no	607	82,8	79,9–85,5
	да yes	126	17,2	14,5–20,1
Ингибитор–защищенные аминопенициллины Inhibitor–protected aminopenicillins	нет no	700	95,5	93,7–96,9
	да yes	33	4,5	3,1–6,3
Цефалоспорины III–IV поколений 3rd–4th generation cephalosporins	нет no	719	98,1	96,8–99,0
	да yes	14	1,9	1,0–3,2
Фтохинолоны Fluoroquinolones	нет no	713	97,3	95,8–98,3
	да yes	20	2,7	1,7–4,2
Ингибитор–защищенные цефалоспорины Inhibitor–protected cephalosporins	нет no	728	99,3	98,4–99,8
	да yes	5	0,7	0,2–1,6
Эртапенем Ertapenem	нет no	731	99,7	99,0–100,0
	да yes	2	0,3	0,0–1,0
Антисинегнойные карбапенемы Antipseudomonal carbapenems	нет no	726	99,0	98,0–99,6
	да yes	7	1,0	0,4–2,0
Аминогликозиды Aminoglycosides	нет no	730	99,6	98,8–99,9
	да yes	3	0,4	0,1–1,2
Тигециклин Tigecycline	нет no	732	99,9	99,2–100,0
	да yes	1	0,1	0,0–0,8
Колистин Colistin	нет no	732	99,9	99,2–100,0
	да yes	1	0,1	0,0–0,8
Полимиксин В Polymyxin B	нет no	732	99,9	99,2–100,0
	да yes	1	0,1	0,0–0,8
Другие антибиотики Other antibiotics	нет no	664	90,6	88,2–92,6
	да yes	69	9,4	7,4–11,8

Таблица 5. Продолжение
Table 5. Continuation

		Число пациентов Number of patients		95% ДИ 95% CI
		n	%	
Потребность в интенсивной терапии на момент госпитализации Need for intensive care at the time of hospitalization				
ИВЛ MV	нет no	690	94,1	92,2–95,7
	да yes	43	5,9	4,3–7,8
Респираторная терапия Respiratory therapy	нет no	668	91,1	88,8–93,1
	O ₂ низкий поток low-flow oxygen	17	2,3	1,4–3,7
	O ₂ высокий поток high-flow oxygen	5	0,7	0,2–1,6
	ИВЛ MV	43	5,9	4,3–7,8
Вазопрессорная терапия Vasopressor therapy	нет no	704	96,0	94,4–97,3
	да yes	29	4,0	2,7–5,6

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Note: CI – confidence interval, ICU – Intensive Care Unit, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, GEBD – genetically engineered biological drugs, MV – mechanical ventilation.

среде в значительной мере зависит от географических и социально-экономических особенностей стран и периода выполнения исследования. Авторы некоторых достаточно масштабных работ не обнаружили носительства карбапенемрезистентных микроорганизмов во внегоспитальных условиях [25–29]. В других публикациях сообщается о колебаниях распространенности внебольничного носительства в пределах от 0,04% в Австралии [30] до 21,3–29,5% в остальных странах Азиатско-Тихоокеанского региона [31,32], в США в 2008 – 2013 гг. – от 5,6 до 10,8% [33–36]. Авторы работ, выполненных в странах Юго-Восточной Азии в более поздний период, отметили частоту колонизации устойчивыми к карбапенемам микроорганизмами около 7%, однако в эти исследования включали только пациентов с заболеваниями гепато-билиарной системы [37,38].

В ходе настоящего исследования мы обнаружили догоспитальное носительство генов карбапенемрезистентности у 92 пациентов (12,6%), а колонизацию нечувствительными к карбапенемам возбудителями – лишь у 20 (2,7%). Примечательно, что у 75 носителей генов, кодирующих синтез карбапенемаз, мы не выявили колонизацию карбапенеморезистентными микроорганизмами ни в одном из исследуемых локусов. Указанное несоответствие вероятно обусловлено большей чувствительностью молекулярно-генетических методов

по сравнению с культуральными. Кроме того, при низкой экспрессии генов карбапенемаз устойчивость к карбапенемам не всегда проявляется фенотипически. Тем не менее, с позиций клинической медицины выявление нуклеиновых кислот методом ПЦР может служить эквивалентом обнаружения возбудителя в биоматериале. Зарубежные авторы отметили улучшение результатов лечения тяжелых бактериальных инфекций при условии раннего выявления генетических детерминант резистентности в биоматериале и своевременного назначения адекватной антимикробной терапии по сравнению с традиционной тактикой, предусматривающей коррекцию схем эмпирической терапии в соответствии с чувствительностью выделенных культуральным методом микроорганизмов [39]. Протоколы ранней диагностики инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, требуют дальнейшей валидации на большом клиническом материале и, в случае получения положительных результатов, внедрения в повседневную практику отечественных стационаров.

Вместе с тем, у трех колонизированных карбапенемрезистентными микроорганизмами пациентов мы не обнаружили носительства генов, кодирующих синтез карбапенемаз. Этот факт может быть связан, во-первых, с лимитированным набором генетических детерминант резистентности, которые определяли в ходе нашего исследования. К ограничениям

Таблица 6. Характеристики связи предикторов носительством генов карбапенемаз и/или колонизацией карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями
Table 6. Characteristics of the association between predictors and carriage of carbapenemase genes and/or colonization with carbapenem-resistant gram-negative bacteria

Предикторы Predictors	НОШ; 95% ДИ UOR, 95% CI	р	СОШ, 95% ДИ AOR, 95% CI	р
Пол: мужской Gender: Male	2,538, 1,634–3,943	< 0,001*	2,127, 1,275–3,550	0,004*
Профиль: ОРИТ Profile: ICU	5,877, 3,658–9,440	< 0,001*	1,760, 0,712–4,354	0,221
Перевод из другого стационара Transfer from another hospital	21,439, 4,263–107,878	< 0,001*	7,076, 1,074–46,665	0,042*
Прием цитостатиков Use of cytostatics	7,034, 1,998–24,779	0,002*	7,804, 1,495–40,731	0,015*
Наличие ХСН Presence of CHF	2,679, 1,468–4,889	0,001*	1,746, 0,789–3,869	0,169
Наличие ХБП Presence of CKD	3,457, 1,575–7,591	0,002*	1,949, 0,745–5,104	0,174
Наличие хронической алкогольной интоксикации Presence of chronic alcohol intoxication	3,517, 1,288–9,602	0,014*	2,016, 0,525–7,745	0,307
Наличие уретрального катетера Presence of urethral catheter	6,103, 3,105–11,989	< 0,001*	1,691, 0,536–5,339	0,37
Наличие сосудистого катетера Presence of vascular catheter	1,927, 1,179–3,149	0,009*	0,741, 0,334–1,649	0,463
Наличие других инвазивных устройств (катетеры, дренажи и др.) Presence of other invasive devices (catheters, drains, etc.)	4,098, 1,670–10,054	0,002*	0,893, 0,267–2,986	0,855
ИВЛ MV	8,854, 4,646–16,878	< 0,001*	2,402, 0,803–7,185	0,117
Потребность в вазопрессорной терапии Need for vasopressor therapy	15,701, 7,043–35,023	< 0,001*	4,685, 1,432–15,333	0,011*
Прием любых антибиотиков в последние 3 мес. Use of any antibiotics in the last 3 months	2,162, 1,318–3,547	0,002*	2,137, 1,170–3,904	0,014*

Примечание: НОШ – нескорректированное отношение шансов, СОШ – скорректированное отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.
 Note: UOR – unadjusted odds ratio, AOR – adjusted odds ratio, CI – confidence interval, ICU – Intensive Care Unit, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, MV – mechanical ventilation.

нашей работы можно отнести отсутствие возможности выявления генов, кодирующих синтез сериновой карбапенемазы GES-5, которая в ряде случаев может быть ответственна за резистентность грамотрицательных возбудителей к карбапенемам [40]. Во-вторых, резистентность к карбапенемам могла быть обусловлена неферментативными механизмами, то есть не связанными с продукцией карбапенемаз, например, с активным эффлюксом антибиотиков из микробной клетки или нарушением проницаемости наружной мембраны, вызванной дефектами пориновых белков.

Мы выявили колонизацию устойчивыми к карбапенемам микроорганизмами у 2,7% поступивших в стационар пациентов, что соответствует данным, полученным в странах Европы [41,42]. Наиболее часто мы сталкивались с колонизацией карбапенемрезистентными энтеробактериями (24 пациента), значительно реже выявляли колонизацию

A. baumannii (5 пациентов) и *P. aeruginosa* (4 пациента). Подобную диспропорцию отмечали и другие исследователи [43,44]. Такая микробная структура колонизации существенно отличается от наблюдаемой в условиях стационара и особенно ОРИТ у пациентов с развившимися инфекционными процессами, где этиологическая роль энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных возбудителей в целом сопоставима [45]. Наше наблюдение позволяет предположить, что нозокомиальное инфицирование карбапенемрезистентными энтеробактериями чаще происходит из эндогенного, а псевдомонадами и ацинетобактериями – из экзогенного источника.

В последнее десятилетие зарубежными авторами был опубликован ряд исследований, направленных на выявление факторов риска внебольничной колонизации полирезистентными микроорганизмами [15,18,19,22,37,38,46–49], причем большая

часть работ была посвящена предикторам колонизации энтеробактериями, устойчивыми к защищенным цефалоспорином. Нам удалось обнаружить единственную отечественную работу, в ходе которой определяли факторы риска колонизации продуцентами БЛРС у пациентов онкогематологического профиля [50]. Факторы риска внегоспитальной колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами, насколько нам известно, отечественными учеными не исследовались.

Выполненный нами многофакторный анализ выявил, что одним из предикторов внебольничной колонизации карбапенемрезистентными бактериями является мужской пол. К такому же выводу пришли авторы наиболее крупных систематических обзоров [19,44]. Можно предположить, что гендерные различия в частоте выявления колонизации связаны с большей распространенностью в мужской популяции заболеваний сердечно-сосудистой системы, язвенной болезни и, в особенности, ХОБЛ, приводящей к интенсивному контакту с медицинскими организациями и необходимости в антибиотикотерапии.

Мы установили, что перевод из другого стационара является независимым фактором риска колонизации устойчивыми к карбапенемам возбудителями. Следует отметить, что обнаружение у переведенных пациентов генетических детерминант резистентности или колонизации антибиотикоустойчивых микроорганизмов можно лишь условно рассматривать как проявление внебольничной колонизации, поскольку последняя, вероятнее всего, связана с пребыванием в предыдущем стационаре. На связь колонизации карбапенемрезистентными возбудителями и недавней госпитализации указывают также авторы других публикаций [18,22,47,49,51–53]. Konturek, et al. отмечают, что недавнее стационарное лечение увеличивает риск колонизации резистентными микроорганизмами не только вследствие селективного давления применяемых антибиотиков, тесного контакта с другими пациентами и медицинским персоналом, инвазивного характера диагностических и лечебных вмешательств, но и в связи с психоэмоциональным стрессом и существенным изменением питания. Все указанные факторы в совокупности приводят к изменениям в составе кишечной микробиоты госпитализированных пациентов [54]. Критическая давность предыдущей госпитализации, повышающая вероятность колонизации при поступлении, по данным различных авторов, колеблется от 30 дней до 6 месяцев. В публикациях последних лет активно обсуждается распространение нозокомиальных бактерий во внегоспитальной среде [55], сообщается о генотипическом и фенотипическом сходстве нозокомиальных и внебольничных изолятов карбапенемрезистентных микроорганизмов [56]. Указанный факт со всей очевидностью подчеркивает актуальность проблемы выхода резистентности за пределы стационаров и побуждает к активному

скринингу колонизации и носительства генов резистентности у пациентов, поступающих переводом из других медицинских организаций или недавно получавших лечение в условиях стационара.

Выполненный нами многофакторный анализ продемонстрировал, что независимым предиктором колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами при поступлении является прием любых антибиотиков в последние 3 месяца. К подобному заключению пришли авторы ряда оригинальных исследований [57,58], систематических обзоров и мета-анализов [59,22]. В отличие от Moghniech, et al. [48] и Caudell, et al. [47], нам не удалось обнаружить корреляцию между лечением карбапенемами (как и любым другим отдельно взятым антибиотиком) в анамнезе и колонизацией устойчивыми к карбапенемам бактериями при поступлении. С одной стороны, это может быть связано с небольшим числом участников исследования, которым ранее назначали антибиотики в стационарных или амбулаторных условиях. Так, из 733 пациентов, вошедших в наше исследование, антипсевдомонадные карбапенемы ранее получали семь, а эртапенем – два. Указания на прием фторхинолонов в анамнезе имелись у 20 пациентов, аминогликозидов – у трех, а полимиксинов и тигециклина – лишь у одного. С другой стороны, выявленный нами повышенный риск колонизации карбапенемрезистентными возбудителями у пациентов с приемом любых антибиотиков в анамнезе может быть проявлением их коллатерального эффекта, характерного, в частности, для цефалоспоринов III–IV поколений [16,38].

Колонизацию карбапенемрезистентными возбудителями при поступлении обнаружили у 5 из 10 пациентов, которым ранее назначали цитостатики по поводу заболеваний соединительной ткани, злокачественных новообразований или COVID-19. В других исследованиях мы не обнаружили указания на роль цитостатиков в качестве детерминанты колонизации и носительства генов, кодирующих синтез карбапенемаз. Значимость приема цитостатиков в качестве фактора риска подтвердил выполненный нами мультивариантный анализ (ОШ 7,804; 95% ДИ 1,495–40,731, $p = 0,015$). Цитостатики вызывают поражение в норме активно регенерирующих слизистых оболочек, что клинически проявляется стоматитом, энтеритом, колитом и бронхитом. Другим неотъемлемым эффектом цитостатических препаратов является угнетение всех ростков кроветворения с супрессией клеточного иммунитета. Вероятно, указанные факторы увеличивают риск колонизации различных экотопов микроорганизмами, в том числе с повышенной резистентностью.

Вазопрессорная поддержка потребовалась при поступлении 29 пациентам из 733 включенных в исследование. Колонизацию карбапенемрезистентными микроорганизмами отметили у 19

(65,5%) пациентов, получавших катехоламины. Как однофакторный, так и многофакторный анализ указывают на то, что необходимость вазопрессорной поддержки может с высокой вероятностью предсказать колонизацию устойчивыми к карбапенемам микроорганизмами и носительство генов резистентности. Вероятнее всего, именно нестабильность гемодинамики служит объективным и легко измеряемым интегральным отражением тяжести состояния, компонентами которого могут быть дыхательная недостаточность с потребностью в респираторной поддержке, декомпенсация различных хронических заболеваний и наличие инвазивных устройств.

Ограничения исследования

Наше исследование не лишено ряда ограничений. Во-первых, оно было одноцентровым, что затрудняет экстраполяцию его результатов на другие клинические центры. Во-вторых, мы не имели возможности выявления некоторых генетических детерминант устойчивости к карбапенемам (например, гена, кодирующего синтез сериновой карбапенемазы GES-5). В-третьих, в качестве возможной детерминанты колонизации и носительства генов карбапенемрезистентности не исследовали оценку по интегральным шкалам, таким как APACHE II, SOFA, NEWS2.

Заключение

По нашим данным, предикторами догоспитальной колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами являются: прием цитостатиков, перевод из другого стационара, потребность в вазопрессорной поддержке, прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца и мужской пол. Знание факторов-детерминант внебольничной колонизации карбапенемрезистентными микроорганизмами и носительства генов устойчивости способно выделить когорту пациентов наиболее высокого риска, в дальнейшем сделать активный скрининг более целенаправленным и рациональнее использовать ресурсы системы здравоохранения. Достоверные эпидемиологические данные о носительстве и колонизации позволят своевременно принять меры по профилактике распространения карбапенемрезистентности внутри стационара и своевременно назначать адекватную антимикробную терапию в случае развития ИСМП.

Исследование проведено при поддержке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении. Исследование поддержано грантом правительства города Москвы (проект № 2312-46/22).

This study was sponsored by the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare. This research was funded by grant from the Moscow government (research project No. 2312-46/22).

Литература/References

1. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Accessed: 5 Aug 2024.
2. Козлов П. С., Кузьменков А. Ю., Виноградова А. Г. Антибиотикорезистентность как медицинская проблема. Вестник Российской академии наук. 2024. – Т. 94. – №1. – С. 11–18. / Kozlov PS, Kuzmenkov AY, Vinogradova AG. Antibiotic resistance as a medical problem. Vestnik Rossijskoj akademii nauk. 2024;94(1):11–18 (In Russ). doi: 10.31857/S0869587324010033
3. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(7):1170–1175. doi:10.3201/eid2007.121004.
4. Otter JA, Burgess P, Davies F, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):188–196. doi:10.1016/j.cmi.2016.10.005
5. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, et al. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microb Drug Resist*. 2016;22(5):412–431. doi:10.1089/mdr.2015.0220
6. Devi LS, Broor S, Rautela RS, et al. Increasing Prevalence of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase, Carbapenemase, and NDM-1 in Patients from a Rural Community with Community Acquired Infections: A 3-Year Study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2020;10(3):156–163. doi:10.4103/ijabmr.IJABMR_360_19
7. Dickstein Y, Edelman R, Dror T, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. *J Hosp Infect*. 2016;94(1):54–59. doi:10.1016/j.jhin.2016.05.018
8. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186195. doi:10.1371/journal.pone.0186195
9. Emmanuel Martinez A, Widmer A, Frei R, et al. ESBL-colonization at ICU admission: impact on subsequent infection, carbapenem-consumption, and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(4):408–413. doi:10.1017/ice.2019.5
10. Golzarri MF, Silva-Sánchez J, Cornejo-Juárez P, et al. Colonization by fecal extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and surgical site infections in patients with cancer undergoing gastrointestinal and gynecologic surgery. *Am J Infect Control*. 2019;47(8):916–921. doi:10.1016/j.ajic.2019.01.020
11. Massart N, Camus C, Benezit F, et al. Incidence and risk factors for acquired colonization and infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli: a retrospective analysis in three ICUs with low multidrug resistance rate. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(5):889–895. doi:10.1007/s10096-019-03800-y
12. EUCAST. Clinical breakpoints – breakpoints and guidance. Archive of EUCAST tables and documents. [Internet]. Available at: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents. Accessed: 5 Aug 2024.
13. About Carbapenem-resistant Enterobacteriales. [Internet]. Available at: <https://www.cdc.gov/cre/about/index.html>. Accessed: 5 Aug 2024.
14. Эйдельштейн М. В. Выявление β лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Клиническая микробиология-Антимикробная химиотерапия. 2001. Т.3, № 2. С. 183–189. / Edelman MV. Detection of Extended Spectrum β -lactamases by Phenotypic Methods in Gram-negative Bacteria. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaa Himioterapija*. 2001;3(2): 183–189. (In Russ).
15. Hu Y, Qing Y, Chen J, et al. Prevalence, Risk Factors, and Molecular Epidemiology of Intestinal Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Spectr*. 2021;9(3):e0134421. doi:10.1128/Spectrum.01344-21
16. Программа SKAT (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. С. В. Яковлев, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко и др., ред. М.: Перо; 2018. / Ed.: Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., et al. AMS program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care. Russian clinical guidelines. Moscow: Pero; 2018 (In Russ).
17. Yan L, Sun J, Xu X, Huang S. Epidemiology and risk factors of rectal colonization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among high risk patients from ICU and HSCT wards in a university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):155. doi:10.1186/s13756-020-00816-4
18. Kim HJ, Hyun J, Jeong HS, et al. Epidemiology and Risk Factors of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Acquisition and Colonization at a Korean Hospital over 1 Year. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4):759. doi:10.3390/antibiotics12040759
19. Rodríguez-Villodres Á, Martín-Gandul C, Peñalva G, et al. Prevalence and Risk Factors for Multidrug-Resistant Organisms Colonization in Long-Term Care Facilities Around the World: A Review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):680. doi:10.3390/antibiotics10060680

20. Kajova M, Khawaja T, Kantele A. European hospitals as source of multidrug-resistant bacteria: analysis of travellers screened in Finland after hospitalization abroad. *J Travel Med.* 2022;29(4):taac022. doi:10.1093/jtm/taac022
21. Heinemann M, Kleinjohann L, Rolling T, et al. Impact of antibiotic intake on the incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales in sub-Saharan Africa: results from a community based longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(3):340–345. doi:10.1016/j.cmi.2022.09.008
22. Bar Ilan M, Kjerulf A. Who should be screened for carbapenemase-producing Enterobacteriales and when? A systematic review. *J Hosp Infect.* 2023;142:74–87. doi:10.1016/j.jhin.2023.09.018
23. Мониторинг антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud. Практическое руководство. Козлов П. С., Виноградов А. Г., Кузьменков А. Ю. и др., ред. Смоленск: СГМУ; 2021. / Kozlov RS, Vinogradov AG, Kuzmenkov AYU, et al., editors. Monitoring antibiotikorezistentnosti s ispol'zovaniem platformy AMRcloud. Prakticheskoe rukovodstvo. Smolensk: SGMU; 2021 (In Russ).
24. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(2):127–134. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.03.012
25. Garrido A, Seral C, Gude MJ, et al. Characterization of plasmid-mediated β -lactamases in fecal colonizing patients in the hospital and community setting in Spain. *Microb Drug Resist.* 2014;20(4):301–304. doi:10.1089/mdr.2013.0109
26. Alexopoulou A, Papadopoulos N, Eliopoulos DG, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int.* 2013;33(7):975–981. doi:10.1111/liv.12152
27. Lohiya A, Kant S, Kapil A, et al. Pattern of Antibiotic Resistance Among Community Derived Isolates of Enterobacteriaceae Using Urine Sample: A Study From Northern India. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(7):LC15–LC19. doi:10.7860/JCDR/2015/14230.6254
28. Henderson J, Ciesielczuk H, Nelson SM, et al. Community prevalence of carbapenemase-producing organisms in East London. *J Hosp Infect.* 2019;103(2):142–146. doi:10.1016/j.jhin.2019.04.014
29. van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, et al. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Euro Surveill.* 2019;24(41):1800594. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1800594
30. Turnidge JD, Gottlieb T, Mitchell DH, et al. Australian Group on Antimicrobial Resistance Community-onset Gram-negative Surveillance Program annual report, 2010. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2013;37(3):E219–E223.
31. Sheng WH, Badal RE, Hsueh PR, et al. Distribution of extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases, and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: results of the study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):2981–2988. doi:10.1128/AAC.00971-12
32. Tang HJ, Hsieh CF, Chang PC, et al. Clinical Significance of Community- and Healthcare-Acquired Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151897. doi:10.1371/journal.pone.0151897
33. Miller BM, Johnson SV. Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital: Development of a bedside clinical score for risk assessment. *Am J Infect Control.* 2016;44(2):134–137. doi:10.1016/j.ajic.2015.09.006
34. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012–2013. *JAMA.* 2015;314(14):1479–1487. doi:10.1001/jama.2015.12480
35. Thaden JT, Lewis SS, Hazen KC, et al. Rising rates of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in community hospitals: a mixed-methods review of epidemiology and microbiology practices in a network of community hospitals in the southeastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(8):978–983. doi:10.1086/677157
36. Brennan BM, Coyle JR, Marchaim D, et al. Statewide surveillance of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in Michigan. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(4):342–349. doi:10.1086/675611
37. Li K, Jiang S, Fu H, et al. Risk Factors and Prognosis of Carbapenem-Resistant Organism Colonization and Infection in Acute Cholangitis. *Infect Drug Resist.* 2022;15:7777–7787. doi:10.2147/IDR.S398581
38. Tian F, Li Y, Wang Y, et al. Risk factors and molecular epidemiology of fecal carriage of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in patients with liver disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(1):10. doi:10.1186/s12941-023-00560-8
39. Satlin MJ, Chen L, Gomez-Simmonds A, et al. Impact of a Rapid Molecular Test for Klebsiella pneumoniae Carbapenemase and Ceftazidime-Avibactam Use on Outcomes After Bacteremia Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriales. *Clin Infect Dis.* 2022;75(12):2066–2075. doi:10.1093/cid/ciac354
40. Recio R, Villa J, Viedma E, et al. Bacteraemia due to extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa sequence type 235 high-risk clone: Facing the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(2):172–179. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.03.018
41. Baier C, Beck M, Panagiota V, et al. Infection control management and surveillance of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in hematopoietic stem cell recipients. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:160. doi:10.1186/s13756-019-0606-3
42. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1717–1726. doi:10.1007/s00277-018-3341-6
43. Jiang Y, Ding Y, Wei Y, Jian C, Liu J, Zeng Z. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: A challenge in the intensive care unit. *Front Microbiol.* 2022;13:1045206. doi:10.3389/fmicb.2022.1045206
44. Hu H, Wang Y, Sun J, et al. Risk factors and molecular epidemiology of intestinal colonization by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in patients with hematological diseases: a multicenter case control study. *Microbiol Spectr.* 2024;12(7):e0429923. doi:10.1128/spectrum.04299-23
45. Кузьменков А. Ю., Виноградова А. Г., Трушин И. В. и др. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т.23, №2. С.198–204. / Kuzmenkov AYU, Vinogradova AG, Trushin IV, et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaa Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya.* 2021; 23(2):198–204 (In Russ). doi:10.36488/cmasc.2021.2.198–204
46. Lautenbach E, Mosepele M, Smith RM, et al. Risk Factors for Community Colonization With Extended-Spectrum Cephalosporin-Resistant Enterobacteriales (ESCR) in Botswana: An Antibiotic Resistance in Communities and Hospitals (ARCH) Study. *Clin Infect Dis.* 2023;77(Suppl 1):S89–S96. doi:10.1093/cid/ciad259
47. Caudell MA, Castillo C, Santos LF, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum cephalosporin-resistant and carbapenem-resistant Enterobacteriales among hospitalized patients in Guatemala: An Antibiotic Resistance in Communities and Hospitals (ARCH) study. *UID Reg.* 2024;11:100361. doi:10.1016/j.ijregi.2024.100361
48. Moghnieh R, Abdallah D, Jadayel M, et al. Epidemiology, risk factors, and prediction score of carbapenem resistance among inpatients colonized or infected with 3rd generation cephalosporin resistant Enterobacteriales. *Sci Rep.* 2021;11(1):14757. doi:10.1038/s41598-021-94295-1
49. Park SH, Yi Y, Suh W, Ji SK, Han E, Shin S. The impact of enhanced screening for carbapenemase-producing Enterobacteriales in an acute care hospital in South Korea. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023;12(1):62. doi:10.1186/s13756-023-01270-8
50. Клясова Г. А., Коробова А. Г., Фролова И. Н. и др. Детекция энтеробактерий с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при поступлении в стационар // Гематология и трансфузиология. 2016. Т.61, №1. С. 25–32. / Klyasova GA, Korobova AG, Frolova IN, et al. Detection of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) among patients with acute myeloid leukemia and lymphoma upon admission to hospital. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2016;61(1):25–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1-25-32>
51. Segagni Lusignani L, Presterl E, Zatorska B, et al. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011–2016) case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):18. doi:10.1186/s13756-019-0668-2
52. Salomão MC, Freire MP, Boszczowski I, et al. Increased Risk for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization in Intensive Care Units after Hospitalization in Emergency Department. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1156–1163. doi:10.3201/eid2606.190965
53. Callejón Fernández M, Madueño Alonso A, Abreu Rodríguez R, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing bacteria in Spanish long-term care facilities: a multicentre point-prevalence study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):163. doi:10.1186/s13756-022-01200-0
54. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(6):591–599.
55. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2020;34(4):709–722. doi:10.1016/j.idc.2020.08.002
56. Shrestha R, Luterbach CL, Dai W, et al. Characteristics of community-acquired carbapenem-resistant Enterobacteriales. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2763–2771. doi:10.1093/jac/dkac239
57. Salomão MC, Guimarães T, Duailibi DF, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients admitted to the emergency department: prevalence, risk factors, and acquisition rate. *J Hosp Infect.* 2017;97(3):241–246. doi:10.1016/j.jhin.2017.08.012
58. Barbadoro P, Bencardino D, Carloni E, et al. Carriage of Carbapenem-Resistant Enterobacteriales in Adult Patients Admitted to a University Hospital in Italy. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(1):61. doi:10.3390/antibiotics10010061
59. van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;62(1):e01730–17. doi:10.1128/AAC.01730-17

Об авторах

- **Оксана Геннадьевна Ни** – заведующая отделением клинической фармакологии – врач-клинический фармаколог, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы». +7 (918) 182–20–27, ni.oksana@gmail.com. ORCID: 0000–0003–0994–0579.
- **Борис Зиновьевич Белоцерковский** – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №5 – врач-анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ИНОПР, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. +7 (916) 266–99–01, belotserkovskii@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5758–5703.
- **Александр Николаевич Круглов** – заведующий лабораторией клинической микробиологии – врач-бактериолог, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы». +7 (910) 460–33–56, kruglov_a_n@mail.ru. ORCID: 0000–0001–6849–0008.
- **Максим Игоревич Матяш** – врач-анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы». +7 (905) 656–69–38, maks-matyash@ya.ru. ORCID: 0009–0004–0764–4658.
- **Андрей Олегович Быков** – врач-анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ИНОПР, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. +7 (925) 634–22–24, bykoff-87@mail.ru. ORCID: 0000–0001–5244–7769.
- **Сергей Владимирович Яковлев** – профессор кафедры госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-клинический фармаколог, ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». +7 (916) 681–91–92, antimicrob@yandex.ru. ORCID: 0000–0001–7606–8608.
- **Ефим Муневич Шифман** – профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ИНОПР, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского. +7 (925) 072–60–75, eshifman@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6113–8498.
- **Денис Николаевич Проценко** – директор, ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ИНОПР, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. +7 (909) 901–30–30, drprotsenko@gmail.com. ORCID: 0000–0002–5166–3280.

Поступила: 04.09.2024. Принята к печати: 17.10.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Oksana G. Ni** – Head of the Department of Clinical Pharmacology – Clinical Pharmacologist, Moscow City Multi-field Clinical Center «Kommunarka». +7 (918) 182–20–27, ni.oksana@gmail.com. ORCID: 0000–0003–0994–0579.
- **Boris Z. Belotserkovskiy** – Head of the Intensive Care Unit No. 5 – Anesthesiologist-Intensivist, Moscow City Multifield Clinical Center «Kommunarka»; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Faculty of Continuing Professional Education of the Institute of Lifelong Learning and Professional Development, Pirogov National Research Medical University. +7 (916) 266–99–01, belotserkovskii@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5758–5703.
- **Aleksander N. Kruglov** – Head of the Clinical Microbiology Laboratory – Medical Bacteriologist, Moscow City Multi-field Clinical Center «Kommunarka». +7 (910) 460–33–56, kruglov_a_n@mail.ru. ORCID: 0000–0001–6849–0008.
- **Maksim Ig. Matyash** – Anesthesiologist-Intensivist, Moscow City Multi-field Clinical Center «Kommunarka». +7 (905) 656–69–38, maks-matyash@ya.ru. ORCID: 0009–0004–0764–4658.
- **Andrey O. Bykov** – Anesthesiologist-Intensivist, Moscow City Multi-field Clinical Center «Kommunarka»; Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Faculty of Continuing Professional Education of the Institute of Lifelong Learning and Professional Development, Pirogov National Research Medical University. +7 (925) 634–22–24, bykoff-87@mail.ru. ORCID: 0000–0001–5244–7769.
- **Sergey V. Yakovlev** – Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2, Sechenov University; Clinical Pharmacologist, City clinical hospital named after S. S. Yudin. +7 (916) 681–91–92, antimicrob@yandex.ru. ORCID: 0000–0001–7606–8608.
- **Efim M. Shifman** – Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Faculty of Continuing Professional Education of the Institute of Lifelong Learning and Professional Development, Pirogov National Research Medical University; Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Faculty for Postgraduate Training of Physicians, Moscow Regional Research Clinical Institute. +7 (925) 072–60–75, eshifman@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6113–8498.
- **Denis N. Protsenko** – Director, Moscow City Multi-field Clinical Center «Kommunarka»; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Faculty of Continuing Professional Education of the Institute of Lifelong Learning and Professional Development, Pirogov National Research Medical University. +7 (909) 901–30–30, drprotsenko@gmail.com. ORCID: 0000–0002–5166–3280.

Received: 04.09.2024. Accepted: 17.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Оценка эпидемиологической эффективности четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины против гриппа в эпидсезон 2023–2024 годов

Р. В. Полибин, Т. С. Салтыкова*, А. А. Поздняков, В. А. Коршунов, А. Г. Салтыкова, Н. И. Брико

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

Резюме

Актуальность. Отличительной особенностью гриппа является риск развития тяжелых осложнений, поражающих, в частности, сердечно-сосудистую (миокардит или перикардит) и нервную (энцефалит, менингоэнцефалит и арахноидит) системы. Вакцинация против гриппа позволяет существенно снизить риск заболевания, в том числе осложнений и летальных исходов. **Цель.** Оценить эпидемиологическую эффективность четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины против гриппа в эпидсезон 2023–2024 гг. **Материалы и методы.** Проведено наблюдательное аналитическое ретроспективное когортное исследование. Оценивался относительный риск заболевания гриппом населения РФ (всех возрастных групп), привитых Ультрикс Квадри® по сравнению с непривитыми. В качестве источника информации о заболеваемости и вакцинации использовалась форма отраслевого статистического наблюдения «Сведения об острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп» («Форма статистического учета №1-грипп») за период эпидемического сезона 2023/2024гг. Данные были получены из всех регионов Российской Федерации. В работе применялись методы описательной и аналитической статистики. Для оценки заболеваемости использовался мета-анализ (метод Кокрана-Мантеля-Хензеля) с учетом оценки гетерогенности результатов. **Результаты.** Результаты исследования показали, что риск заболеть гриппом среди привитых вакциной Ультрикс Квадри® был в 122 раза ниже, чем у непривитых, что свидетельствует о высокой эпидемиологической эффективности вакцины. Случаи гриппа среди привитых наблюдались в декабре 2023 г. – январе 2024 г, то есть в начале эпидемического сезона, в период наибольшего подъема заболеваемости. При этом в абсолютном выражении их количество было минимальным (414 заболевших из 9,7 млн привитых). С февраля по июнь 2024 г. заболеваемость гриппом среди привитых изучаемой вакциной (за исключение единичных случаев) не регистрировалась. **Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали высокую эпидемиологическую эффективность вакцины Ультрикс Квадри® в период эпидемического сезона гриппа и ОРВИ 2023–2024 гг.

Ключевые слова: грипп, заболеваемость, вакцинация, Ультрикс Квадри®, эффективность, группы риска
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Полибин Р. В., Салтыкова Т. С., Поздняков А. А. и др. Оценка эпидемиологической эффективности четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины против гриппа в эпидсезон 2023–2024 годов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):104-113. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-104-113>

Evaluation of the Epidemiological Effectiveness of a Quadrivalent Inactivated Split Influenza Vaccine in the 2023–2024 flu season

RV Polibin, TS Saltykova**, AA Pozdnyakov, VA Korshunov, AG Saltykova, NI Briko

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

Abstract

Relevance. A distinctive feature of the influenza is the risk of severe complications, including cardiovascular (myocarditis or pericarditis) and nervous (encephalitis, meningoencephalitis and arachnoiditis) systems. Vaccination against influenza can significantly reduce the risk of disease, including complications and deaths. **The aim** of our study was to evaluate the epidemiological effectiveness of a quadrivalent inactivated split influenza vaccine in the 2023 –2024 season. **Materials and methods.** The study investigated the effectiveness of the tetravalent inactivated split vaccine Ultrix Quadri®. Vaccination data were collected in the

* Для переписки: Салтыкова Татьяна Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (495) 609-14-00, Saltykova_t_s@staff.sechenov.ru. ©Коршунов В. А. и др.

** For correspondence: Saltykova Tatyana S., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8 Trubetskaya ul., build. 2, Moscow, 119991, Russia. +7 (495) 609-14-00, Saltykova_t_s@staff.sechenov.ru. ©Korshunov VA, et al.

regions of the Russian Federation as of January 1, 2024, in which a statistically significant amount of Ultrix Quadri® vaccine was used. The work was carried out using methods of variational statistics. The indicators of relative and attributive risks were evaluated, the Cochran-Mantel-Hensel approach was applied, taking into account the assessment of heterogeneity of the results, and the effectiveness of the vaccine was evaluated. **Results.** The study showed that the risk of getting the flu among those vaccinated with Ultrix Quadri® vaccine was 122 (88-170) times lower than in those not vaccinated, which indicates the high epidemiological effectiveness of the vaccine. Cases of influenza among those vaccinated were observed in December 2023 - January 2024, that is, at the beginning of the epidemic season, during the period of the greatest rise in morbidity. At the same time, in absolute terms, their number was minimal. (414 cases out of 9.7 million vaccinated). From February to June 2024, the incidence of influenza among those vaccinated with the studied vaccine (with the exception of isolated cases) was not recorded. **Conclusion.** The conducted study demonstrated the high real epidemiological effectiveness of the Ultrix Quadri® vaccine during the epidemic season of influenza and ORI 2023/2024.

Keywords: influenza, morbidity vaccination, Ultrix Quadri®, effectiveness, risk groups
No conflict of interest to declare.

For citation: Polibin RV, Saltykova TS, Pozdnyakov AA, et al. Evaluation of the epidemiological effectiveness of a quadrivalent inactivated split influenza vaccine in the 2023–2024 flu season. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):104-113 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-104-113>

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – обширная группа заболеваний, являющаяся наиболее распространенной, – до 90% от всех инфекционных заболеваний. Ежегодно в России регистрируется более 30 млн случаев ОРВИ. В число сезонных ОРВИ входят десятки одновременно циркулирующих возбудителей вирусной этиологии, поражающие верхние дыхательные пути и легкие: вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальная инфекция и др. В структуре заболеваемости ОРВИ особое место занимает грипп – острое инфекционное заболевание с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся массовым распространением, кратковременной лихорадкой, интоксикацией и поражением респираторного тракта [1]. Возбудителями гриппа являются РНК-содержащие вирусы, которые входят в семейство ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*). Семейство включает несколько родов, в том числе поражающие человека вирусы гриппа типа А, В и С.

Среди острых респираторных инфекций в целом грипп имеет особое социально-эпидемиологическое значение в связи с высокой вирулентностью возбудителя, способностью вызывать тяжелые осложнения, а также потенциалом к пандемическому распространению заболевания за короткое время. Ежегодная высокая восприимчивость населения к гриппу определяется способностью вируса к антигенной изменчивости. Наиболее важным, с точки зрения эпидемиологии, является изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих поверхностные белки вирусов гриппа [2].

Отличительной особенностью гриппа является риск развития тяжелых осложнений, затрагивающих, в частности, сердечно-сосудистую (миокардит или перикардит) и нервную (энцефалит, менингоэнцефалит и арахноидит) системы. Выделяют следующие группы риска по развитию тяжелого течения гриппа: дети младшего возраста (особенно младше

2 лет), беременные женщины, лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), сердечно-сосудистой системы (застойная хроническая сердечная недостаточность), почек, эндокринной системы (сахарный диабет, морбидное ожирение и др.), иммунодефицитами различной этиологии, пациенты старше 65 лет.

По данным доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», ежегодно в Российской Федерации регистрируется от 7 до 10 млн случаев гриппа [3]. Так, в 2023 г. показатель заболеваемости составил 166,94 случая на 100 тыс. населения. В эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. вирусы гриппа стали обнаруживаться раньше обычного – с сентября 2023 года, когда были обнаружены первые случаи гриппа А субтипов А(Н1N1)рdм09, А(Н3N2) и вируса гриппа В. Но уже к декабрю 2023 года на территории РФ преобладает вирус гриппа А(Н3N2) (при этом в европейском регионе А(Н1N1)рdм09 и А(Н3N2) присутствовали примерно в равных пропорциях, а в североамериканском регионе преобладал А(Н1N1)рdм09).

Применение противогриппозных вакцин позволяет существенно снизить риск заболевания, в том числе тяжелыми формами и сократить развитие осложнений, а также случаев смерти. По данным литературы, в США в сезон гриппа 2023–2024 гг. охват одной или более прививками против гриппа составил 55,4% среди детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, среди взрослых в возрасте 18 лет и старше – 44,9%, среди беременных женщин – 47,4% [4].

Как известно, соответствие антигенного состава вакцины этиологической структуре циркулирующих вирусов гриппа играет ключевую роль в обеспечении эффективности вакцинопрофилактики этого заболевания. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [5], в состав четырехвалентных вакцин эпидсезона 2023–2024 гг. были включены следующие штаммы:

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- вирус, подобный A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09;
- вирус, подобный A/Darwin/9/2021 (H3N2);
- вирус, подобный B/Austria/1359417/2021 (линия B/Victoria);
- вирус, подобный B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata).

В виду высокой изменчивости вируса гриппа и в соответствии с решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 (ред. от 04.07.2023) «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» необходимо проводить пострегистрационные исследования эпидемиологической эффективности в отношении всех сезонных и пандемических вакцин для профилактики гриппа, включая вакцины зарегистрированные и новые [4].

Цель – оценить эпидемиологическую эффективность четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины против гриппа в эпидсезон 2023–2024 гг.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное аналитическое ретроспективное когортное исследование. Дизайн исследования не предполагал проведения вмешательства, инициированного исследователями (наблюдательный, неинтервенционный дизайн), и по принципу формирования групп сравнения относится к ретроспективному когортному исследованию.

За единицу наблюдения принята совокупность данных (информация) об одном субъекте РФ в одну неделю наблюдения.

Каждая единица наблюдения содержит информацию (уникальную запись), отражающую сведения о заболеваемости гриппом и ОРВИ, этиологической структуре гриппа, данные о вакцинации (количество и контингенты привитых). Сформированная база данных включала в себя наблюдения за 40 недель (с сентября 2023 г. по июнь 2024 г. включительно), то есть в эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2023–2024 гг.

В исследовании проводилось изучение эффективности четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины Ультрикс Квадри®. Данные были получены из всех регионов Российской Федерации.

В исследование было включено население (взрослые и дети), проживающее на территории субъектов Российской Федерации.

Группы наблюдения:

- группа 1: привитые против гриппа вакциной Ультрикс Квадри® в сентябре–ноябре 2023 г.
- группа 2: не привитые против гриппа перед эпидсезоном гриппа 2023–2024 гг.

Первичная конечная точка: заболеваемость гриппом среди привитых Ультрикс Квадри® и непривитых.

Вторичные конечные точки:

- соответствие антигенного состава вакцины Ультрикс Квадри® этиологической структуре гриппа в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг.

- динамика заболеваемости гриппом в субъектах Российской Федерации.

В качестве источников информации были использованы данные форм отраслевого статистического наблюдения «Сведения об острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп» («Форма статистического учета №1-грипп») за период эпидемического сезона 2023/2024гг. В исследование включено население (взрослые и дети), проживающие на территории субъектов Российской Федерации, включенных в исследование.

Валидация данных

База данных была предварительно валидирована. Необходимость данного этапа была обусловлена мультицентровым характером сбора информации при формировании форм федерального статистического наблюдения, а также отсутствием сведений о проведении валидации данных на этапе их первоначального сбора. Таким образом, целью было устранение возможных ошибок, повышение точности и достоверности информации, содержащейся в базе данных путем проведения многоступенчатой процедуры валидации. Были разработаны и подготовлены (написан программный код) серии алгоритмов валидации, которые были использованы как фильтры (выполнены последовательно), а также применены для создания сценариев (вариантов набора данных при выборочном выполнении), позволивших повысить точность оценки с целью достижения установленной цели.

В ходе процедуры валидации были применены:

- наборы фильтров (сценариев), повышающих точность оценки уровня заболеваемости в единице наблюдения
- набор фильтров (сценариев), повышающих точность оценки уровня охвата вакцинацией в единице наблюдения
- алгоритмы, обеспечивающие удаление выбросов, нетипичных значений, пропущенных данных и пр.

Статистическая обработка

Оценивалась заболеваемость и индекс эффективности вакцины Ультрикс Квадри® с оценкой 95% доверительного интервала и уровня гетерогенности модели для каждого из указанных выше сценариев.

Работа проведена с использованием методов вариационной статистики. Разница в показателях не считалась случайной, если уровень значимости $p < 0,05$, т. е. когда вероятность отсутствия разницы в заболеваемости двух наблюдаемых групп не превышал 5%.

Так, как исходные данные («Форма статистического учета №1-грипп») собираются в различных регионах Российской Федерации, качество полученной информации может быть различным. В этой связи, помимо этапа предварительной валидации данных, описанного ранее, для оценки заболева-

емости нами была применена методика мета-анализа с использованием критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля. Данный подход позволяет учесть гетерогенность (разнообразие) результатов и повысить точность оценки относительного риска.

Результаты

Эпидемиологическая характеристика эпидсезона гриппа 2023–2024 гг.

На основании проведенного анализа было выявлено, что всего в эпидемический сезон 2023–2024 гг. было зарегистрировано 188,5 тыс. случаев заболеваний гриппом. Суммарный показатель заболеваемости составил 129,3 на 100 тыс. населения.

В сентябре – ноябре 2023 г. заболеваемость была минимальной, выявлялись единичные случаи гриппа. Начало эпидемического подъема пришлось на конец ноября 2023 г., в течение декабря наблюдался экспоненциальный рост заболеваемости, которая достигла своего максимума к концу календарного года. Количество случаев гриппа сохранялось на высоком уровне вплоть до начала февраля 2024 г., после чего началось интенсивное снижение. В конце января 2024 г. отмечалось некоторое снижение заболеваемости, носившее гораздо менее выраженный характер, в сравнении с сезоном 2022–2023 гг. Быстрое снижение заболеваемости наблюдалось с начала февраля по май 2024 г., после чего она достигла минимальных значений (рис. 1).

В структуре вирусов гриппа, выявленных в сезоне 2023–2024 гг., преобладали вирусы грип-

па А (H3N2), их доля составила 34,6% (95% ДИ [34,1–35,1]). Вирусы гриппа А (H1N1) и гриппа В (линия Виктория) были выявлены в 8,6% (95% ДИ [8,1–9,1]) и 6,2% (95% ДИ [5,2–7,2]) случаях соответственно. В половине случаев – 50,6% (95% ДИ [50,1–51,1]) штамм вируса гриппа установлен не был (рис. 2).

В течение эпидемического сезона не отмечалось существенной смены преобладающего типа вируса гриппа А(H3N2) при наличии случаев, вызванных вирусами гриппа А(H1N1) (с некоторым увеличением их числа в январе–феврале 2024 г.) и гриппа В (рис. 3).

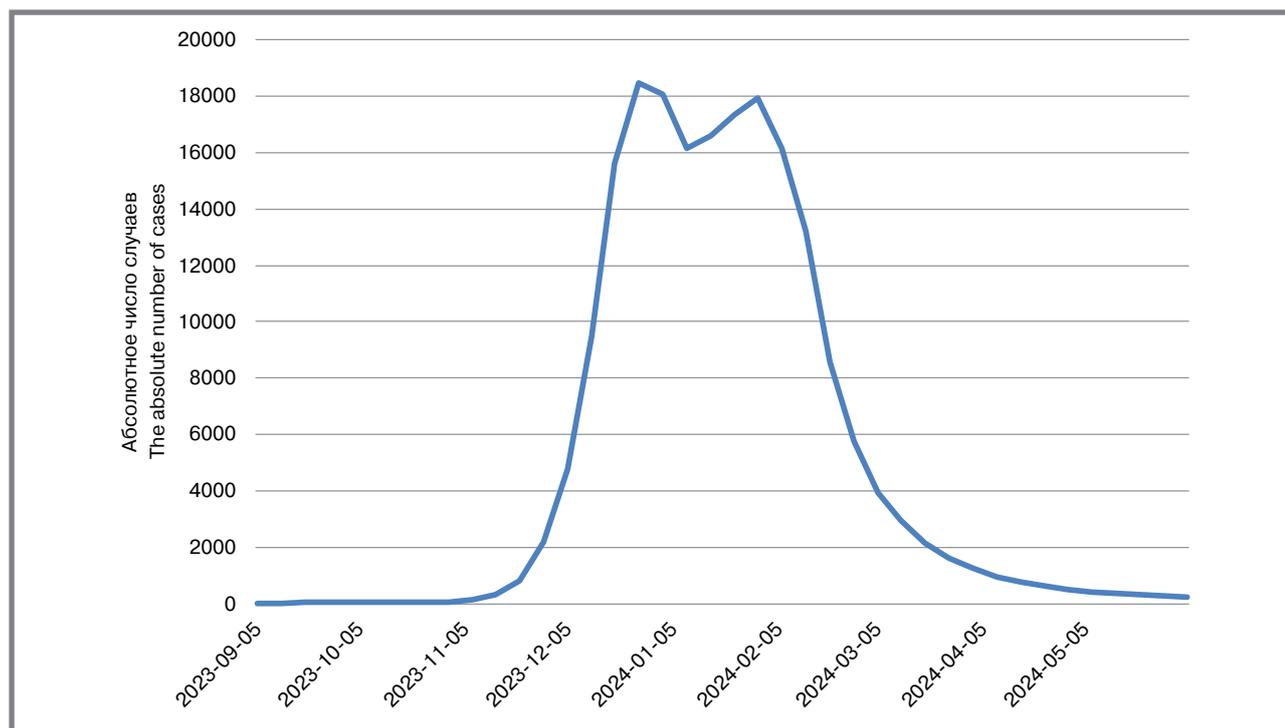
Рост числа заболеваний, вызванных гриппом В, наблюдался также с января 2024 г., однако он не был столь существенным, как в сезоне 2022–2023 гг. Следует отметить, что большая часть случаев вируса гриппа В отмечена без указания его линии (Виктория). Однако, учитывая отсутствие регистрации в мире и России случаев гриппа В линии Ямагата, можно считать, что все они относятся к линии Виктория.

Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости составила 6 месяцев, имел место один продолжительный подъем с января по февраль 2024 г.

Характеристика охвата вакцинацией против гриппа населения Российской Федерации в преддверии эпидемического сезона 2023–2024 гг.

Во время подготовки к эпидемическому сезону гриппа 2023–2024 гг. было привито против гриппа 79 521 713 человек – 53,8% населения.

Рисунок 1. Динамика заболеваемости гриппом в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. в РФ
Figure_1. The dynamics of the morbidity of influenza in the epidemic season 2023–2024 in the Russian Federation



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 2. Этиологическая структура вирусов гриппа в РФ в сезоне 2023–2024 гг.
Figure 2. Etiological structure of influenza viruses in the Russian Federation in the 2023 –2024 season

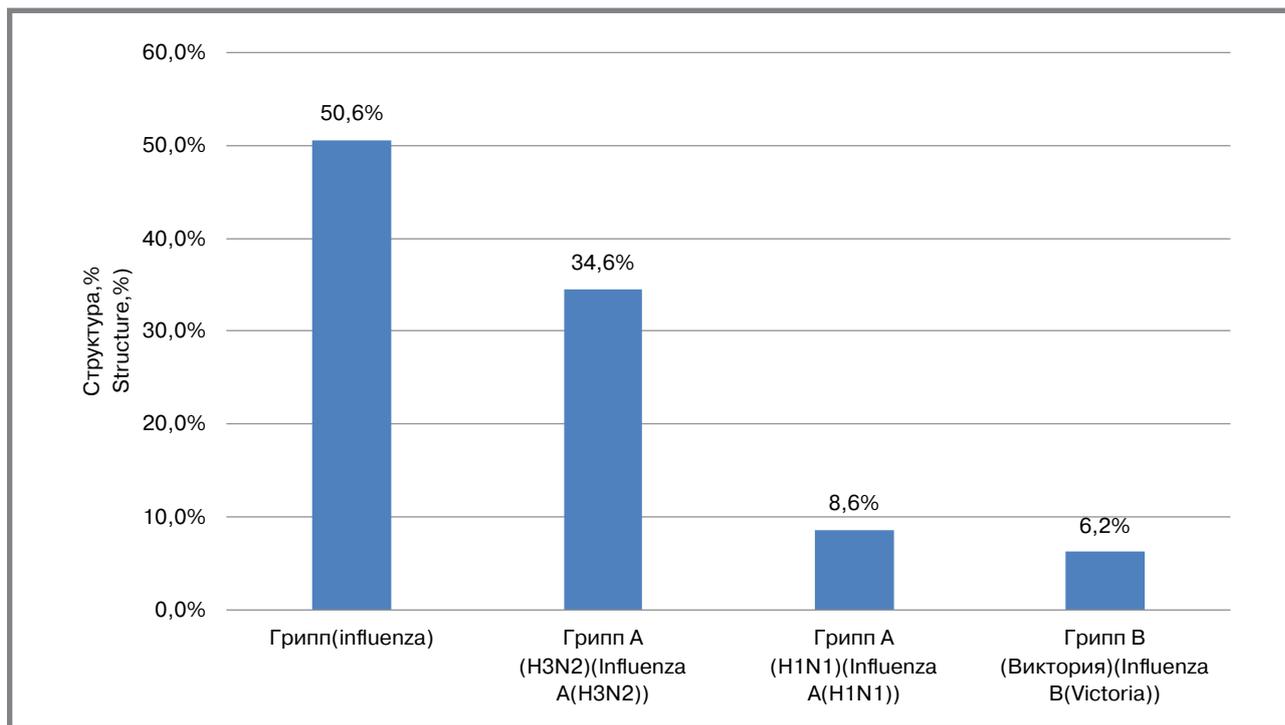
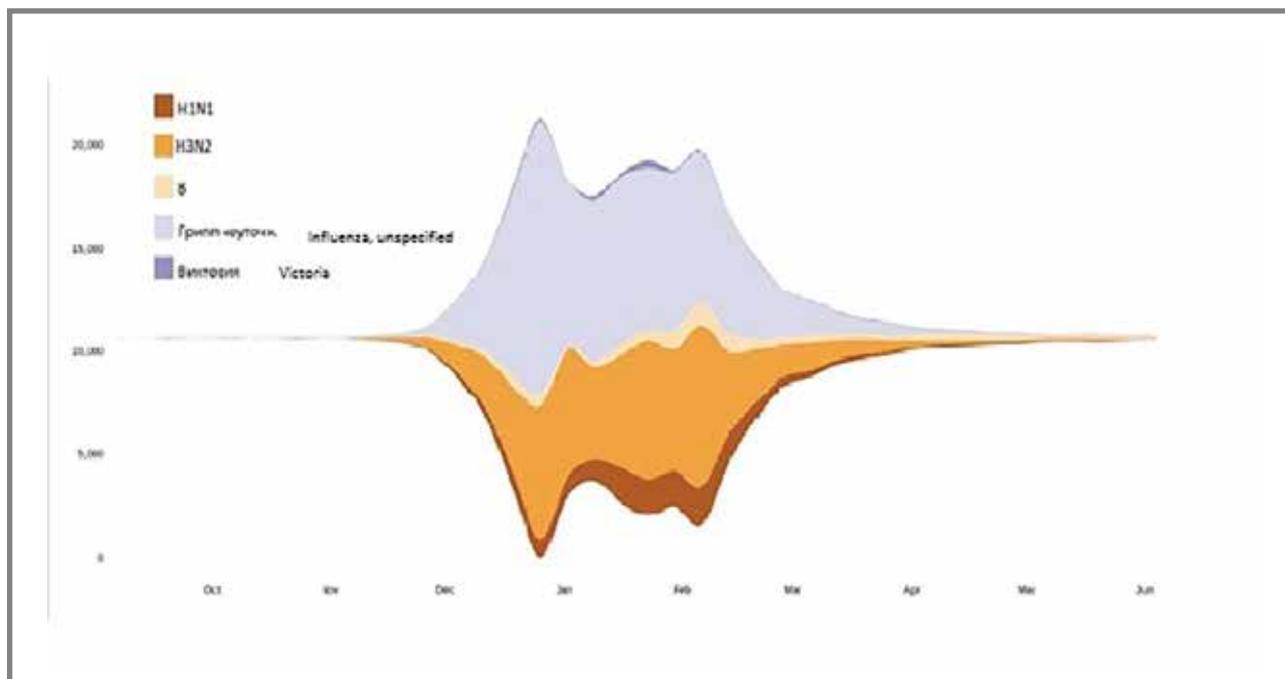


Рисунок 3. Динамика этиологической структуры гриппа в сезоне 2023–2024 гг. в Российской Федерации (абс.)
Figure 3. Dynamics of the etiological structure of influenza in the 2023–2024 season in the Russian Federation (abs.)

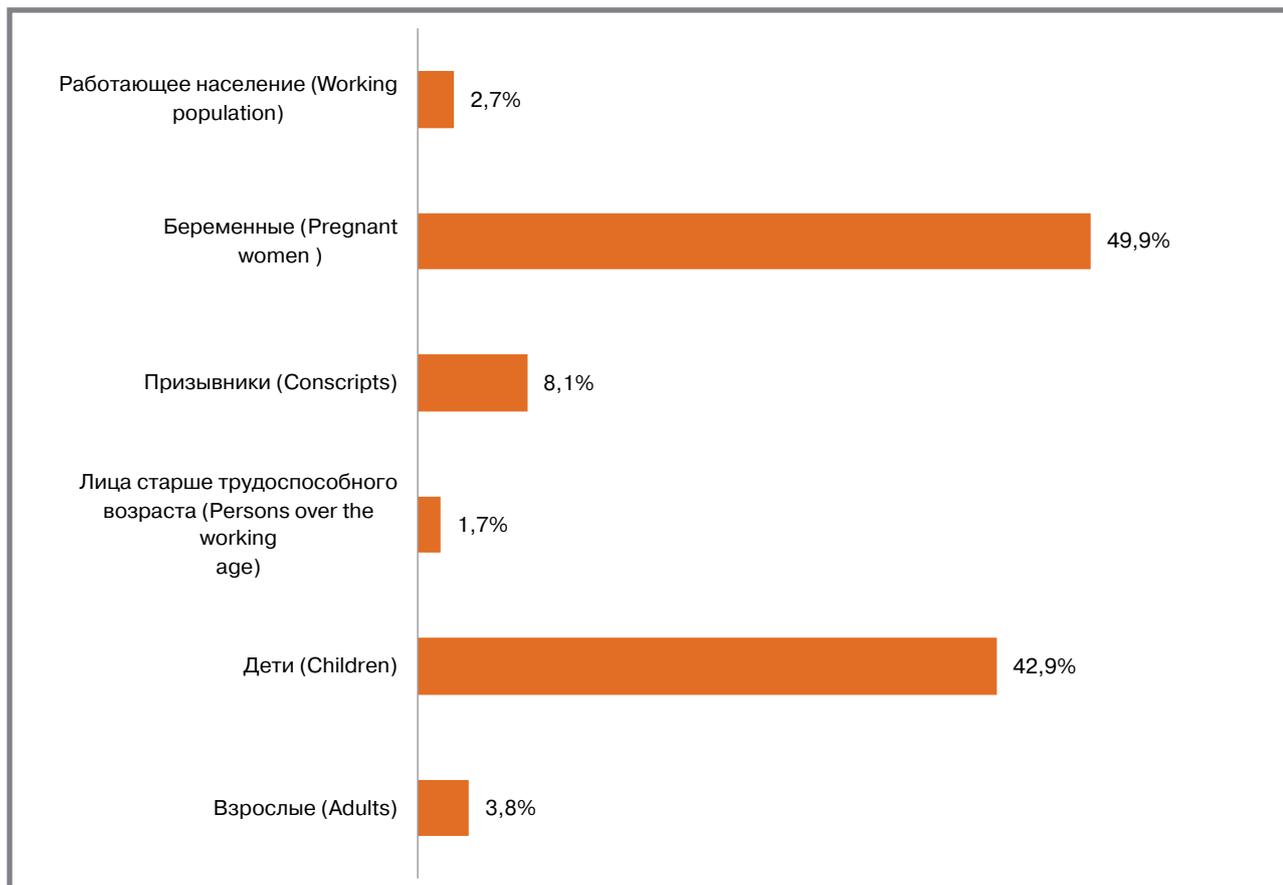


Для вакцинопрофилактики гриппа перед эпидемическим сезоном 2023–2024 гг. использовались различные вакцины. Наибольшая доля из числа иммунизированных была привита Совигриппом (74,3%), вакциной Ультрикс Квадри® были привиты 13,0% вакцинами Гриппол, Гриппол плюс, Флю-М и др. – 12,6%.

Наибольшее количество доз вакцины Ультрикс Квадри® было использовано для иммунизации детей

(7,6 млн). Также было привито 2,1 млн взрослого населения, в том числе 533,1 тыс. работающих, 342,6 тыс. лиц старше трудоспособного возраста, 1,02 млн пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением, 132,2 тыс. беременных и 12,6 тыс. лиц, подлежащих призыву на военную службу. Вакцина Ультрикс Квадри® чаще использовалась для иммунизации детей (42,9% от всех привитых) и беременных (49,9%), доля взрослого населения в целом составила 3,8% (рис. 4).

Рисунок 4. Доля вакцины Ультрикс Квадри® от общего числа выполненных вакцинаций в рамках вакцинальной кампании перед сезоном гриппа 2023–2024 гг. среди различных групп риска населения РФ
Figure 4. The fraction of Ultrix Quadri® vaccine from the total number of vaccinations performed as part of the vaccination campaign before the 2023/2024 flu season among various risk groups of the Russian population



Оценка профилактической эффективности вакцины Ультрикс Квадри®

Проведенное исследование показало, что риск заболеть гриппом среди привитых вакциной Ультрикс Квадри® был существенно ниже, чем среди непривитых. Так, полученные в различных регионах страны данные об относительном риске заболеть среди привитых исследуемой вакциной, в сравнении с непривитыми, сходны – показатель относительного риска заболевания везде меньше единицы. Тест гетерогенности $Q(df = 50) = 55.6278$, $p < 0.0001$, что говорит о высокой устойчивости модели. Итоговая оценка относительного риска составила $OR = 0,008$ (95% ДИ [0,006–0,11]). Таким образом, риск заболеть гриппом среди привитых четырехвалентной инактивированной расщепленной вакциной был в 122 (95% ДИ [88–170]) раза ниже, чем у непривитых, что свидетельствует о высокой эпидемиологической эффективности вакцины (рис. 5).

Соответствие антигенного состава вакцины этиологической структуре циркулирующих вирусов гриппа

Среди случаев гриппа, имевших место в течение эпидемического сезона 2023–2024 гг., абсолютное большинство (179,1 тыс. случаев, 95,0% от

всех случаев) было зарегистрировано среди невакцинированных, но некоторое количество случаев фиксировались среди привитых 9,5 тыс. случаев, 5,0% от общего числа заболевших).

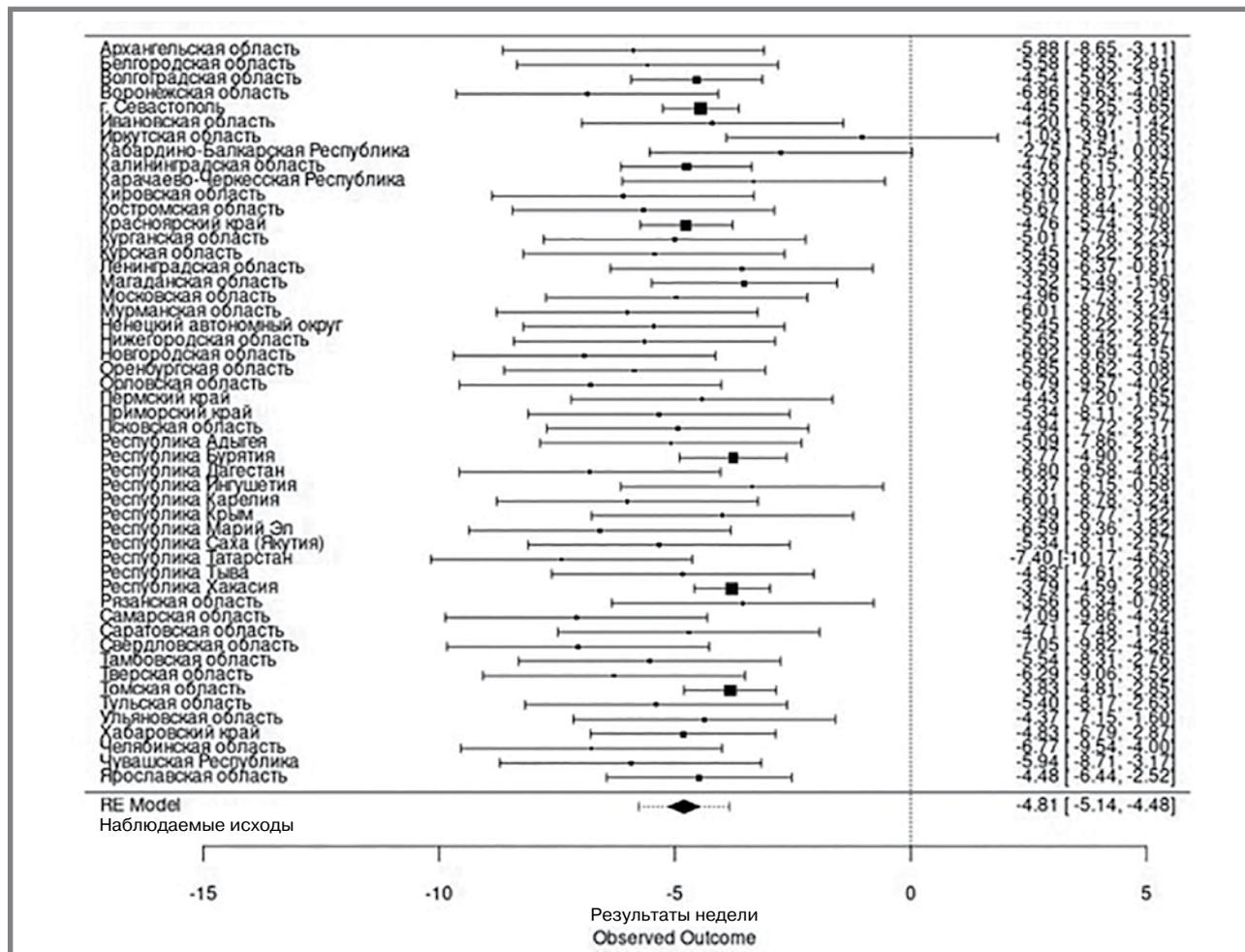
При этом имелись различия в структуре вирусов гриппа, вызвавших заболевания у привитых и непривитых. Так, среди привитых, заболевших гриппом, у 37,7% (95% ДИ [33,3–42,2]) этиологическим агентом был грипп А(Н3N2), у 0,8% (95% ДИ [0–5,2]) – А(Н1N1) и у 1,0% (95% ДИ [0,1–5,0]) – грипп В. В 60,5% (56,0%-64,9%) случаев гриппа вариант вируса не был установлен (рис. 6). Среди непривитых доля гриппа А(Н3N2) была достоверно ниже (8,5%, 95% ДИ [8,3–12,0]). Удельный вес случаев гриппа А(Н1N1) и гриппа В у непривитых и привитых достоверно не отличался (1,0% (95% ДИ [0,8–1,2]) и 0,7% (95% ДИ [0,5–0,9]) соответственно). Количество нерасшифрованных случаев было достоверно выше у непривитых 89,8% (95% ДИ [89,6–90,0]).

Динамика выявления случаев заболевания гриппом различных антигенных вариантов среди привитых Ультрикс Квадри®, и не привитых имеет ряд особенностей (рис. 7, а и б).

Случаи гриппа среди привитых исследуемой вакциной наблюдались в декабре 2023 г. – январе 2024 г., то есть в начале эпидемического сезона,

Рисунок 5. Мета-анализ эффективности вакцинации против гриппа вакциной Ультрикс Квадри® в сравнении с непривитыми в РФ в эпидемическом сезоне 2023–2024гг (Log(RR))

Figure 5. Meta-analysis of the effectiveness of influenza vaccination with Ultrix Quadri® vaccine in comparison with unvaccinated in the Russian Federation in the epidemic season 2023–2024 (Log (RR))

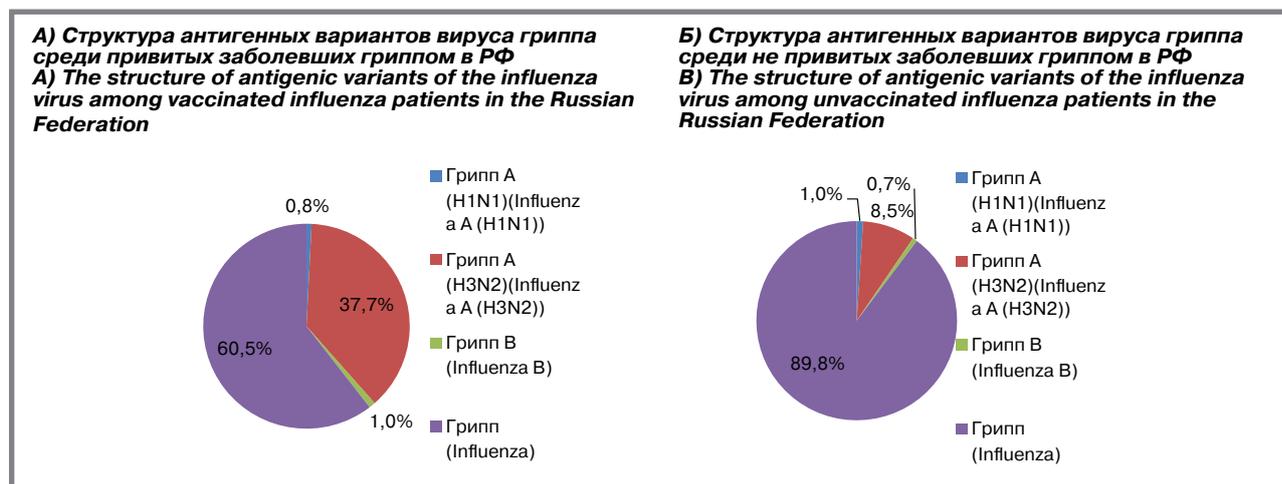


Примечание: прямоугольник – обозначен натуральный логарифм относительно риска и его 95% доверительный интервал. Значение менее 0 обозначает меньшую вероятность наступления исхода (заболевание гриппом) при наличии вмешательства (вакцинация); > 0 – большая вероятность наступления исхода при наличии вмешательства. Ромб – показатель (оценка результата метаанализа), который оценивается таким же образом. Справа даны числовые значения натурального логарифма относительного риска и его 95% ДИ.

Note: In the form of a rectangle, the diagram shows the natural logarithm relative to the risk and its 95% confidence interval. A value less than 0 indicates a lower observed probability of an outcome (influenza disease) in the presence of an intervention (vaccination), greater than 0 indicates an increased probability of an outcome in the presence of an intervention. The rombus indicates the resulting indicator (evaluation of the meta-analysis result), which is estimated in the same way. The numerical values of the natural logarithm of relative risk and its 95% CI are given on the right.

Рисунок 6. Структура антигенных вариантов вируса гриппа среди заболевших гриппом в РФ привитых (А) и непривитых (Б) в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг.

Figure 6. The structure of antigenic variants of the influenza virus among influenza patients in the Russian Federation vaccinated; (A) and unvaccinated (B) during the epidemic season 2023–2024.



в период наибольшего подъема заболеваемости. При этом в абсолютном выражении их количество было минимальным (414 заболевших из 9,7 млн привитых). С февраля по июнь 2024 г. заболеваемость гриппом среди привитых Ультрикс Квадри® (за исключение единичных случаев) не регистрировалась.

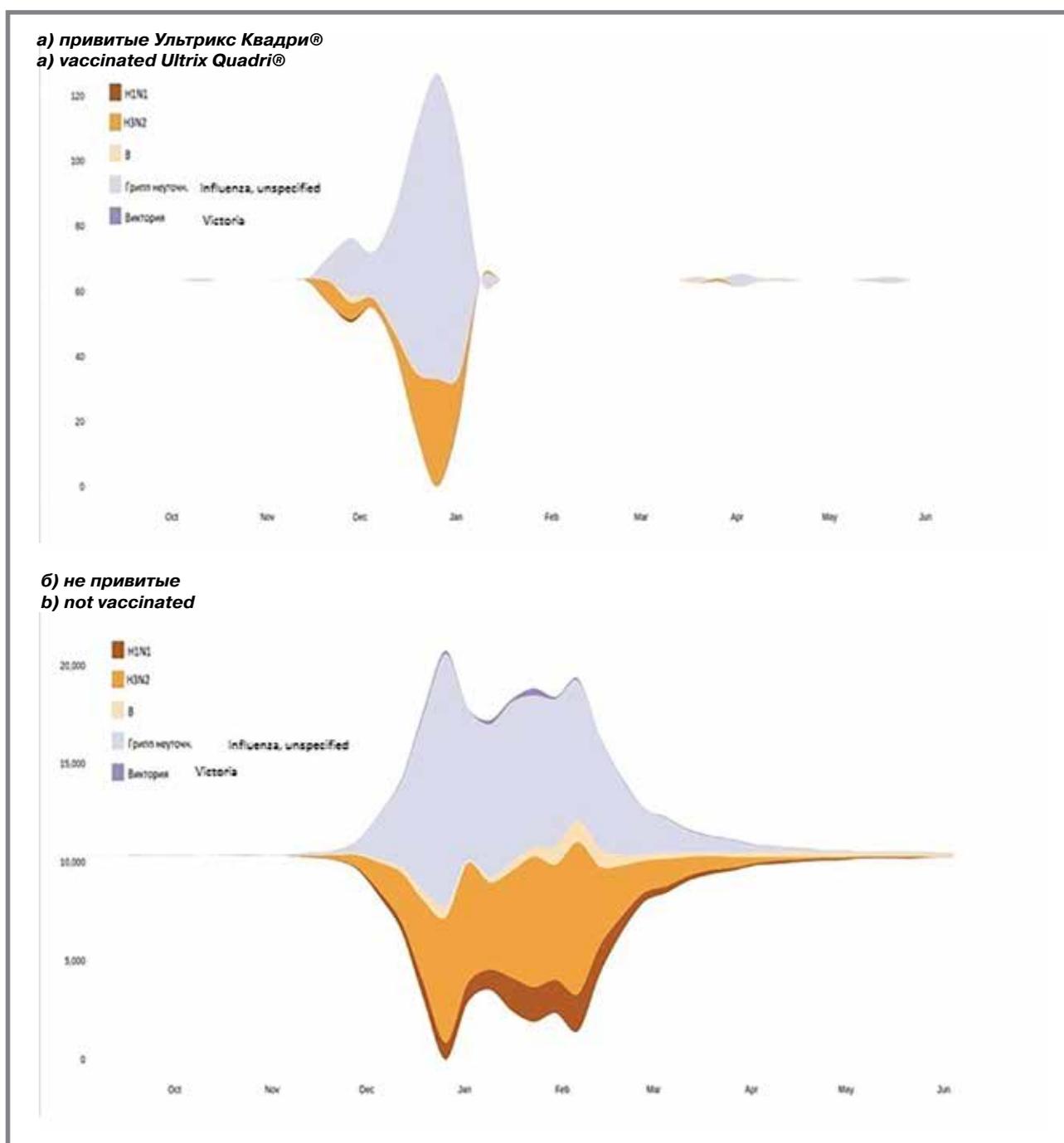
Обсуждение

Эпидемический сезон гриппа в 2023 г. начался примерно в то же время (43-я – 45-я недели), что и сезон 2022–2023 гг. [7,8]. В сезоне

2023–2024 гг. наиболее часто встречался вирус гриппа A(H3N2), в отличие от прошлого сезона 2022–2023 гг., когда преобладал вирус гриппа A(H1N1).

Известно, что каждый сезон наиболее часто встречающиеся варианты вируса гриппа изменяются, что приводит к росту заболеваемости среди населения. Так, в сезоне 2022–2023 гг. наиболее часто встречался вирус гриппа A(H1N1)pdm09, в то время как в эпидсезон 2023–2024 гг. преобладал вирус гриппа A(H3N2) [7,8]. Также и состав вакцин для профилактики гриппа в каж-

Рисунок 6 (а–б). Динамика выявления случаев заболевания гриппом различных антигенных вариантов среди привитых Ультрикс Квадри®, непривитых в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. в РФ. (абс.)
Figure 7 (a–b). Dynamics of detection of influenza cases of various antigenic variants among vaccinated Ultrix Quadra®, not vaccinated in the epidemic season 2023–2024 in the Russian Federation. (abs.)



дый следующий сезон подлежит изменениям. Согласно рекомендациям ВОЗ, для квадριвалентных вакцин в эпидсезон 2023–2024 гг. был рекомендован следующий состав: вирус, подобный A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09; вирус, подобный A/Darwin/9/2021 (H3N2); вирус, подобный B/Austria/1359417/2021 (линия B/Victoria); вирус, подобный B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata) [3].

В настоящее время в нашей стране используются как трехвалентные, так и четырехвалентные вакцины для профилактики гриппа. Штаммовый состав четырехвалентных вакцин, применяемых для профилактики гриппа в эпидсезон 2023–2024 гг., полностью соответствовал рекомендациям ВОЗ [9].

Среди всех мероприятий по профилактике гриппа вакцинация является основной и наиболее эффективной мерой, значительно снижающей заболеваемость населения. Как известно, к группам высокого риска по тяжелому течению гриппа и летальности относятся дети, беременные женщины, лица пожилого возраста, лица с различными хроническими заболеваниями, вакцинация которых проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок [10]. Именно в этих группах риска главным образом использовалась вакцина Ультрикс Квадри®.

Следует отметить, что согласно рекомендациям ВОЗ, начиная с 2018 г., базовым типом вакцины для профилактики гриппа является четырехвалентная вакцина, включающая в себя следующие подтипы вируса гриппа: A H1N1, A H3N2 и две линии B с рекомендованной концентрацией гемагглютинаина не менее 15 мкг каждого из 4 рекомендо-

ванных штаммов [11]. Согласно «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года», одним из основных направлений реализации мероприятий по совершенствованию Национального календаря профилактических прививок является замещение трехвалентных гриппозных вакцин четырехвалентными [12].

Заключение

Результаты наблюдательного аналитического ретроспективного когортного исследования профилактической эффективности вакцины Ультрикс Квадри® для профилактики сезонного гриппа в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. продемонстрировали, что вакцинация приводит к существенному снижению заболеваемости гриппом среди привитых. Риск заболеть среди вакцинированных изучаемой вакциной был в 122 раза ниже, чем у непривитых в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. что свидетельствует о высокой эпидемиологической эффективности вакцины.

Случаи гриппа среди привитых наблюдались в декабре 2023 г. – январе 2024 г., т. е. в начале эпидемического сезона, в период наибольшего подъема заболеваемости. При этом в абсолютном выражении число заболевших привитых было незначительным. В течение всего наблюдения эпидемического сезона заболеваемость гриппом определяли непривитые.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало высокую эпидемиологическую эффективность вакцины Ультрикс Квадри® в период эпидемического сезона гриппа и ОРВИ 2023–2024 гг.

Литература

1. Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. Утв. Минздравом РФ 2022 г.
2. Краснова Е. И., Карпович Г. С., Проворова В. В. и др. Грипп в период пандемии COVID-19, эпидемиологическая характеристика, подходы к вакцинации // *Лечащий Врач*. 2021; 4 (24): 50–56. DOI: 10.51793/OS.2021.98.48.009
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.
4. Охват вакцинацией от гриппа, США, сезон гриппа 2023–24 гг. Доступно на: <https://www.cdc.gov/fluavxview/coverage-by-season/2023-2024.html>
5. Рекомендации по составу гриппозных вакцин для стран Северного полушария на сезон 2023–2024 г. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season>
6. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» (в ред. решений Совета Евразийской экономической комиссии от 15.07.2022 N 110, от 04.07.2023 N 77)
7. Информационное письмо Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу ВОЗ на базе Института вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России «О заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. (с 40 недели 2022 г. по 26 неделю 2023г.)»
8. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. Ситуация в России. Доступно на: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2023&week=44
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
10. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.06.2023 № 9 «О мероприятиях по профилактике гриппа, острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в эпидемическом сезоне 2023–2024 годов» (зарегистрировано Минюстом России от 26.07.2023 рег. № 74470)
11. Национальный календарь профилактических прививок. Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 № 125н.
12. Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года. Утверждена Правительством Российской Федерации от 18 сентября 2020 г. № 2390-р/п

References

1. *Flu in adults. Clinical recommendations. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 2022 (In Russ.)*.
2. Krasnova E. I., Karpovich G. S., Provorova V. V., et al. COVID-19 pandemic, epidemiological characteristics, approaches to vaccination. 2021; 4 (24): 50–56. DOI: 10.51793/OS.2021.98.48.009 (In Russ.).
3. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2024. – 364 p. (In Russ.)*.

4. *Flu vaccination coverage, USA, flu season 2023-24/* <https://www.cdc.gov/fluavxview/coverage-by-season/2023-2024.html>
5. *Recommendations on the composition of influenza vaccines for the countries of the Northern Hemisphere for the 2023–2024 season. Available at:* <https://www.who.int/ru/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season> (In Russ.).
6. *Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 89 «On approval of the Rules for conducting Research on biological Medicines of the Eurasian Economic Union» (as amended by decisions of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 07/15/2022 No. 110, dated 07/04/2023 No. 77*
7. *Information letter from the Center for Ecology and Epidemiology of Influenza, the WHO National Influenza Center at the D.I. Ivanovsky Institute of Virology of the N.F. Gama-lei Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation «On the incidence of influenza and SARS in Russia and the world in the epidemic season 2022–2023 (from week 40 of 2022 to 26 week 2023)» (In Russ.).*
8. *Weekly national bulletin on influenza and SARS. The situation in Russia. Available at:* https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2023&week=44 (In Russ.).
9. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p. (In Russ.).*
10. *Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 06/21/2023 No. 9 «On measures for the prevention of influenza, acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19) in the epidemic season 2023–2024» (registered by the Ministry of Justice of the Russian Federation dated 07/26/2023 reg. No. 74470) (In Russ.).*
11. *National calendar of preventive vaccinations. Appendix No. 1 to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 03/21/2014 No. 125external links*
12. *Strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035 by Order of the Government of the Russian Federation dated September 18, 2020 No. 2390-r (In Russ.).*

Об авторах

- **Роман Владимирович Полибин** – к. м. н., доцент, Главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава России, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. polibin_r_v@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>.
- **Татьяна Сергеевна Салтыкова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. saltykova_t_s@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7329-2268>.
- **Артем Александрович Поздняков** – старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. pozdneyakov_a_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0032-9917>.
- **Владимир Андреевич Коршунов** – к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>.
- **Анна Григорьевна Салтыкова** – студентка Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. saltykova_a_g@student.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8722-4036>.
- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. briko_n_i@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.

Поступила: 07.11.2024. Принята к печати: 07.12.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Specialist Epidemiologist of the Russian Ministry of Health, Deputy Director for Research at the F.F. Erisman Institute of Public Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia. 8 Trubetskaya ul., build. 2, Moscow, 119991. polibin_r_v@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>.
- **Tatyana S. Saltykova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia, 8 Trubetskaya, build. 2, Moscow, 119991, Russia. saltykova_t_s@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7329-2268>.
- **Artyom A. Pozdneyakov** – Senior Lecturer at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia, 8 Trubetskaya, build. 2, Moscow, 119991, Russia. pozdneyakov_a_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0032-9917>.
- **Vladimir A. Korshunov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia, 8 Trubetskaya, build. 2, Moscow, 119991, Russia. korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>.
- **Anna G. Saltykova** – student of the F.F. Erisman Institute of Public Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia. 8 Trubetskaya ul., build. 2, Moscow, 119991. saltykova_A_G@student.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8722-4036>.
- **Nikolai I. Briko** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Healthcare Ministry of Russia. 8 Trubetskaya ul., build. 2, Moscow, 119991. briko_n_i@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.

Received: 07.11.2024. Accepted: 07.12.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Оптимизация метода выявления единичных копий ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas

М. А. Тюменцева*, А. И. Тюменцев, А. Н. Преловская, В. Г. Акимкин

ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Вирус гепатита В (ВГВ) является этиологическим агентом острого и хронического течения гепатита В у людей. ВОЗ рекомендует использовать чувствительные лабораторные анализы на основе методов амплификации нуклеиновых кислот для определения ДНК ВГВ. Для ультрачувствительного определения ДНК ВГВ ранее был разработан метод выявления единичных копий ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas. **Цель.** Оптимизировать метод выявления единичных копий ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas. **Материалы и методы.** Для получения амплифицированных фрагментов генома ВГВ было разработано 22 олигонуклеотида. Этап предварительной амплификации проводили методом рекомбиназной полимеразной амплификации с использованием разработанных олигонуклеотидов. Получение рибонуклеопротеиновых комплексов CRISPR/Cas, специфических к фрагментам генома ВГВ, проводили с использованием синтетических направляющих РНК (олигорибонуклеотиды). Этап детекции осуществляли в HOLMES 1. **Результаты.** При проведении работ по оптимизации метода выявления ДНК ВГВ нам удалось сохранить чувствительность оптимизированного метода на уровне исходного (выявление единичных копий ДНК ВГВ). Кроме того, при проведении оптимизации у нас получилось сократить время, необходимое для проведения анализа. Так, для выявления единичных копий (6 копий в реакции) ДНК ВГВ с помощью исходного метода необходимо 83 минуты, тогда как для оптимизированного – 32 минуты. **Заключение.** Описанный в статье оптимизированный метод выявления единичных копий ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas в перспективе может быть использован для разработки новых диагностических наборов для выявления ДНК вируса гепатита В, в том числе применимых у постели больного и/или в полевых условиях.

Ключевые слова: вирус гепатита В (ВГВ), ДНК, ПЦР, рекомбиназная полимеразная амплификация (RPA), CRISPR/Cas, детекция

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Тюменцева М. А., Тюменцев А. И., Преловская А. Н. и др. Оптимизация метода выявления единичных копий ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):114-128. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-114-128>

Optimization of a Method for Detecting Single copies of Hepatitis B Virus DNA using CRISPR/Cas systems

MA Tyumentseva**, AI Tyumentsev, AN Prelovskaya, VG Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Hepatitis B virus (HBV) is the etiologic agent of acute and chronic hepatitis B in humans. WHO recommends the use of sensitive laboratory assays based on nucleic acid amplification methods to detect HBV DNA. A method for detecting single copies of hepatitis B virus DNA using CRISPR/Cas systems was previously developed for ultrasensitive detection of HBV DNA. **Aims.** The aim of present study was to optimize the method for detecting single copies of hepatitis B virus DNA using CRISPR/Cas systems.

Materials and methods. To obtain amplified fragments of the hepatitis B virus genome, 22 oligonucleotides were developed. The preliminary amplification stage was performed by the RPA method using the developed oligonucleotides. The assembly of CRISPR/Cas ribonucleoprotein complexes specific for fragments of the hepatitis B virus genome was carried out using synthetic guide RNA (oligoribonucleotides). The detection stage was performed in HOLMES 1. **Results and discussion.** We maintained the sensitivity of the optimized method at the level of the original one (detection of single copies of hepatitis B virus DNA), when optimizing the method for detecting hepatitis B virus DNA. In addition, we reduced the time required for the analysis. Thus, the time required to detect single copies (6 copies per reaction) of hepatitis B virus DNA using the original method is 83 minutes, while for the optimized method it is 32 minutes.

Conclusions. The optimized method for detecting single copies of hepatitis B virus DNA using CRISPR/Cas systems described in the article can be used in the future to develop new diagnostic kits, including point-of-care kits and/or kits to use in the field.

* Для переписки: Тюменцева Марина Алексеевна, к. б. н., заведующая лабораторией геномного редактирования ОМДиЭ, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, стр. 3. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2627), tyumentseva@cmd.su. ©Тюменцева М. А. и др.

** For correspondence: Tyumentseva Marina A., Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Genome Editing of the OMD&E Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 3a, building 3, Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46 (ext. 2627), tyumentseva@cmd.su. ©Tyumentseva MA, et al.

Keywords: hepatitis B virus, DNA, PCR, recombinase polymerase amplification, CRISPR/Cas, detection
No conflict of interest to declare.

For citation: Tyumentseva MA, Tyumentsev AI, Prelovskaya AN et al. Optimization of a method for detecting single copies of hepatitis B virus DNA using CRISPR/Cas systems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):114-128 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-114-128>

Введение

Вирус гепатита В (ВГВ) является этиологическим агентом острого или хронического гепатита В у людей. В странах, где распространенность ВГВ высока, инфицирование обычно происходит в детском возрасте, что приводит к пожизненной хронической инфекции и носительству вируса, тогда как инфицирование взрослых обычно приводит к острому, саморазрешающемуся заболеванию с последующим выведением вируса или, в редких случаях, к печеночной недостаточности. В основном ВГВ передается через кровь и биологические жидкости. Среди основных путей передачи – перинатальная и ранняя младенческая передача, а также половой и парентеральный пути [1]. По оценкам ВОЗ, в 2022 г. в мире насчитывалось 254 млн человек, живущих с хроническим гепатитом В; при этом ежегодно происходит около 1,2 млн новых случаев инфицирования [2].

Первичная диагностика хронического гепатита В основана на обнаружении поверхностного антигена HBsAg. Однако количественное определение ДНК ВГВ имеет решающее значение для определения соответствия критериям лечения, противовирусной профилактики для предотвращения передачи вируса от матери ребенку и мониторинга лечения [3,4]. ВОЗ рекомендует использовать чувствительные лабораторные исследования на основе методов амплификации нуклеиновых кислот для количественного определения ДНК ВГВ [5,6].

Для решения эпидемиологических задач по расшифровке вспышек инфекционных болезней, выявления и идентификации возбудителя, а также детекции специфических бактериальных и вирусных генов необходимы разработка и внедрение в практику работы надзорных и мониторинговых служб современных технологий молекулярной эпидемиологии. Одной из таких технологий является использование элементов генетического редактирования системы CRISPR/Cas (CRISPR – clustered, regularly interspaced, short palin dromic repeats, Cas – CRISPR-associated system – короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами). При углубленных исследованиях применения CRISPR/Cas системы было выяснено, что она может быть использована для тонких диагностических процедур при выявлении возбудителя/ей инфекции у человека, а также их генотипирования.

В 2018 г. было показано, что один из ферментов CRISPR-системы – Cas12 после распознавания своей целевой ДНК-мишени начинает неспецифически гидролизовать одноцепочечную

ДНК. Такое свойство Cas12 можно использовать в качестве индикатора присутствия определенной мишени, например, генома вируса или бактерии. Исследователи использовали это открытие для создания технологической платформы обнаружения нуклеиновых кислот, известной как DETECTR (от англ., DNA Endonuclease Targeted CRISPR Trans Reporter – ДНК-нацеленная эндонуклеаза CRISPR трансрепортер). Предложенная платформа объединяет нуклеазу Cas12a, ее направляющую РНК, специфичную к нуклеиновой кислоте, и флуоресцентную репортерную молекулу. Впервые технология DETECTR была использована для выявления и генотипирования вируса папилломы человека. DETECTR в течение 1 часа позволила дифференцировать HPV16 и HPV18 в неочищенных экстрактах ДНК из культивируемых клеток человека и клинических образцов. При этом DETECTR корректно (сопоставимо с результатами ПЦР) идентифицировала HPV16 в 25 и HPV18 – в 23 из 25 клинических образцов [7].

Не менее важным приложением системы CRISPR/Cas является идентификация патогенов и детекция специфических бактериальных генов с помощью платформы SHERLOCK (от англ., Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter unLOCKing – ферментативная специфическая высокочувствительная разблокировка репортера). Предложенная платформа объединяет нуклеазу Cas13a, ее направляющую РНК, специфичную к нуклеиновой кислоте, и флуоресцентную репортерную молекулу. Комплекс Cas13a связывает и расщепляет предварительно амплифицированную нуклеиновую кислоту-мишень с высокой специфичностью. С помощью SHERLOCK удалось корректно дифференцировать близкородственные штаммы вирусов Зика и Денге [8].

Позднее технология SHERLOCK была усовершенствована (SHERLOCKv2) и позволила выявлять в одном анализе до 4 мишеней. Мультиплексирование было достигнуто путем объединения нескольких нуклеаз Cas13 и нуклеазы Cas12 со специфичными флуоресцентными репортерными комплексами, которые обеспечивали детекцию сигнала на разных длинах волн. Количественное обнаружение было достигнуто путем оптимизации концентраций олигонуклеотидов, используемых на этапе предварительной амплификации, чтобы входной сигнал и интенсивность сигнала тесно коррелировали в широком диапазоне концентраций образца. Повышенная чувствительность была достигнута путем добавления белка Csm6 для уве-

личения интенсивности расщепления флуоресцентного репортера. Стоит отметить, что SHERLOCKv2 является портативным анализом за счет того, что обнаружение показаний флуоресценции в предложенной технологии заменено на визуальную детекцию на тест-полосках [9].

На основе SHERLOCK также была разработана технология HUDSON (от англ., Heating Unextracted Diagnostic Samples to Obliterate Nucleases – нагревание неэкстрагированных диагностических образцов для уничтожения нуклеаз), которая устраняет необходимость в экстракции нуклеиновых кислот и позволяет обнаруживать патогены непосредственно в биологических образцах пациента (образец крови, сыворотки или плазмы крови, клеток крови, слюны, мокроты, лимфоидных тканей, тканей кровеносных органов и других биологических материалов). В HUDSON нагревание и химическое восстановление инактивируют нуклеазы, присутствующие в высоких концентрациях в биологических образцах пациента, после чего вирусные частицы лизируются, высвобождая нуклеиновые кислоты в раствор. HUDSON делает возможным в течение двух часов с высокой чувствительностью обнаружить вирус Денге в образцах цельной крови, сыворотки и слюны пациентов. Кроме того, HUDSON позволяет дифференцировать четыре серотипа вируса Денге и выявлять 6 наиболее распространенных мутаций обратной транскриптазы ВИЧ [10].

В 2020 г. Zhou R. и соавт. описали способ выявления ДНК ВГВ с помощью белка Cas12a и технологии плазмонной петлевой изотермической амплификации (LAMP) с ортогональным цветовым выводом. Чувствительность описанного метода составляла 140 копий ДНК вируса гепатита В на реакцию [11].

Cas12a также был использован для выявления ДНК ВГВ методом, основанном на применении LAMP для предварительной амплификации. Визуализация результатов анализа возможна как с помощью флуоресцентного индикатора, так и тест-полосок. Чувствительность описанной платформы составляла 25 копий ДНК ВГВ на реакцию [12].

X. Chen и соавт. в 2021 г. для выявления ДНК ВГВ использовали многократную амплификацию с перекрестным смещением (MCDA) для быстрой предварительной амплификации с последующим детектированием последовательностей-мишеней с помощью Cas12b. Чувствительность описанной платформы составляла 10 копий ДНК ВГВ на реакцию [13].

В связи с этим крайне актуальной является задача разработки новых эффективных методик выявления нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе ДНК ВГВ, основанных на генетических технологиях, таких как CRISPR/Cas.

Цель исследования – оптимизировать метод выявления единичных копий ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas.

Материалы и методы

Олигонуклеотиды, рекомбинантные белки и буферы

Все олигонуклеотиды, включая одноцепочечные репортерные молекулы ДНК для флуоресцентного анализа CRISPR/Cas12, олигонуклеотиды для проведения рекомбиназной полимеразной амплификации (RPA) и направляющие РНК (синтетические олигорибонуклеотиды) были приобретены в АО «ГенТерра» (Москва, Россия). Все использованные нуклеотидные последовательности приведены в таблице 1.

Cas12a из *Lachnospiraceae bacterium* (LbCpf1) и все рекомбинантные белки, необходимые для проведения RPA были получены в ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия); 10× Cas12 реакционный буфер (100 mM TrisHCl, 1 M NaCl, 50 mM MgCl₂, pH 8,0 при 25 °C) и 10×HOLMES 1 буфер с незначительными модификациями (400 mM TrisHCl, 60 mM MgCl₂, 400 mM Glycine, 20 mM Spermidine, 10 mM DTT, 0.01% Triton® X-100, 4% PEG-8000, pH 8,5 при 25 °C) [14] готовили из химических реагентов производства Merck (Дармштадт, Германия) и Sisco Research Laboratories Pvt. Ltd. (Махараштра, Индия).

Выбор целевых последовательностей в геноме вируса гепатита В для разработки направляющих РНК

Выбор целевых высококонсервативных последовательностей генома вируса гепатита В, а также разработка направляющих РНК системы CRISPR/Cas12a описаны ранее [15]. В работе использованы направляющие РНК crRNA ВГВ №648, crRNA ВГВ №1690 и crRNA ВГВ №3098. Целевые последовательности, узнаваемые направляющими РНК, приведены в таблице 2.

Конструирование модельной ДНК-матрицы, содержащей фрагменты генома ВГВ вируса гепатита В

Конструирование модельных матриц (контрольных образцов) pGEM-T-ВГВ-НВsAg, pGEM-T-ВГВ-1674-1900 и pGEM-T-ВГВ-2890-3176 описано ранее [15]. Модельная матрица pGEM-T-ВГВ-НВsAg содержала в своем составе участок генома ВГВ, к которому специфична направляющая РНК crRNA ВГВ №648; pGEM-T-ВГВ-1674-1900 – участок генома ВГВ, к которому специфична направляющая РНК crRNA ВГВ №1690; pGEM-T-ВГВ-2890-3176 – участок генома ВГВ, к которому специфична направляющая РНК crRNA ВГВ №3098.

Предварительная амплификация фрагмента генома вируса гепатита В

Для получения амплифицированных фрагментов генома ВГВ проводили RPA, как описано Piepenburg O., et al. [16]. В качестве праймеров использовали олигонуклеотиды, приведенные в таблице 1.

Таблица 1. Перечень олигонуклеотидов, используемых в работе
Table 1. List of oligonucleotides used in the work

Наименование Name	Назначение Purpose	Последовательность, 5'-3' Sequence, 5'-3'	Ссылка Reference
crRNA ВГВ\HBV № 648	направляющая РНК guide RNA	AAUUUCUACUAAGUGUAGAUAGCAAAAUACCUAU GGGAGUG	[15]
crRNA ВГВ\HBV № 1690	направляющая РНК guide RNA	AAUUUCUACUAAGUGUAGAUAGUAGGCCUCA GGUCGGU	[15]
crRNA ВГВ\HBV № 3098	направляющая РНК guide RNA	AAUUUCUACUAAGUGUAGAUAGGGUGGAGCCCU CAGGCUCA	[15]
648_for_1	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	AATCCAGGATCAACAACAACCAGTACGGGAC	настоящая работа present study
648_for_2	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	TCAACAACAACCAGTACGGGACCATGCAAAAC	настоящая работа present study
648_for_3	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	ACTCCTGCTCAAGGCAACTCTATGTTCCCTC	настоящая работа present study
648_for_4	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	TCTATGTTCCCTCATGTTGCTGTACAAAACC	настоящая работа present study
648_for_5	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	GAAATGACCTGTATTCCCATCCCATCGTCC	настоящая работа present study
648_rev_1	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	CCCCAATACCACATCATCCATATAGCTGAAAGCC	настоящая работа present study
648_rev_2	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	CCAATACCACATCATCCATATAGCTGAAAGCC	настоящая работа present study
648_rev_3	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	GAAAGCCCTACGAACCACTGAACAATGGCAC	настоящая работа present study
1690_for_1	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	GTCTTACATAAGAGGACTCTTGACTCCCAGC	настоящая работа present study
1690_for_2	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	TACATAAGAGGACTCTTGACTCCCAGCAATG	настоящая работа present study
1690_for_3	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	ATAAGAGGACTCTTGACTCCCAGCAATGTCAAC	настоящая работа present study
1690_rev_1	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	GTACAAGAGATGATTAGGCAGAGGTGAAAAG	настоящая работа present study
1690_rev_2	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	CGCAGACCAATTTATGCCTACAGCCTCCTAATAC	настоящая работа present study
1690_rev_3	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	GCAGACCAATTTATGCCTACAGCCTCCTAATAC	настоящая работа present study
1690_rev_4	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	CAGACCAATTTATGCCTACAGCCTCCTAATAC	настоящая работа present study
1690_rev_5	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	CAATTTATGCCTACAGCCTCCTAATACAAAGACC	настоящая работа present study
3098_for_1	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	TCGGAGCCAACCAACAATCCAGATTGGGAC	настоящая работа present study
3098_for_2	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	GCCAACTCAACAATCCAGATTGGGACTTCAAC	настоящая работа present study
3098_for_3	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	ATCCAGATTGGGACTTCAACCCCATCAAGGAC	настоящая работа present study
3098_rev_1	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	TCTCTTAGAGGTGGAGAGATGGGAGTAGGCTG	настоящая работа present study
3098_rev_2	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	GTTGACTGTGGTCAATATGCCCTGAGCCTG	настоящая работа present study
3098_rev_3	олигонуклеотид для проведения RPA oligonucleotide for RPA	TTGACTGTGGTCAATATGCCCTGAGCCTGAG	настоящая работа present study
оцДНК репортерная молекула ssDNA reporter molecule	флуоресцентная репортерная молекула fluorescent reporter molecule	FAM-TTATT-BHQ 1	[7]

Таблица 2. Перечень участков генома вируса гепатита В с теоретически рассчитанной вероятностью их расщепления LbCpf1 из *Lachnospiraceae bacterium*

Table 2. List of regions of the hepatitis B virus genome with the theoretically calculated probability of their cleavage by LbCpf1 from *Lachnospiraceae bacterium*

Участок Region	Участок генома вируса гепатита В, к которому специфична направляющая РНК The region of the hepatitis B virus genome to which the guide RNA is specific	Последовательность, 5'-3' Sequence, 5'-3'	Оценка специфичности, % Specificity score, %	Ссылка Reference
648	поверхностный антиген гепатита В hepatitis B surface antigen	GCAAAATACCTATGGGAGTG (кодирующая цепь) (coding strand)	91,5	[15]
1690	Х-белок HBx	AAGTAGGCCTCAAGGTCGGT (некодирующая цепь) (non-coding strand)	96	
3098	ДНК-полимераза DNA polymerase	GGGTGGAGCCCTCAGGCTCA (кодирующая цепь) (coding strand)	95,4	

Создание готовых рибонуклеопротеиновых комплексов для выявления единичных копий ДНК вируса гепатита В и проведение анализа флуоресценции CRISPR/Cas12a

Рибонуклеопротеиновые комплексы (РНПК), специфические к фрагментам генома ВГВ, были получены путем объединения 300 нг рекомбинантного белка CRISPR/Cas12a LbCpf1 из *Lachnospiraceae bacterium* и 2 пмоль направляющих РНК-олигонуклеотидов (crRNA), перечисленных в таблице 1, в соответствии со стандартным протоколом с небольшими модификациями [17]. LbCpf1 и crRNA перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут для образования комплекса. Полученный таким образом РНПК был готов для выявления ДНК ВГВ:

Обработка данных

Использовался двухфакторный дисперсионный анализ с множественными сравнениями для выявления значимых различий между сигналами флуоресценции, полученными при гидролизе репортерных молекул, и средними отношениями «сигнал»/«шум» (S/N), полученными при различных условиях реакции.

Графики были построены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 9.5.1.

Результаты

Оптимизация этапа предварительной амплификации

Для оптимизации метода выявления единичных копий ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas было принято решение на этапе предварительной амплификации целевых фрагментов генома ВГВ вместо метода ПЦР применить технологию изотермической амплификации – рекомбиназную полимеразную амплификацию (RPA).

В ходе работы были проведены исследования по подбору оптимальных пар олигонуклеотидов для проведения предварительной амплификации мето-

дом RPA. Использованные комбинации приведены в таблице 3, количество модельной матрицы, добавленной в реакцию амплификации, составляло 5850 копий ДНК. Все полученные амплифицированные фрагменты были протестированы в реакции детекции с применением системы CRISPR/Cas (рис. 1–3). Проведенный анализ показал, что наилучший результат получен при использовании для предварительной амплификации методом RPA олигонуклеотидов 1690_for_2 и 1690_rev_4 и направляющей РНК crRNA ВГВ №1690 (рис. 2).

Для предварительной амплификации модельную матрицу рGEM-T-ВГВ-1674-1900 титровали путем приготовления серийных разведений (табл. 4). Для оценки эффективности предварительной амплификации методами ПЦР и RPA полученные продукты, соответствующие фрагменту генома ВГВ, визуализировали при помощи электрофореза в агарозном геле (рис. 4). Важно отметить, что фрагменты, полученные методом RPA, визуализировались вплоть до 7 разведения (6 копий/реакция), тогда как в ПЦР – до 5 разведения (585 копий/реакция).

Подготовленный описанным способом материал без предварительной очистки был использован для экспериментов по выявлению ДНК ВГВ с помощью рибонуклеопротеиновых комплексов LbCpf1 из *Lachnospiraceae bacterium*, содержащих направляющую РНК crRNA ВГВ №1690.

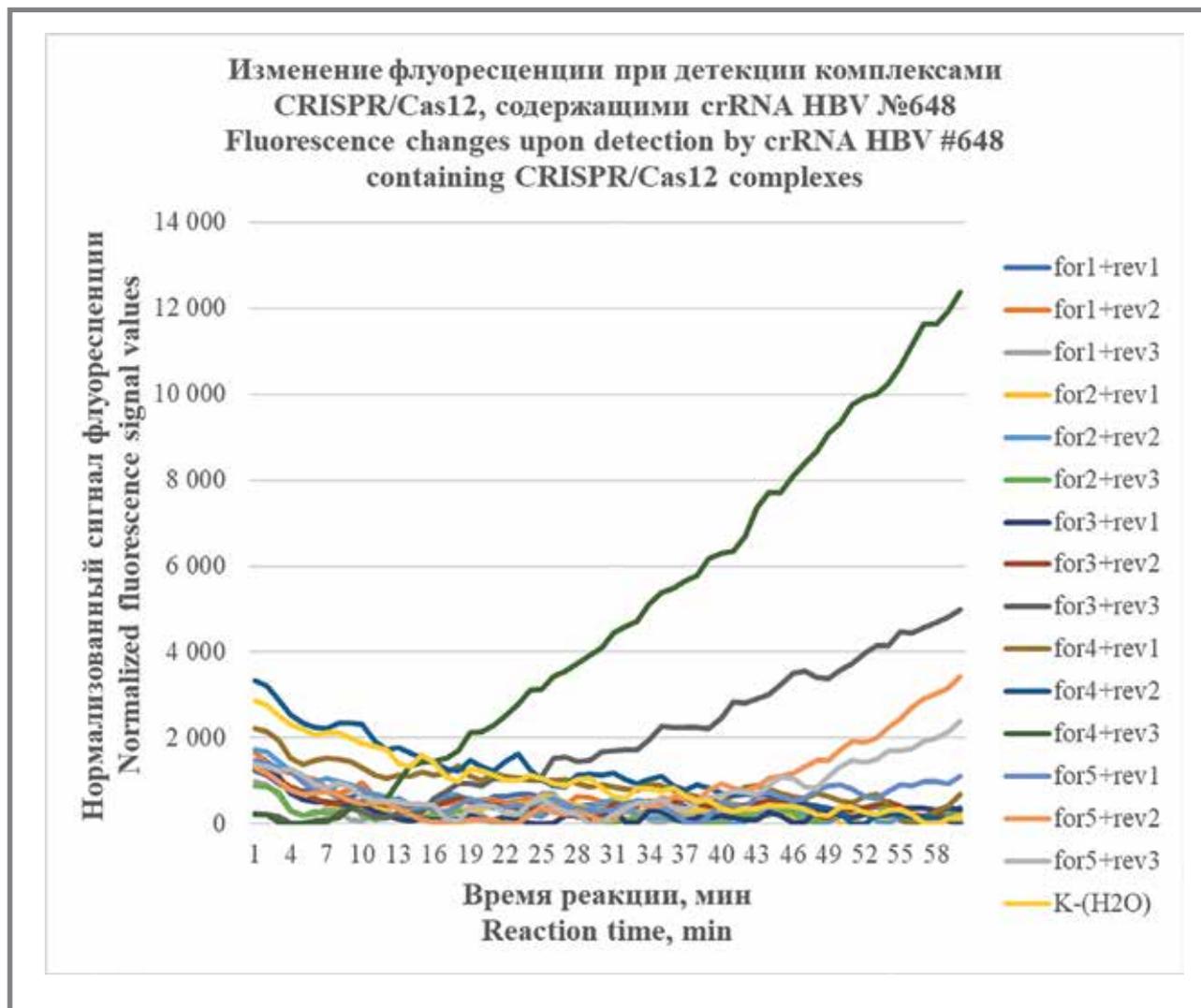
Оптимизация этапа детекции при работе с образцами с высокой нагрузкой ДНК

Для оптимизации метода по выявлению ДНК ВГВ на этапе детекции нуклеиновых кислот с помощью системы CRISPR/Cas было принято решение использовать буфер HOLMES 1 с модификациями [14], а не стандартный реакционный [18–20].

При использовании ПЦР и стандартного буфера Cas12 для детекции уровень флуоресценции в образцах, содержащих 5 850 000 копий ДНК в реакции, в среднем достигал 3 342,80 относительных единиц флуоресценции на 5-й минуте анализа,

Рисунок 1. Профиль флуоресценции в реальном времени для предварительно амплифицированных фрагментов генома ВГВ, обработанных рибонуклеопротеиновым комплексом, содержащим направляющую РНК crRNA ВГВ №648 и белок LbCpf1

Figure 1. Real-time fluorescence profile of pre-amplified fragments of HBV genome treated with a ribonucleoprotein complex containing the HBV crRNA № 648 and the LbCpf1 protein



9 809,96 – на 10-й минуте, 17 172,09 – на 15-й минуте и 42 217,70 – на 30-й минуте анализа. При этом значение «сигнала» (специфической флуоресценции образца, содержащего мишень) превышало значение «шума» (неспецифической флуоресценции контрольного образца, не содержащего мишени) в 24, 70, 124 и 305 раз соответственно.

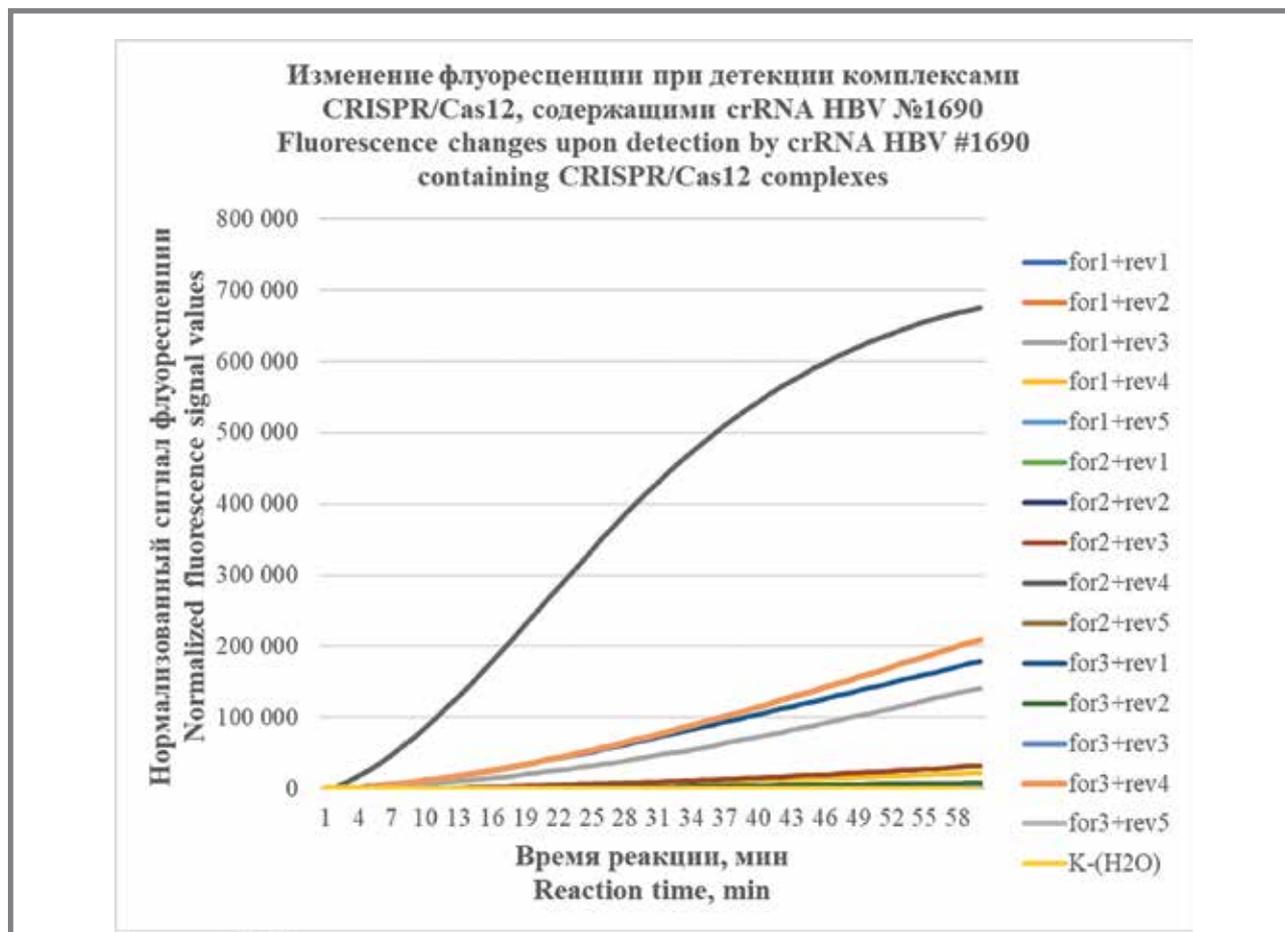
При использовании метода RPA и буфера HOLMES 1 с модификациями для детекции уровень флуоресценции в образцах, содержащих 5 850 000 копий ДНК в реакции, в среднем достигал 102 004,04 относительных единиц флуоресценции на 5-й минуте анализа, 273 096,01 – на 10-й минуте, 408 148,98 – на 15-й минуте и 537 606,36 – на 30-й минуте анализа. При этом значение «сигнала» (специфической флуоресценции образца, содержащего мишень) превышало значение «шума» (неспецифической флуоресценции контрольного образца, не содержащего мишени) в 157,99, 566,16, 730,64 и 884,66 раз соответственно.

Таким образом, применение метода RPA на этапе предварительной амплификации и использование буфера HOLMES 1 с модификациями (оптимизированного метода) на этапе детекции позволяет существенно увеличить уровень флуоресценции в высоконагруженных образцах, содержащих 5 850 000 копий ДНК в реакции (статистически значимое увеличение уровня флуоресценции отмечено, начиная с 10-й минуты реакции, рис. 5).

Также оптимизированный метод выявления ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas характеризуется более высоким значением соотношения «сигнал»/«шум» при работе с образцами с высокой нагрузкой ДНК. Статистически значимое увеличение соотношения «сигнал»/«шум» отмечено, начиная с 10-й минуты реакции (рис. 6), при этом в исходной системе соотношение «сигнал»/«шум» превышает пороговое значение (равное 5) на третьей минуте анализа, а в оптимизированной системе – на второй.

Рисунок 2. Профиль флуоресценции в реальном времени для предварительно амплифицированных фрагментов генома ВГВ, обработанных рибонуклеопротеиновым комплексом, содержащим направляющую РНК crRNA ВГВ №1690 и белок LbCpf1

Figure 2. Real-time fluorescence profile of pre-amplified HBV genome fragments treated with ribonucleoprotein complex containing HBV crRNA #1690 and LbCpf1 protein



Оптимизация этапа детекции при работе с образцами со средней нагрузкой ДНК

Отметим, что в случае применения исходного метода (ПЦР на этапе предварительной амплификации и стандартный Cas12 буфер для проведения детекции) уровень флуоресценции в образцах со средней нагрузкой ДНК, содержащих 5 850 копий ДНК в реакции, в среднем достигал 1 784,60 относительных единиц флуоресценции на 5-й минуте анализа, 5903,18 – на 10-й минуте, 10 065,10 – на 15-й минуте и 24 183,67 – на 30-й минуте анализа. При этом соотношение «сигнал»/«шум» составляло 13, 43, 73 и 175 соответственно.

При использовании оптимизированного метода (RPA на этапе предварительной амплификации и буфер HOLMES 1 с модификациями для проведения детекции), уровень флуоресценции в образцах со средней нагрузкой ДНК в среднем достигал 217 519,59 относительных единиц флуоресценции на 5-й минуте анализа, 519 761,09 – на 10-й минуте, 682 134,47 – на 15-й минуте и 821 860,59 – на 30-й минуте анализа. При этом соотношение «сигнал»/«шум» было равно 337, 1078, 1221 и 1352 соответственно.

Таким образом, применение оптимизированного метода позволяет существенно увеличить

уровень флуоресценции в образцах со средней нагрузкой ДНК, содержащих 5 850 копий ДНК в реакции (статистически значимое увеличение уровня флуоресценции отмечено, начиная с 10-й минуты реакции, рис. 7).

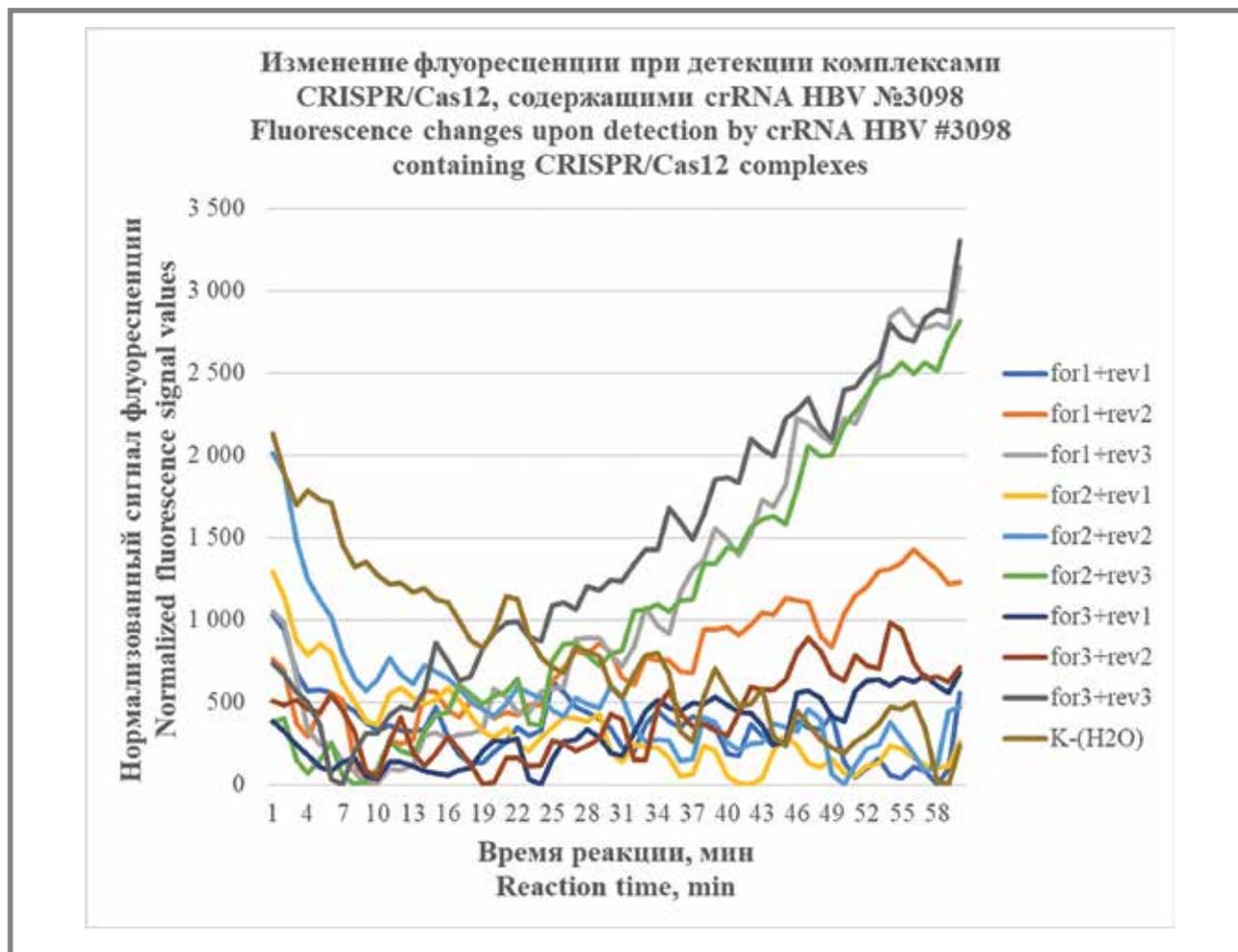
Оптимизированный метод выявления ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas характеризуется более высоким значением соотношения «сигнал»/«шум» при работе с образцами со средней нагрузкой ДНК. Статистически значимое увеличение соотношения «сигнал»/«шум» отмечено, начиная с 10-й минуты реакции (рис. 8), при этом в исходной системе соотношение «сигнал»/«шум» превышает пороговое значение (равное 5) на четвертой минуте анализа, а в оптимизированной системе – на второй.

Оптимизация этапа детекции при работе с образцами с низкой нагрузкой ДНК

Наконец, в ходе экспериментов было показано, что уровень флуоресценции в образцах с низкой нагрузкой ДНК, содержащих 6 копий ДНК в реакции, в среднем достигал значений, превышающих значения «шума», только на 15-й минуте анализа (725,88 относительных единиц флуоресценции) и на 30-й ми-

Рисунок 3. Профиль флуоресценции в реальном времени для предварительно амплифицированных фрагментов генома ВГВ, обработанных рибонуклеопротеиновым комплексом, содержащим направляющую РНК crRNA ВГВ №3098 и белок LbCpf1

Figure 3. Real-time fluorescence profile of pre-amplified hepatitis B virus genome fragments treated with ribonucleo-protein complex containing ВГВ crRNA #3098 and LbCpf1 protein



нута анализа составлял 2512,39 относительных единиц флуоресценции при проведении анализа с помощью исходного метода. При этом соотношение «сигнал»/«шум» составляло 5 и 18 соответственно.

При использовании оптимизированного метода уровень флуоресценции в образцах со средней нагрузкой ДНК в среднем достигал 39 155,68 относительных единиц флуоресценции на 5-й минуте анализа, 117 353,07 – на 10-й минуте, 206 422,39 – на 15-й минуте и 458 692,71 – на 30-й минуте анализа. При этом соотношение «сигнал»/«шум» было равно 61, 243, 370 и 755 соответственно.

Отметим, что применение оптимизированного метода позволяет существенно увеличить уровень флуоресценции в образцах с низкой нагрузкой ДНК, содержащих 6 копий ДНК в реакции (статистически значимое увеличение уровня флуоресценции отмечено, начиная с 10-й минуты реакции, рис. 9).

Так же оптимизированный метод выявления ДНК с помощью систем CRISPR/Cas характеризуется более высоким значением соотношения «сигнал»/«шум» при работе с образцами с низкой

нагрузкой ДНК. Статистически значимое увеличение соотношения «сигнал»/«шум» отмечено, начиная с 10 минуты реакции (рис. 10), при этом в исходной системе соотношение «сигнал»/«шум» превышает пороговое значение (равное 5) на 15 минуте анализа, а в оптимизированной системе – на второй.

В результате проделанной работы было показано, что оптимизация метода выявления ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas позволяет не только повысить уровень флуоресценции, но и увеличить значение соотношения «сигнал»/«шум» при работе с образцами как с высокой, средней и особенно низкой нагрузкой ДНК. Преимуществом оптимизированного метода систем CRISPR/Cas является также сокращение вдвое времени, затрачиваемого на выявление ДНК ВГВ.

Обсуждение

Первоначальный метод выявления ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas, разработанный в 2021 г., включал этап предварительной амплификации методом ПЦР и затем детекцию с использованием CRISPR/

Таблица 3. Комбинации, использованные для оптимизации реакции предварительной амплификации комбинации олигонуклеотидов
Table 3. Oligonucleotide combinations used to optimize the pre-amplification step

Прямой олигонуклеотид Forward oligonucleotide	Обратный олигонуклеотид Reverse oligonucleotide	Размер амплифицированного фрагмента, п.н. Size of amplified fragment, bp
648_for_1	648_rev_1	279
648_for_2	648_rev_1	269
648_for_3	648_rev_1	230
648_for_4	648_rev_1	212
648_for_5	648_rev_1	172
648_for_1	648_rev_2	277
648_for_2	648_rev_2	267
648_for_3	648_rev_2	228
648_for_4	648_rev_2	210
648_for_5	648_rev_2	170
648_for_1	648_rev_3	234
648_for_2	648_rev_3	224
648_for_3	648_rev_3	185
648_for_4	648_rev_3	167
648_for_5	648_rev_3	127
1690_for_1	1690_rev_1	205
1690_for_2	1690_rev_1	201
1690_for_3	1690_rev_1	198
1690_for_1	1690_rev_2	157
1690_for_2	1690_rev_2	153
1690_for_3	1690_rev_2	150
1690_for_1	1690_rev_3	156
1690_for_2	1690_rev_3	152
1690_for_3	1690_rev_3	149
1690_for_1	1690_rev_4	155
1690_for_2	1690_rev_4	151
1690_for_3	1690_rev_4	148
1690_for_1	1690_rev_5	150
1690_for_2	1690_rev_5	146
1690_for_3	1690_rev_5	143
3098_for_1	3098_rev_1	241
3098_for_2	3098_rev_1	236
3098_for_3	3098_rev_1	223
3098_for_1	3098_rev_2	169
3098_for_2	3098_rev_2	164
3098_for_3	3098_rev_2	151
3098_for_1	3098_rev_3	168
3098_for_2	3098_rev_3	163
3098_for_3	3098_rev_3	150

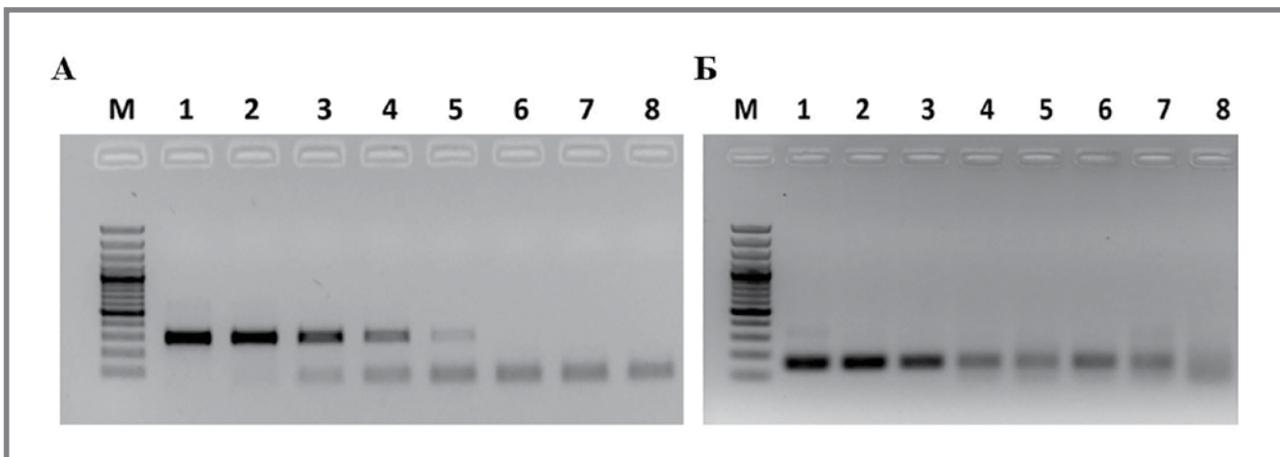
Таблица 4. Серийные разведения образцов модельной матрицы, содержащей фрагмент генома вируса гепатита В
Table 4. Serial dilutions of the model matrix samples containing a fragment of the hepatitis B virus genome

Разведение, № п/п Dilution, #	1	2	3	4	5	6	7
Количество копий ДНК на реакцию Number of DNA copies per reaction	5,85×10 ⁶	5,85×10 ⁵	5,85×10 ⁴	5850	585	59	6

Таблица 5. Сравнительная характеристика исходного и оптимизированного метода выявления единичных копий ДНК вируса гепатита В
Table 5. Comparative characteristics of the original and optimized method for detecting single copies of hepatitis B virus DNA

Метод Method	Направляющая РНК Guide RNA	Время приготовления комплекса для детекции, мин Preparation time of the detection complex, min	Реакционный буфер Reaction buffer	Способ предварительной амплификации Pre-amplification method	Время предварительной амплификации, мин Pre-amplification time, min	Время детекции (значение сигнала превышает значение «шума» в 5 и более раз), мин Detection time (signal value exceeds noise value by 5 or more times), min			Значение флуоресценции (5, 10, 15 и 30 минут анализа) Fluorescence value (5, 10, 15 and 30 minutes of analysis)		
						5 850 000 копий/реакция copies/reaction	5 850 копий/реакция copies/reaction	6 копий/реакция copies/reaction	5 850 000 копий/реакция copies/reaction	5 850 копий/реакция copies/reaction	6 копий/реакция copies/reaction
Исходный Original	РНК, полученная методом <i>in vitro</i> транскрипции <i>In vitro</i> transcribed RNA	15	10× Cas12 реакционный буфер 10× Cas12 reaction buffer	ПЦР PCR	68	3	4	15	> 3000 > 9000 > 17000 > 42000	> 1700 > 5900 > 10000 > 24000	< 100 < 100 < 1000 > 2500
Новый Optimized	Синтетический олигорибонуклеотид Synthetic oligoribonucleotide	10	10× HOLMES 1 буфер с модификациями 10× HOLMES 1 buffer with modifications [14]	RPA	30	2	2	2	> 100000 > 270000 > 400000 > 530000	> 210000 > 510000 > 680000 > 820000	> 39000 > 117000 > 206000 > 458000

Рисунок 4. Визуализация амплифицированного фрагмента генома вируса гепатита В после предварительной амплификации методом ПЦР (А) и методом RPA (Б) при помощи электрофореза в агарозном геле
Figure 4. Visualization of the amplified fragment of HBV virus genome after preliminary amplification by PCR (A) and RPA (B) using electrophoresis in agarose gel



Примечание: цифрами обозначены продукты, полученные в ходе амплификации: 1 – 5 850 000 копий модельной матрицы pGEM-T-ВГВ-1674-1900; 2 – 585 000 копий модельной матрицы pGEM-T-ВГВ-1674-1900; 3 – 58 500 копий модельной матрицы pGEM-T-ВГВ-1674-1900; 4 – 5850 копий модельной матрицы pGEM-T-ВГВ-1674-1900; 5 – 585 копий модельной матрицы pGEM-T-ВГВ-1674-1900; 6 – 59 копий модельной матрицы pGEM-T-ВГВ-1674-1900; 7 – 6 копий модельной матрицы pGEM-T-ВГВ-1674-1900; 8 – отрицательный контроль, не содержащий модельной матрицы pGEM-T-ВГВ-1674-1900; М – стандарты молекулярных масс: снизу вверх 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1500, 2000, 3000 пар нуклеотидов (GeneRuler 100 bp Plus, Thermo Fisher Scientific, США).

Note: the numbers indicate the products obtained during amplification: 1 – 5,850,000 copies of the model pGEM-T-ВГВ-1674-1900 template; 2 – 585,000 copies of the model pGEM-T-ВГВ-1674-1900 template; 3 – 58,500 copies of the model pGEM-T-ВГВ-1674-1900 template; 4 – 5,850 copies of the model pGEM-T-ВГВ-1674-1900 template; 5 – 585 copies of the model pGEM-T-ВГВ-1674-1900 template; 6 – 59 copies of the model pGEM-T-ВГВ-1674-1900 template; 7 – 6 copies of the model pGEM-T-ВГВ-1674-1900 template in the reaction; 8 – negative control not containing the model pGEM-T-ВГВ-1674-1900 template; M – molecular weight standards: from bottom to top 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1500, 2000, 3000 nucleotide pairs (GeneRuler 100 bp Plus, Thermo Fisher Scientific, USA).

Cas. Направляющую РНК, применяемую для создания рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR/Cas, получали методом *in vitro* транскрипции [15].

Для оптимизации разработанного ранее метода выявления ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/

Cas было принято решение, во-первых, модифицировать этап предварительной амплификации, заменив метод ПЦР на метод изотермической амплификации (А); во-вторых, модифицировать этап детекции, применив новый реакционный буфер

Рисунок 5. Значения нормализованного сигнала флуоресценции для исходного и оптимизированного методов выявления ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas в образцах с высокой нагрузкой ДНК
Figure 5. Normalized fluorescence signal values for the original and optimized methods for detecting HBV DNA using CRISPR/Cas systems in samples with high DNA loads

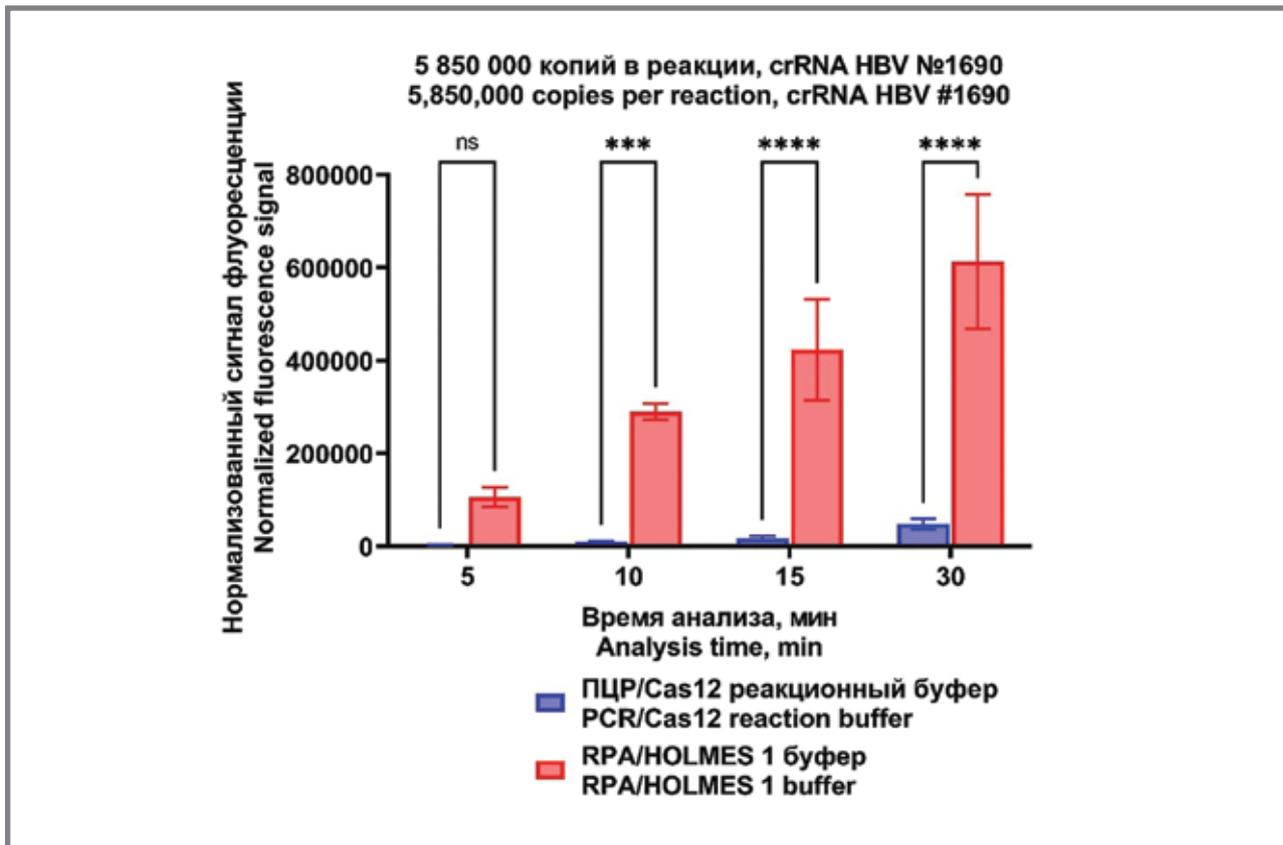


Рисунок 6. Значения соотношения «сигнал»/«шум» для исходного и оптимизированного методов выявления ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas в образцах с высокой нагрузкой ДНК
Figure 6. Signal-to-noise ratio values for the original and optimized methods for detecting HBV DNA using CRISPR/Cas systems in samples with high DNA loads

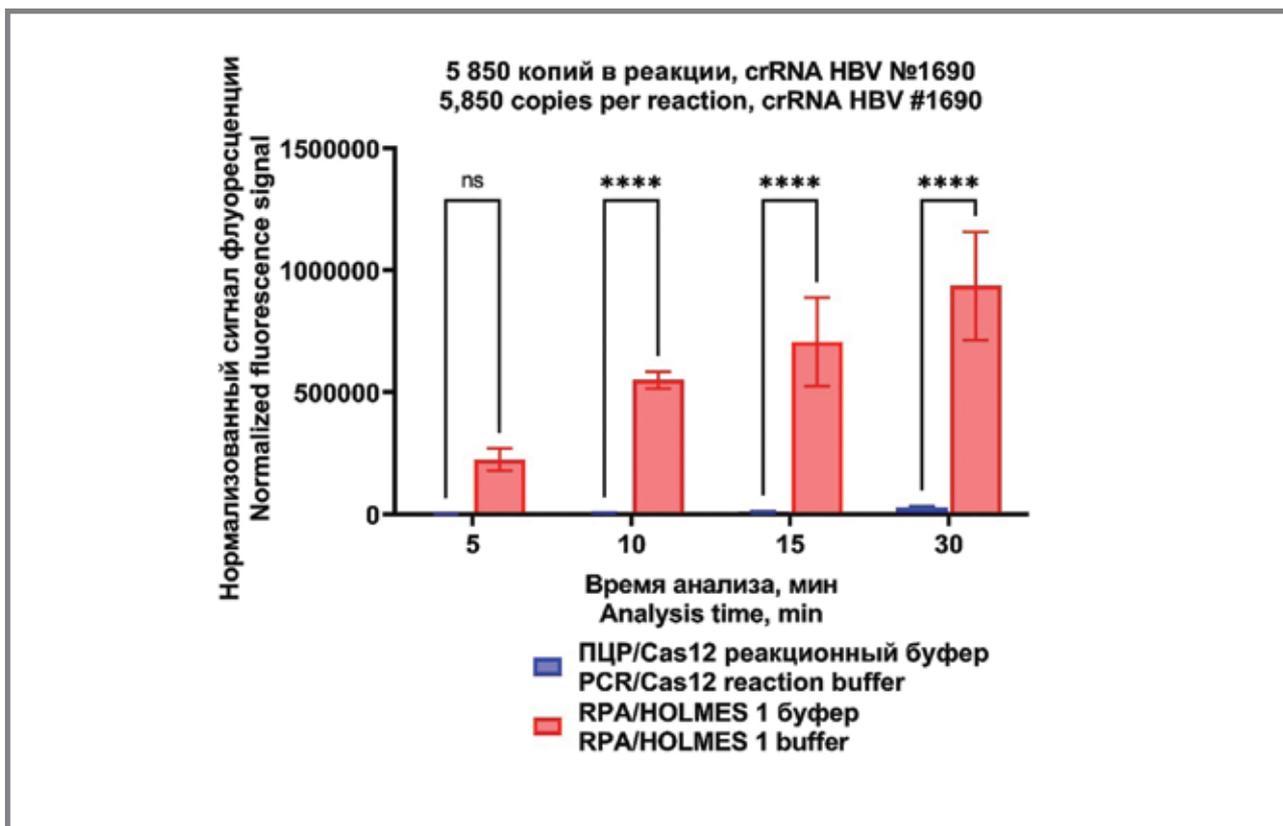


Рисунок 7. Значения нормализованного сигнала флуоресценции для исходного и оптимизированного методов выявления ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas в образцах со средней нагрузкой ДНК
Figure 7. Normalized fluorescence signal values for the original and optimized methods for detecting HBV DNA using CRISPR/Cas systems in samples with medium DNA load

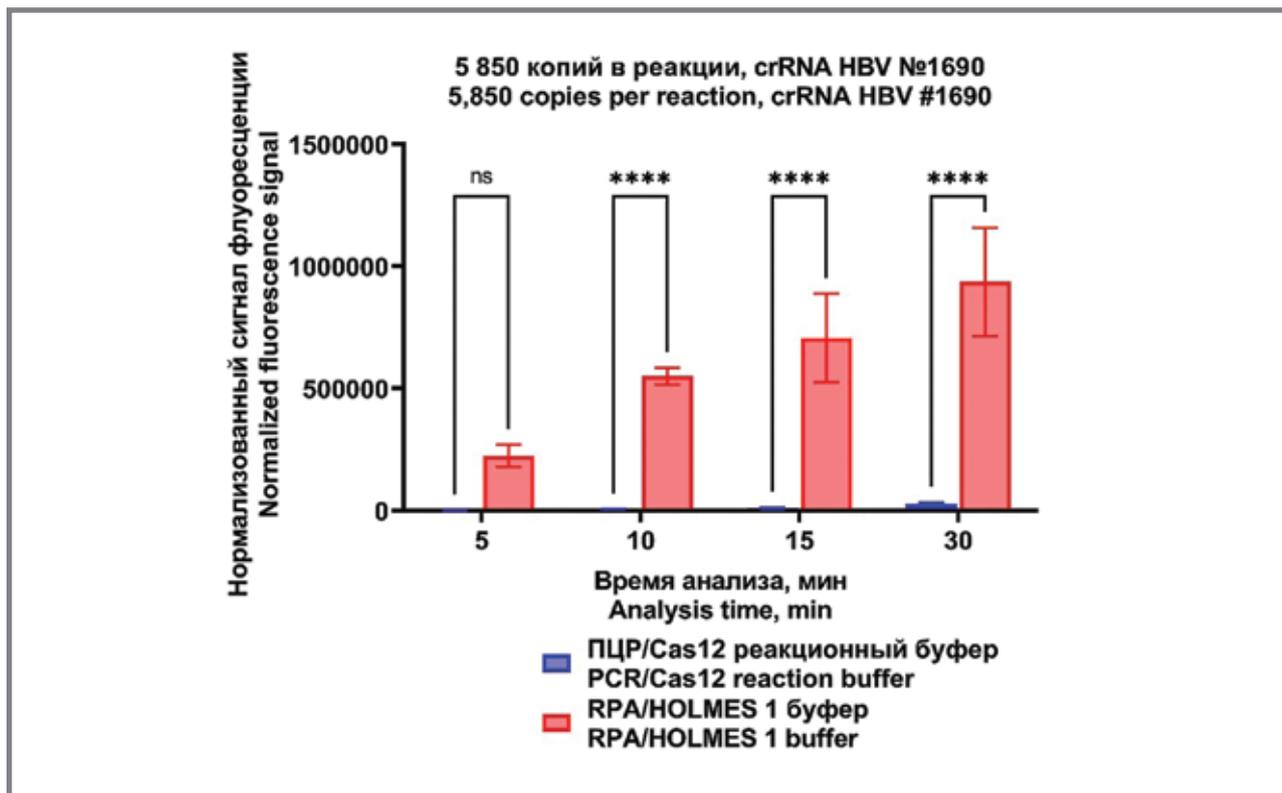


Рисунок 8. Значения соотношения «сигнал»/«шум» для исходного и оптимизированного методов выявления ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas в образцах со средней нагрузкой ДНК
Figure 8. Signal-to-noise ratio values for the original and optimized methods for detecting HBV DNA using CRISPR/Cas systems in samples with medium DNA load

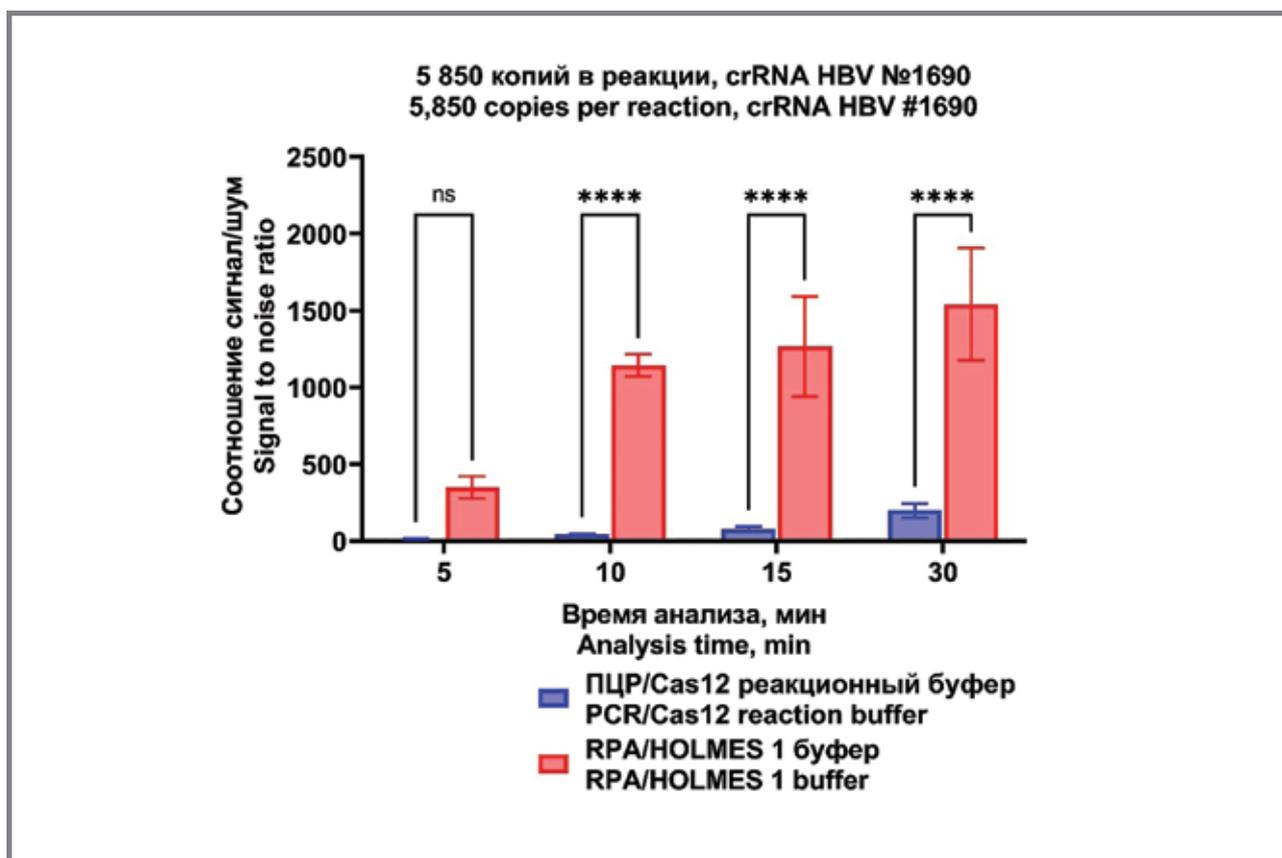


Рисунок 9. Значения нормализованного сигнала флуоресценции для исходного и оптимизированного методов выявления ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas в образцах с низкой нагрузкой ДНК
Figure 9. Normalized fluorescence signal values for the original and optimized methods for detecting HBV DNA using CRISPR/Cas systems in samples with low DNA load

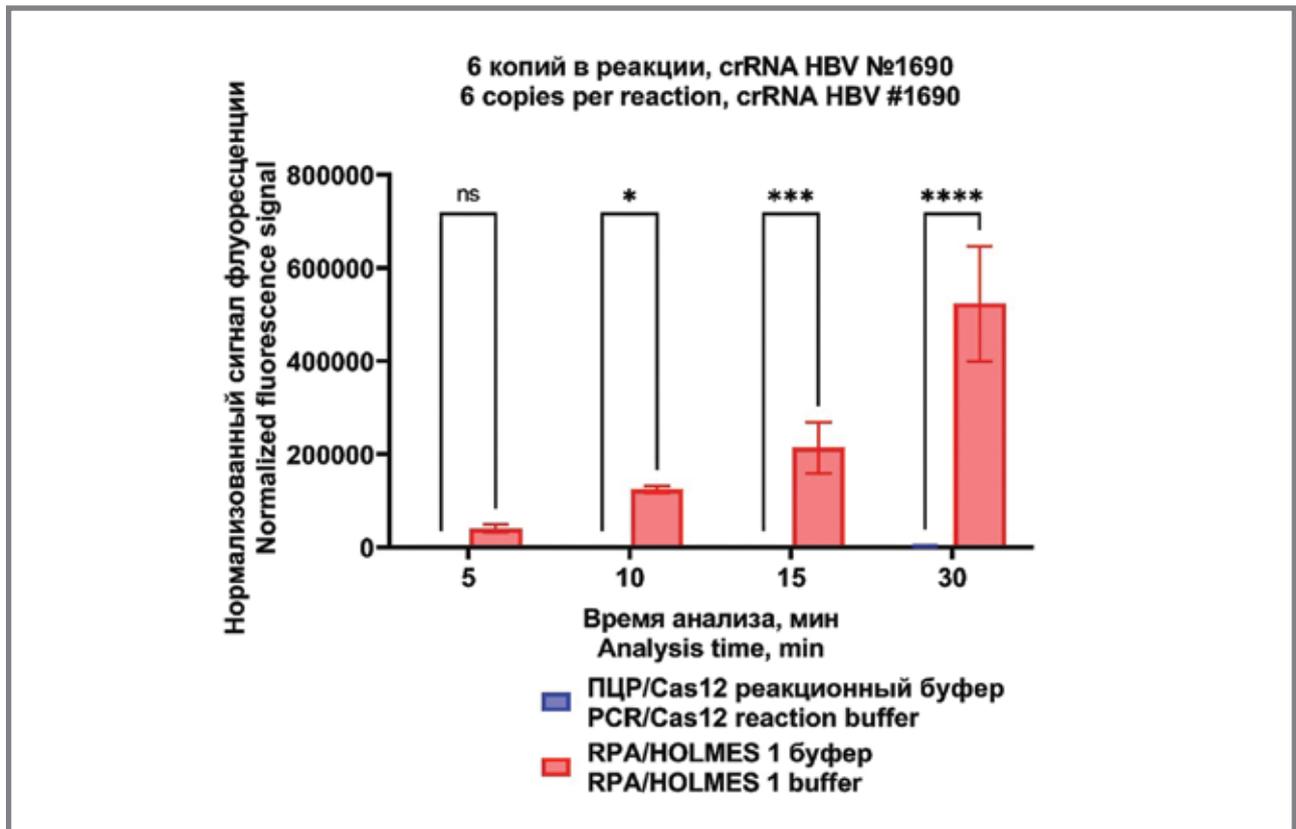
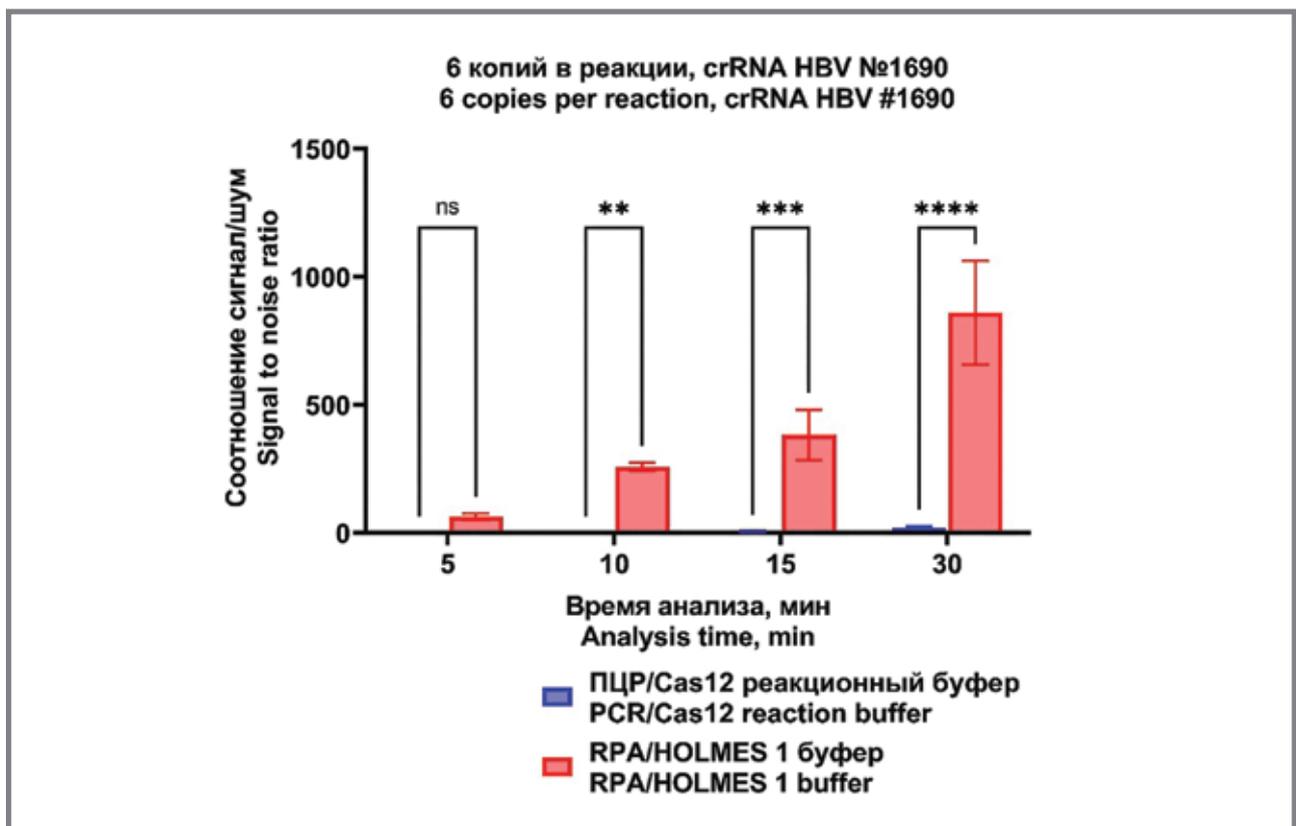


Рисунок 10. Значения соотношения «сигнал»/«шум» для исходного и оптимизированного методов выявления ДНК вируса гепатита В с помощью систем CRISPR/Cas в образцах с низкой нагрузкой ДНК
Figure 10. Signal-to-noise ratio values for the original and optimized methods for detecting HBV DNA using CRISPR/Cas systems in samples with low DNA load



(HOLMES 1). Кроме того, в качестве направляющей РНК было принято решение использовать синтетические олигорибонуклеотиды. Применение синтетических направляющих РНК упрощает и существенно (в 1,5 раза) сокращает время получения готового рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR/Cas, предназначенного для диагностических целей (табл. 5). При этом системы детекции на основе амплификации, совмещенной с CRISPR/Cas, в состав которых входят синтетические направляющие РНК, обладают чувствительностью схожей или даже большей, чем с системы, содержащие направляющие РНК, полученные классическим методом *in vitro* транскрипции (неопубликованные данные).

Применение на этапе предварительной амплификации метода RPA вместо ПЦР, позволило нам также сократить время указанного этапа более чем в 2 раза (см. табл. 5). RPA, или рекомбиназная полимеразная амплификация, относится к методам изотермической амплификации. Одним из преимуществ RPA является то, что реакция достигает экспоненциальной амплификации без необходимости предварительной обработки образца ДНК (стадия денатурации). RPA – это чувствительный и специфичный метод, амплификация проходит быстро при постоянной относительно низкой температуре (37 °C) [16]. RPA не требует наличия специализированного оборудования, благодаря чему метод может быть использован при разработке высокочувствительных и высокотехнологичных прототипов диагностических систем нового поколения на основе генетических технологий, таких как CRISPR/Cas, для совершенствования методов диагностики инфекционных заболеваний, пригодных для применения у постели больного и/или в полевых условиях.

Использование на этапе детекции буфера HOLMES 1 позволило не только сократить время анализа, но увеличить чувствительность метода (табл. 5). В результате применения модифицированного буфера увеличились значения флуоресценции и соотношения «сигнал»/«шум» при работе с образцами как с высокой, средней и особенно низкой нагрузкой ДНК.

Известно, что буфер HOLMES 1 отличается от стандартного Cas12 буфера добавлением спермидина, ПЭГ, ДТТ, Triton® X-100 и глицина [14]. Спермидин – это полиамин, который связывается с нуклеиновыми кислотами [21] и способен нейтрализовать электрический заряд ДНК. Полиамины часто играют важную роль в ферментных системах, где должны взаимодействовать удалённые сегменты ДНК [22]. Например, было показано, что спермидин улучшает точность интеграты *Escherichia coli* CRISPR Cas1–Cas2 [23].

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) является наиболее широко используемым концентрирующим агентом. Концентрирующие агенты могут защищать макромолекулы от термической денатурации, ускорять сворачивание белка и облегчать ренатурацию нуклеиновых кислот, тем самым увеличивая скорость ферментативных реакций и даже изменяя продукты реакции [24–29].

Дитиотреитол (ДТТ) – это сероорганическое соединение, которое действует как окислительно-восстановительный реагент. ДТТ обычно используется во многих буферах ферментов молекулярной биологии (включая буферы хранения белков CRISPR/Cas [30]) и для поддержания белков в активном состоянии.

Triton X-100 – это неионогенное поверхностно-активное вещество, которое, как известно, улучшает чувствительность системы Cas12, но механизм усиления активности Cas12 до сих пор неизвестен [14,31].

Глицин – это аминокислота, которая действует как осмолит и играет ключевую роль в стабилизации белка против денатурации [32].

Наличие всех вышеупомянутых компонентов значительно повышает эффективность флуоресцентного анализа на основе CRISPR/Cas и сокращает время анализа. Этот факт согласуется с результатами, опубликованными ранее [14].

При работе по оптимизации метода выявления ДНК ВГВ нам удалось сохранить чувствительность оптимизированного метода на уровне исходного (выявление единичных копий ДНК ВГВ). Чувствительность оптимизированного метода выявления ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas превышает в 1,5–23 раза чувствительность описанных ранее методов, основанных на применении CRISPR/Cas, [11–13]. Кроме того, при проведении оптимизации нам удалось сократить время, необходимое для проведения анализа. Так, время, необходимое для выявления единичных копий (6 копий в реакции) ДНК ВГВ с помощью исходного метода составляет 83 минуты, тогда как для оптимизированного – 32 минуты.

Заключение

В этом исследовании был оптимизирован метод выявления единичных копий ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas.

В оптимизированном методе этап предварительной амплификации проводится с помощью метода рекомбиназной полимеразной амплификации, что позволяет сократить время, затрачиваемое на проведение этого этапа, вдвое. За этапом предварительной амплификации следует этап обнаружения нуклеиновых кислот или детекции. Обнаружение основано на активности транс-расщепления CRISPR/Cas12a – свойстве неспецифически гидролизовать одноцепочечные ДНК (в т. ч. флуоресцентные репортерные молекулы). Для достижения поставленной цели мы оптимизировали реакционный буфер, в котором проводится детекция. Оптимизированный метод позволяет легко обнаруживать единичные копии ДНК ВГВ (6 копии) в реакции в течение 32 минут, из которых этап предварительной амплификации занимает 30 минут, а этап обнаружения – всего 2 минуты. Оптимизированный метод был успешно использован для выявления единичных копий ДНК ВГВ в экспериментах на модельной матрице.

Описанный в статье оптимизированный метод выявления единичных копий ДНК ВГВ с помощью систем CRISPR/Cas в перспективе мо-

жет быть использован для разработки новых диагностических наборов, в том числе наборов, применимых у постели больного и/или в полевых условиях, которые не только будут обладать высокой чувствительностью и специфичностью, но и не потребуют использования специализированного высокотехнологического оборудования и привлечения квалифицированного персонала. После дальнейшей усовершенствований (например, сокращения времени предварительной амплификации и т. д.) разработанный метод может быть внедрен в практику служб надзора и мони-

торинга как современный метод молекулярной эпидемиологии.

Финансирование

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках гранта в форме субсидии на создание и развитие «Центра геномных исследований мирового уровня по обеспечению биологической безопасности и технологической независимости в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий», соглашение № 075-15-2019-1666.

Литература/References

1. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):18035. doi:10.1038/nrdp.2018.35
2. Genatum B. Доступно на: Available at <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Ссылка активна на 20 ноября 2024. /Gepatit B. Who.int. Accessed November 20, 2024. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(11):827–844. doi:10.1038/s41573-019-0037-0
4. Huang DQ, Tran A, Yeh ML, et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase. *Hepatology*. 2023;78(5):1558–1568. doi:10.1097/HEP.0000000000000459
5. Guidelines on Hepatitis B and C testing. Who.int. Accessed November 20, 2024. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf;sequence=1>
6. Gu S, Tao Y, Fan C, et al. Impact of hepatitis B virus point-of-care DNA viral load testing compared with laboratory-based standard-of-care approaches on uptake of HBV viral load testing, treatment, and turnaround times: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(9):ofae483. doi:10.1093/ofid/ofae483
7. Chen JS, Ma E, Harrington LB, et al. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*. 2018;360(6387):436–439. doi:10.1126/science.aar6245
8. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*. 2017;356(6336):438–442. doi:10.1126/science.aam9321
9. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Kellner MJ, Joung J, Collins JJ, Zhang F. Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6. *Science*. 2018;360(6387):439–444. doi:10.1126/science.aag0179
10. Myhrvold C, Freije CA, Gootenberg JS, et al. Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13. *Science*. 2018;360(6387):444–448. doi:10.1126/science.aas8836
11. Zhou R, Li Y, Dong T, Tang Y, Li F. A sequence-specific plasmonic loop-mediated isothermal amplification assay with orthogonal color readouts enabled by CRISPR Cas12a. *Chem Commun (Camb)*. 2020;56(24):3536–3538. doi:10.1039/d0cc00397b
12. Ding R, Long J, Yuan M, et al. CRISPR/Cas12-based ultra-sensitive and specific point-of-care detection of HBV. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4842. doi:10.3390/ijms22094842
13. Chen X, Tan Y, Wang S, et al. A CRISPR-Cas12b-based platform for ultrasensitive, rapid, and highly specific detection of hepatitis B virus genotypes B and C in clinical application. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:743322. doi:10.3389/fbioe.2021.743322
14. Lv H, Wang J, Zhang J, et al. Definition of CRISPR Cas12a T rans-cleavage units to facilitate CRISPR diagnostics. *Front Microbiol*. 2021;12:766464. doi:10.3389/fmicb.2021.766464
15. Тюменцева А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н., Акимкин В.Г. Система CRISPR-Cas12 для выявления ДНК вируса гепатита В в ультранизких концентрациях. Патент РФ на изобретение №2782700.01.11.2022. Бюл. № 31. Доступно на: https://new.fips.ru/ofstorage/BULLETIN/IJPM/2022/11/10/INDEX_RU.HTM. Ссылка активна на 20 ноября 2024. /Тюменцева АИ, Тюменцева МА, Преловская АН, Акимкин ВГ. Система CRISPR-Cas12 dlya vy'yavleniya DNK virusa gepatita B v ul'tranizkix koncentraciyax. Patent Rus №2782700.01.11.2022. Byul. № 31. Available at: https://new.fips.ru/ofstorage/BULLETIN/IJPM/2022/11/10/INDEX_RU.HTM. Accessed: 20 Nov 2024 (In Russ).
16. Piepburg O, Williams CH, Stemple DL, Armes NA. DNA detection using recombination proteins. *PLoS Biol*. 2006;4(7):e204. doi:10.1371/journal.pbio.0040204
17. Anders C, Jinek M. In vitro enzymology of Cas9. *Methods Enzymol*. 2014;546:1–20. doi:10.1016/B978-0-12-801185-0.00001-5
18. Акимкин В.Г., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А. Система CRISPR-Cas для детекции провирусной ДНК ВИЧ. Международный патент WO2021118409A1. 17.06.2021. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/WO2021118409A1/en?q=WO2021118409A1>. Ссылка активна на 20 ноября 2024. /Akimkin VG, Tyumentsev AI, Tyumentseva MA. Crispr/cas system for detecting proviral hiv dna. World Patent WO2021118409A1. 2021 Jun 17. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2021118409A1/en?q=WO2021118409A1>. Accessed: 20 Nov 2024 (In Russ).
19. Акимкин В.Г., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А. Система CRISPR-Cas для выявления гена антибиотикоустойчивости. Международный патент WO2021211012A1. 21.10.2021. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/WO2021211012A1/en?q=WO2021211012A1>. Ссылка активна на 20 ноября 2024. /Akimkin VG, Tyumentsev AI, Tyumentseva MA. Crispr/cas system for detecting an antibiotic resistance gene. World Patent WO2021211012A1. 2021 Oct 21. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2021211012A1/en?q=WO2021211012A1>. Accessed: 20 Nov 2024. (In Russ).
20. Тюменцева А.И., Тюменцев М.А., Преловская А.Н., Акимкин В.Г. Система CRISPR-CAS14 для выявления РНК вируса Sars-cov-2 в ультранизких концентрациях. Международный патент WO2023055255A1. 06.04.2023. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/WO2023055255A1/en?q=WO2023055255A1>. Ссылка активна на 20 ноября 2024. /Tyumentsev AI, Tyumentseva MA, Prelovskaya AN, Akimkin VG. Crispr-cas14 system for detecting sars-cov-2 virus rna at ultra-low concentrations. World Patent WO2023055255A1. 2023 Apr 6. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2023055255A1/en?q=WO2023055255A1>. Accessed: 20 Nov 2024. (In Russ).
21. Cohen SS. A Guide to Polyamines. Oxford University Press; 1997.
22. Krasnov MA, Cozzarelli NR. Catenation of DNA rings by topoisomerases. Mechanism of control by spermidine. *J Biol Chem*. 1982;257(5):2687–2693. doi:10.1016/s0021-9258(18)34978-0
23. Plateau P, Moch C, Blanquet S. Spermidine strongly increases the fidelity of Escherichia coli CRISPR Cas1-Cas2 integrase. *J Biol Chem*. 2019;294(29):11311–11322. doi:10.1074/jbc.RA119.007619
24. Akabayov B, Akabayov SR, Lee SJ, Wagner G, Richardson CC. Impact of macromolecular crowding on DNA replication. *Nat Commun*. 2013;4(1):1615. doi:10.1038/ncomms2620
25. Minton AP. The influence of macromolecular crowding and macromolecular confinement on biochemical reactions in physiological media. *J Biol Chem*. 2001;276(14):10577–10580. doi:10.1074/jbc.R100005200
26. Zimmerman SB, Minton AP. Macromolecular crowding: biochemical, biophysical, and physiological consequences. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 1993;22(1):27–65. doi:10.1146/annurev.bb.22.060193.000331
27. Wang Q, Liang KC, Czauder A, Waxham MN, Cheung MS. The effect of macromolecular crowding, ionic strength and calcium binding on calmodulin dynamics. *PLoS Comput Biol*. 2011;7(7):e1002114. doi:10.1371/journal.pcbi.1002114
28. van den Berg B, Wain R, Dobson CM, Ellis RJ. Macromolecular crowding perturbs protein refolding kinetics: implications for folding inside the cell. *EMBO J*. 2000;19(15):3870–3875. doi:10.1093/emboj/19.15.3870
29. Sikorav JL, Church GM. Complementary recognition in condensed DNA: accelerated RNA renaturation. *J Mol Biol*. 1991;222(4):1085–1108. doi:10.1016/0022-2836(91)90595-w
30. Akimkin VG, Tyumentsev AI, Tyumentseva MA, Shagin DA. Method for producing a preparation of highly-purified recombinant cas nuclease. World Patent WO2020197436A1. 2020 Oct 1. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2020197436A1/en?q=WO2020197436A1>. Accessed: 20 Nov 2024. (In Russ).
31. Qiu M, Zhou XM, Liu L. Improved strategies for CRISPR-Cas12-based nucleic acids detection. *J Anal Test*. 2022;6(1):44–52. doi:10.1007/s41664-022-00212-4
32. Salehian M, Emamzadeh R, Nazari M, Olayi M. Glycine as a stabilizing osmolyte for Renilla luciferase: A kinetic and molecular dynamics analysis. *Biocatal Bioprocess*. Published online 2024:1-10. doi:10.1080/10242422.2024.2404451

Об авторах

- **Марина Алексеевна Тюменцева** – к. б. н., заведующая лабораторией геномного редактирования ОМДиЭ, ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2627), tyumentseva@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-3145-3702>.
- **Александр Игоревич Тюменцев** – к. б. н., заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии ОМДиЭ, ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора., Москва. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2627), tyumencev@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-0537-2586>.
- **Анна Николаевна Преловская** – научный сотрудник лаборатории геномного редактирования ОМДиЭ, ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора.. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2627), prelovskaya@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-2471-3844>.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46, akimkin@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Поступила: 22.10.2024. Принята к печати: 21.11.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Marina A. Tyumentseva** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Genome Editing of the OMD&E, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадzor. +7 (495) 974-96-46 (ext. 2627), tyumentseva@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-3145-3702>.
- **Aleksandr I. Tyumentsev** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology of the OMD&E Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадzor. +7 (495) 974-96-46 (ext. 2627), tyumencev@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-0537-2586>.
- **Anna N. Prelovskaya** – researcher at the Laboratory of Genome Editing of the OMD&E of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадzor. +7 (495) 974-96-46 (ext. 2627), prelovskaya@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-2471-3844>.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадzor. +7 (495) 974-96-46, akimkin@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Received: 22.10.2024. Accepted: 21.11.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-129-136>

Оценка соотношения результатов спот-тестов и тестов бляшкообразующей активности бактериофагов актуальных патогенов

И. М. Пчелин*¹, Д. В. Азаров^{1,2}, В. А. Дедик¹, Д. А. Кушниренко¹, Б. И. Асланов²,
А. Е. Гончаров^{1,2}, Д. А. Лиознов^{3,4}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Получение чистых пятен лизиса, с допущением наличия отдельных колоний вторичного роста, в спот-тестах является критерием оценки эффективности терапевтических бактериофагов. Вместе с тем известен ряд механизмов, по которым происходит фаговый лизис бактерий на газонах, не сопровождающийся репликацией вируса. **Цель.** Оценка соотношения результатов спот-тестов и тестов, основанных на выявлении негативных колоний бактериофагов. **Вывод.** Проанализированы данные из 21 статьи о 43 бактериофагах. В пределах рассмотренной выборки наблюдение чистых зон лизиса в 94% случаев соответствовало успешной репликации вируса. Для ряда бактериофагов *Escherichia coli* было выявлено большее число спот-тестов категории «++++», по сравнению с числом штаммов, поддерживающих репликацию вируса, что, в рамках оценки литической активности терапевтического бактериофага, может быть охарактеризовано как ложноположительные результаты спот-теста. В целом наблюдение чистых пятен лизиса на спот-тесте в большинстве случаев указывает на репликацию бактериофага, что позволяет рассматривать метод спот-теста как ориентировочный, но требующий последующие валидации более сложными методами, характеризующими эффективность фаговой репликации.

Ключевые слова: обзор литературы, бактериофаги, спектр литической активности, анализ вирусных бляшек, колифаги, фаготерапия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Пчелин И. М., Азаров Д. В., Дедик В. А. и др. Оценка соотношения результатов спот-тестов и тестов бляшкообразующей активности бактериофагов актуальных патогенов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(6):129-136. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-129-136>

Evaluation of the Ratio of Spot Tests and Plaque-Forming Activity Tests of Bacteriophages of Prevalent Pathogens

IM Pchelin**¹, DV Azarov^{1,2}, VA Dedik¹, DA Kushnirenko¹, BI Aslanov², AE Goncharov^{1,2}, DA Lioznov^{3,4}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia.

⁴First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. Obtaining clean lysis spots, with tolerable presence of individual colonies of secondary growth, in spot tests is a criterion for assessing the effectiveness of therapeutic bacteriophages. At the same time, a number of mechanisms are known by which phage lysis of bacteria on lawns occurs without being accompanied by virus replication. **Aim.** To assess the ratio of spot test results and tests based on the detection of negative bacteriophage colonies. **Conclusion.** Data on 43 bacteriophages extracted

* Для переписки: Пчелин Иван Михайлович, к. б. н., научный сотрудник лаборатории функциональной геномики и протеомики микроорганизмов, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, 197376, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12. +7 (812) 234-05-42, arcella.oraia@gmail.com. ©Пчелин И. М. и др.

** For correspondence: Pchelin Ivan M., Cand. Sci. (Biol.), Researcher at the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine, 12, Ac. Pavlova str., Saint Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 234-05-42, arcella.oraia@gmail.com. ©Pchelin IM, et al.

from 21 articles were analyzed. Within the studied sample, the observation of clean lysis zones in 94% of cases corresponded to successful virus replication. For a number of *Escherichia coli* bacteriophages, a greater number of spot tests of the "++++" category were detected compared to the number of strains supporting virus replication, which, within the framework of assessing the lytic activity of a therapeutic bacteriophage, can be characterized as false positive spot test results. In general, the observation of clear lysis spots on the spot test in most cases indicates bacteriophage replication, which allows us to consider the spot test method as indicative, but requiring subsequent validation by more complex methods characterizing the efficiency of phage replication.

Keywords: review, bacteriophages, host range, viral plaque assay, coliphages, phage therapy

No conflict of interest to declare.

For citation: Pchelin IM, Azarov DV, Dedik VA et al. Evaluation of the ratio of spot tests and plaque-forming activity tests of bacteriophages of prevalent pathogens. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):129-136 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-129-136>

Введение

В начале XX века фаготерапия стала исторически первым подходом к этиотропной терапии инфекционных заболеваний. В течение двух десятилетий были сформулированы основы медицинского применения фагов, включающие понимание необходимости тестирования литической активности фаговых препаратов, решение вопроса о создании в очаге инфекции достаточной рабочей концентрации препарата, а также важность учета феномена фагорезистентности [1]. Уже к середине XX столетия лечение инфекционных заболеваний бактериофагами в той или иной степени уступило место антибиотикотерапии. В меньшей степени сворачивание фагового направления медицины коснулось СССР [2,3] и в большей – стран Запада, хотя, например, во Франции использование фагов не прерывалось [4]. Причинами снижения интереса к фаготерапии, в частности, стали ее неоднозначные результаты, обусловленные недооценкой специфичности фагов и недостаточными знаниями о процессе репликации бактериофагов [5].

На рубеже XX и XXI веков человечество вступило в «постантибиотическую» эру, характеризующуюся нарастающей резистентностью бактерий ко всем существующим классам антибиотиков и снижением как числа организаций, финансирующих разработку новых антибактериальных препаратов, так и общего объема инвестиций [6,7]. По некоторым оценкам, смертность, ассоциированная с резистентностью к антимикробным препаратам, достигнет к 2050 г. уровня смертности от рака [8,9], эта проблема выходит на одно из первых мест в ряду вызовов здравоохранению. Это, а также научный и технологический прогресс в области исследования фагов послужили основой для возрождения фаготерапии с конца 1990-х годов.

Снижение наблюдаемой эффективности при переходе от тестов *in vitro* к смоделированным инфекциям, затем к реальным клиническим случаям и рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) указывает на необходимость дополнительных исследований, направленных на улучшение дизайна РКИ и повышение предсказуемости исходов терапии [5,10,11]. Одним из актуальных направлений развития доказательной фаготера-

пии является совершенствование методов тестирования литической активности. Условно можно выделить три основных стратегии тестирования фагов. Эмпирический опыт сотрудников центра Элиавы в Тбилиси (Грузия) указывает на то, что эффективный терапевтический фаг должен проявлять стабильный лизис бактериальной культуры на протяжении как минимум 24 часов, при соотношении числа вирионов к числу бактериальных клеток не более 1:1 [12]. Второй подход основан на всестороннем описании фаговой активности, включая определение бляшкообразующей активности, профиль лизиса в жидкой среде и тестирование бактерицидной активности [13]. Наконец, третий подход, включающий тестирование литической и бляшкообразующей активностей на твердых средах, иногда с определением титра активного бактериофага [14].

Считается, что одним из основных преимуществ фаготерапии является размножение активного компонента препаратов в очаге инфекции. Вместе с тем наиболее широко применяемый подход к тестированию медицинских бактериофагов основан на определении литической активности спот-тестом. Из всех методов тестирования литической активности бактериофагов прямой метод спот-теста наименее трудоемкий и времязатратный. В соответствии с методическими рекомендациями «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике», фаговый препарат может быть использован, если после его нанесения на газон бактерий наблюдается чистое пятно лизиса, с допущением до 15 колоний вторичного роста бактерий на месте капли [15]. Однако прогностическая значимость спот-теста в отношении способности активного компонента фагового препарата к репликации остается неоднозначной. В частности, явление лизиса снаружи, случаи abortивной инфекции и активность свободных литических ферментов фаголизата могут обуславливать получение ложноположительных результатов [16]. Чтобы прояснить вопрос о связи между бляшкообразующей активностью, характеризующей успешность репликации фагов, и результатами спот-тестов, в настоящей работе было проведено сравнение числа положительных тестов

бляшкообразующей активности с числом спот-тестов, показавших полный лизис бактериальных культур для конкретных бактериофагов, представителей наиболее хорошо изученных таксономических групп.

Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных NCBI PubMed и Scopus. Подробное описание методики поиска и отбора литературных данных приведено в нашем систематическом обзоре спектров литической активности бактериофагов [17]. В той же работе дается характеристика выборки бактериофагов и обосновывается выбор таксономических групп для анализа. Для целей данного обзора мы использовали описания вирулентных бактериофагов, содержащие одновременно результаты спот-тестов, дифференцированных по степени лизиса, и методов, основанных на выявлении негативных колоний вирусов, демонстрирующих реализацию литического цикла бактериофага, в частности, метод агаровых слоев по Грациа. Далее мы сгруппировали бактериофаги по таксонам и по видам бактерий. Для каждой группы сравнения было доступно не менее трех литературных источников.

Для вирусов были отобраны результаты, полученные на штаммах бактерий, относящихся в каждом случае к виду штамма-продуцента. Было подсчитано число штаммов, оказавшихся положительными в спот-тестах с максимальной степенью лизиса (чистые пятна), а также число штаммов, на которых образовывались негативные колонии вируса (событие репликации). Литературные источники, содержащие результаты спот-теста в бинарной записи, но указывающие на наблюдение чистых пятен лизиса во всех случаях, также были включены в настоящую работу. Итоговый набор данных содержал информацию о 43 бактериофагах, принадлежащих к семействам *Autographiviridae* (за исключением подсемейства *Studiervirinae*), *Drexlerviridae*, *Straboviridae* и подсемействам *Guernseyvirinae* и *Studiervirinae*. Данные, сгруппированные по таксонам фагов ($n = 29$), пересекаются с данными по бактериям-хозяевам ($n = 36$).

Соотношение результатов спот-тестов и тестов бляшкообразующей активности бактериофагов было представлено как доля случаев, в которых наблюдение чистой зоны лизиса указывало на возможность успешной репликации вируса на том же бактериальном штамме и было рассчитано как единица минус отношение числа спот-тестов категории «++++» на изолятах, не поддержавших репликацию бактериофагов ($n = 14$), к общему числу спот-тестов категории «++++» ($n = 252$).

Обсуждение

Фаговая репликация может не приводить к полному разрушению клеток, и, наоборот, лизис бактериальных клеток не гарантирует успешного размножения вируса. Это обусловлено явлениями abortивной инфекции, гибели клеток вследствие

связывания с фаговыми частицами и действия не-вирусных компонентов фаголизата. Для того, чтобы проанализировать общую распространенность этих явлений в экспериментальной практике, мы вычислили отношение числа случаев успешной реализации литического цикла бактериофага к числу случаев получения чистых пятен в спот-тестах. Частное результатов двух методов, превышающее единицу, указывает на то, что не все бактерии, поддерживающие репликацию фага, показывают в спот-тестах результаты категории «++++». Напротив, значения меньше единицы свидетельствуют об отсутствии реализации литического жизненного цикла при наличии положительного спот-теста, что может трактоваться как ложноположительный результат.

Сифовирусы *Drexlerviridae* и подовирусы *Studiervirinae* показали приблизительно равные числа положительных результатов тестов бляшкообразующей активности и чистых пятен лизиса (табл. 1). Для подовирусов *Autographiviridae* наблюдалось трехкратное преобладание числа событий репликации, причем в отдельных случаях эти бактериофаги не показали эффективности в спот-тестах. В среднем сифовирусы *Guernseyvirinae* и миовирусы *Straboviridae* размножались на бактериальных культурах несколько чаще, чем образовывали стерильные пятна. Для представителей семейства *Straboviridae* наблюдался значительный разброс значений. Так, колийные бактериофаги pH4A и vB_EcoM_JB75 показали большой процент ложноположительных результатов в спот-тесте [18,19], в то время как на штаммах, поддерживающих репликацию клебсиеллезных фагов vB_KpnM_VAC13 и vB_KpnM-VAC66, стерильные пятна за единственным исключением не наблюдались [18].

При разбиении выборки фагов по видам бактерий-продуцентов, с добавлением семи вирусов без таксономической аннотации несогласованность результатов спот-тестов и методов, основанных на выявлении негативных колоний фагов, была выражена в большей степени (табл. 2). Как и в рассмотренном выше примере, для бактериофагов *Escherichia coli* была характерна выраженная изменчивость обсуждаемой метрики. К левой границе диапазона относился колийный подовирус ECA2, к правой – колийный фаг vB_EcoM-Ro111lw. Для бактериофагов, активных в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* и *Vibrio parahaemolyticus*, было характерно относительно равномерное преобладание числа событий репликации над числом спот-тестов, выявивших максимальный лизис на уровне 1,7:1, 1,9:1 и 1,4:1 соответственно.

В целом в ходе работы для ряда вирулентных бактериофагов мы суммировали число бактериальных штаммов, поддерживающих их репликацию, и сравнили его с числом штаммов, показавших максимальную степень лизиса в спот-тестах. Общее число штаммов, поддержавших реализацию

Review

Таблица 1. Литическая активность вирулентных бактериофагов, сгруппированных по таксономическому признаку. В колонке «репликация фага» приведено число бактериальных штаммов, поддерживающих репликацию вируса. В колонке «чистые пятна» приведено число бактериальных штаммов, показавших полный лизис в спот-тесте
Table 1. Lytic activity of virulent bacteriophages grouped by taxonomic feature. The column «phage replication» shows the number of bacterial strains supporting virus replication. The column «clear spots» shows the number of bacterial strains showing complete lysis in spot tests

	Группа бактериофагов Bacteriophage group	Бактериофаг Bacteriophage	Репликация фага, n Phage replication, n	Чистые пятна, n Clear spots, n	n событий репликации / n чистых пятен n replication events / n clear spots	Источник Source
1	<i>Drexlerviridae</i> (C)	phi731	3	3	1	[21]
2	— « —	vB_SflS-ISF001	10	10	1	[22]
3	— « —	vB_SsoS-ISF002	14	14	1	[22]
4	— « —	B1	2	2	1	[23]
Всего/ Total			29	29		
1	<i>Autographiviridae*</i> (П)	vB_VpaP_AL-1	2	2	1	[24]
2	— « —	vB_VpaP_M3	2	2	1	[25]
3	— « —	vB_VpaP_C2	2	2	1	[25]
4	— « —	phi80-18	6	3	2	[26]
5	— « —	vB_VpaP_M9	2	1	2	[25]
6	— « —	vB_VpaP_M83	3	1	3	[25]
7	— « —	vB_AxyP_19-32_Axy21	6	0	Дел. 0	[27]
8	— « —	vB_AxyP_19-32_Axy09	4	0	Дел. 0	[27]
9	— « —	vB_AxyP_19-32_Axy23	4	0	Дел. 0	[27]
Всего/ Total			31	11		
1	<i>Studiervirinae</i> (П)	ECA2	1	6	0.167	[18]
2	— « —	VB_Ship_A8	7	7	1	[28]
3	— « —	vB_STy-RN5i1	7	6	1.17	[29]
4	— « —	vB_EcoP_SYGE1	16	10	1.6	[30]
Всего/Total			31	29		
1	<i>Guernseyvirinae</i> (C)	vB_EcoS-Ro145c2YLWW	2	2	1	[31]
2	— « —	SS4	24	16	1.5	[32]
3	— « —	SS1	22	14	1.57	[32]
4	— « —	T102	24	15	1.6	[33]
5	— « —	SI1	23	11	2.09	[32]
6	— « —	SF1	23	9	2.56	[32]
7	— « —	vB_SenS-Ent1	15	5	3	[34]
Всего/Total			133	72		
1	<i>Straboviridae</i> (M)	phT4A	1	6	0.167	[18]
2	— « —	vB_EcoM_JB75	1	5	0.2	[19]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

	Группа бактериофагов Bacteriophage group	Бактериофаг Bacteriophage	Репликация фага, n Phage replication, n	Чистые пятна, n Clear spots, n	n событий репликации / n чистых пятен n replication events / n clear spots	Источник Source
3	— « —	vB_EcoM_SYGD1	12	9	1.33	[30]
4	— « —	vB_KpnM_VAC13	10	1	10	[20]
5	— « —	vB_KpnM-VAC66	12	0	Дел. 0	[20]
Всего Total			36	21		

Примечание: *за исключением подсемейства *Studiervirinae*. После названия группы фагов указана их морфология: М, миовирусная, П, подовирусная, С, сифовирусная. Дел. 0 – деление на ноль.

Note: *with the exception of the subfamily *Studiervirinae*. After the name of the group of phages, their morphology is indicated: M, myovirus, П, podovirus, С, siphovirus. Дел. 0 – division by zero.

Таблица 2. Литическая активность вирулентных бактериофагов, сгруппированных по видам бактерий. В колонке «репликация фага» приведено число бактериальных штаммов, поддерживающих репликацию вируса. В колонке «чистые пятна» приведено число бактериальных штаммов, показавших полный лизис в спот-тестах
Table 2. Lytic activity of virulent bacteriophages grouped by bacterial species. The column “phage replication” shows the number of bacterial strains that support virus replication. The column “clean spots” shows the number of bacterial strains that showed complete lysis in spot tests

	Бактерия-хозяин Host bacterium	Бактериофаг Bacteriophage	Репликация фага, n Phage replication, n	Чистые пятна, n Clear spots, n	n событий репликации / n чистых пятен n replication events / n clear spots	Источник Source
1	<i>Escherichia coli</i>	ECA2	1	6	0.167	[18]
2	— « —	phT4A	1	6	0.167	[18]
3	— « —	vB_EcoM_JB75	1	5	0.2	[19]
4	— « —	vB_EcoS-Ro145c2YLWW	2	2	1	[31]
5	— « —	vB_EcoM-Ro157lw	3	3	1	[31]
6	— « —	vB_EcoM-Ro121lw	3	3	1	[31]
7	— « —	vB_EcoM_SYGMH1	12	10	1.2	[30]
8	— « —	vB_EcoM_SYGD1	12	9	1.33	[30]
9	— « —	vB_EcoP_SYGE1	16	10	1.6	[30]
10	— « —	vB_EcoM-Ro111lw	4	2	2	[31]
Всего/Total			55	56		
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	phi731	3	3	1	[21]
2	— « —	B1	2	2	1	[23]
3	— « —	vB_KpnM_VAC13	10	1	10	[20]
4	— « —	vB_KpnM-VAC66	12	0	Дел. 0	[20]
Всего/Total			27	6		
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PhL_UNISO_PA-DSM_ph0031	9	9	1	[35]
2	— « —	PhL_UNISO_PA-DSM_ph0034	4	4	1	[35]
3	— « —	BrSP1	20	19	1.05	[36]
4	— « —	vB_PaeM_V524	30	15	2	[37]

Review

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

	Бактерия-хозяин Host bacterium	Бактериофаг Bacteriophage	Репликация фага, n Phage replication, n	Чистые пятна, n Clear spots, n	n событий репликации / n чистых пятен n replication events / n clear spots	Источник Source
5	— « —	vB_PaeM_V523	24	5	4.8	[37]
Всего/Total			87	52		
1	<i>Salmonella enterica</i>	vB_STy-RN5i1	7	6	1.17	[29]
2	— « —	SS4	24	16	1.5	[32]
3	— « —	SS1	22	14	1.57	[32]
4	— « —	T102	24	15	1.6	[33]
5	— « —	SI1	23	11	2.09	[32]
6	— « —	SF1	23	9	2.56	[32]
7	— « —	vB_SenS-Ent1	15	5	3	[34]
8	— « —	vB_STy-RN29	9	1	9	[29]
Всего/Total			147	77		
1	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	vB_VpaP_AL-1	2	2	1	[24]
2	— « —	vB_VpaS_AL-2	4	4	1	[24]
3	— « —	vB_VpaP_M3	2	2	1	[25]
4	— « —	vB_VpaP_C2	2	2	1	[25]
5	— « —	vB_VpaS_CHI	3	3	1	[25]
6	— « —	vB_VpS_PG07	14	9	1.56	[38]
7	— « —	vB_VpaS_ALK	5	3	1.67	[25]
8	— « —	vB_VpaP_M9	2	1	2	[25]
9	— « —	vB_VpaP_M83	3	1	3	[25]
Всего/Total			37	27		

Примечание: – Дел. 0 – деление на ноль.
Note: Дел. 0 – division by zero.

литического цикла ($n = 404$), превышало число спот-тестов категории «++++» ($n = 252$). Таким образом, с одной стороны, не следует преувеличивать проблему ложноположительных результатов спот-тестов с неразведенными фагами [39]. С другой стороны, двумя независимыми группами исследователей было описано формирование колийными фагами чистых зон лизиса на газонах штаммов, не поддерживающих репликацию вирусов [18,19]. Кроме того, во всех известных нам клинических исследованиях с доказанной эффективностью фаготерапии тестирование литической активности бактериофагов не ограничивалось спот-тестами и включало определение титра активного бактериофага [14] или выявление бляшкообразующей активности [40,41].

Заключение

В пределах нашей выборки литературных данных, наблюдение чистых зон лизиса в 94% случаев указывало на успешную репликацию вируса. Для ряда бактериофагов *E. coli* в независимых литературных источниках описаны ложноположительные результаты спот-тестов. Таким образом, спот-тест является приемлемым методом отбора фагов – кандидатов для использования в терапевтических целях.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20022, <https://rscf.ru/project/24-15-20022/>, и за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда № 24-15-20022.

Литература

1. Покровская М. П., Каганова Л. С., Морозенко М. А., и др. Лечение ран бактериофагом. М.: Медгиз, 1941. 51 с.
2. Letarov A. V. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии. *Биохимия*. 2020;85(9):1189–1212. DOI: 10.31857/S0320972520090031
3. Gorshenin A. V. Участие микробиологов З.В. Ермолевой и Л.М. Якобсон в научной дискуссии о судьбе производства советских холерных бактериофагов в 1967 году. *Самарский научный вестник*. 2021;10(4):201–207. DOI: 10.17816/snv2021104211
4. Turner PE, Azeredo J, Buurman ET, et al. Addressing the research and development gaps in modern phage therapy. *Phage*. 2024;5(1):30–39. DOI: 10.3389/fphar.2021.699054
5. Hesse S, Adhya S. Phage therapy in the twenty-first century: facing the decline of the antibiotic era; is it finally time for the age of the phage? *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:155–174. DOI: 10.1146/annurev-micro-090817-062535
6. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res*. 2005;36(6):697–705. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.06.009
7. Kinch MS, Kraft Z, Schwartz T. Antibiotic development: lessons from the past and future opportunities. *Pharm Res*. 2024;41(5):839–848. DOI: 10.1007/s11095-024-03694-2
8. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*. 2016. 84 p.
9. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–1226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
10. Nilsson AS. Pharmacological limitations of phage therapy. *Ups J Med Sci*. 2019;124(4):218–227. DOI: 10.1080/03009734.2019.1688433
11. Valente L, Prazak J, Que YA, et al. Progress and pitfalls of bacteriophage therapy in critical care: a concise definitive review. *Crit Care Explor*. 2021;3(3):e0351. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000351
12. Pirnay JP, Verbeke G. Magistral phage preparations: is this the model for everyone? *Clin Infect Dis*. 2023;77(Suppl 5):S360–S369. DOI: 10.1093/cid/ciad481
13. Yerushalmy O, Braunstein R, Alkalay-Oren S, et al. Towards standardization of phage susceptibility testing: the Israeli phage therapy center «clinical phage microbiology»-a pipeline proposal. *Clin Infect Dis*. 2023;77(Suppl 5):S337–S351. DOI: 10.1093/cid/ciad514
14. Fedorov E, Samokhin A, Kozlova Y, et al. Short-term outcomes of phage-antibiotic combination treatment in adult patients with periprosthetic hip joint infection. *Viruses*. 2023;15(2):499. DOI: 10.3390/v15020499
15. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Пунченко О. Е., и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Методические рекомендации. Москва, 2022. 32 с.
16. Hyman P, Abedon ST. Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Adv Appl Microbiol*. 2010;70:217–48. DOI: 10.1016/S0065-2164(10)70007-1
17. Pchelina IM, Smolensky AV, Azarov DV, et al. Lytic spectra of tailed bacteriophages: a systematic review and meta-analysis. *Viruses*. 2024;16(12):1879. DOI: 10.3390/v16121879
18. Pereira C, Moreira da C, Lewicka M, et al. Characterization and in vitro evaluation of new bacteriophages for the biocontrol of *Escherichia coli*. *Virus Res*. 2017;227:171–182. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.09.019
19. Barros J, Melo LDR, Poeta P, et al. Lytic bacteriophages against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* isolates from orthopaedic implant-associated infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(3):329–337. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.007
20. Pacios O, Fernández-García L, Bleriot I, et al. Phenotypic and genomic comparison of *Klebsiella pneumoniae* lytic phages: vB_KpnM-VAC66 and vB_KpnM-VAC13. *Viruses*. 2021;14(1):6. DOI: 10.3390/v14010006
21. Pertić BZ, Kovács T, Schneider G. Characterization of a lytic bacteriophage and demonstration of its combined lytic effect with a K2 depolymerase on the hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain 52145. *Microorganisms*. 2023;11(3):669. DOI: 10.3390/microorganisms11030669
22. Shahin K, Bouzari M, Wang R, et al. Prevalence and molecular characterization of multidrug-resistant *Shigella* species of food origins and their inactivation by specific lytic bacteriophages. *Int J Food Microbiol*. 2019;305:108252. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108252
23. Pertić BZ, Cox A, Nyúl A, et al. Isolation and characterization of a novel lytic bacteriophage against the K2 capsule-expressing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain 52145, and identification of its functional depolymerase. *Microorganisms*. 2021;9(3):650. DOI: 10.3390/microorganisms9030650
24. González-Gómez JP, López-Cuevas O, Castro-Del Campo N, et al. Genomic and biological characterization of the novel phages vB_VpaP_AL-1 and vB_VpaS_AL-2 infecting *Vibrio parahaemolyticus* associated with acute hepatopancreatic necrosis disease (AHPND). *Virus Res*. 2022;312:198719. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198719
25. Orozco-Ochoa AK, González-Gómez JP, Castro-Del Campo N, et al. Characterization and genome analysis of six novel *Vibrio parahaemolyticus* phages associated with acute hepatopancreatic necrosis disease (AHPND). *Virus Res*. 2023;323:198973. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198973
26. Filik K, Szermer-Oleárník B, Wernecki M, et al. The podovirus 80-18 targets the pathogenic American biotype 1B strains of *Yersinia enterocolitica*. *Front Microbiol*. 2020;11:1356. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01356
27. Essoh C, Vernadet JP, Vergnaud G, et al. Characterization of sixteen *Achromobacter xylosoxidans* phages from Abidjan, Côte d'Ivoire, isolated on a single clinical strain. *Arch Virol*. 2020;165(3):725–730. DOI: 10.1007/s00705-019-04511-7
28. Xu J, Zhang R, Yu X, et al. Molecular characteristics of novel phage vB_Ship-A7 infecting multidrug-resistant *Shigella flexneri* and *Escherichia coli*, and its bactericidal effect in vitro and in vivo. *Front Microbiol*. 2021;12:698962. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698962
29. Imklin N, Nasanit R. Characterization of *Salmonella* bacteriophages and their potential use in dishwashing materials. *J Appl Microbiol*. 2020;129(2):266–277. DOI: 10.1111/jam.14617
30. Guo M, Gao Y, Xue Y, et al. Bacteriophage cocktails protect dairy cows against mastitis caused by drug resistant *Escherichia coli* infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:690377. DOI: 10.3389/fcimb.2021.690377
31. Liao YT, Sun X, Quintela IA, et al. Discovery of shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC)-specific bacteriophages from non-fecal composts using genomic characterization. *Front Microbiol*. 2019;10:627. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00627
32. Fong K, LaBossiere B, Switt AIM, et al. Characterization of four novel bacteriophages isolated from British Columbia for control of non-typhoidal *Salmonella* in vitro and on sprouting alfalfa seeds. *Front Microbiol*. 2017;8:2193. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02193
33. Ding Y, Huang C, Zhu W, et al. Characterization of a novel *Jerseyville* phage T102 and its inhibition effect on biofilms of multidrug-resistant *Salmonella*. *Virus Res*. 2023;326:199054. DOI: 10.1016/j.virusres.2023.199054
34. Turner D, Hezwani M, Nelson S, et al. Characterization of the *Salmonella* bacteriophage vB_SenS-Ent1. *J Gen Virol*. 2012;93(Pt 9):2046–2056. DOI: 10.1099/vir.0.043331-0
35. Harada LK, Silva EC, Rossi FP, et al. Characterization and in vitro testing of newly isolated lytic bacteriophages for the biocontrol of *Pseudomonas aeruginosa*. *Future Microbiol*. 2022;11:11–141. DOI: 10.2217/fmb-2021-0027
36. de Melo ACC, da Mata Gomes A, Melo FL, et al. Characterization of a bacteriophage with broad host range against strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from domestic animals. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):134. DOI: 10.1186/s12866-019-1481-z
37. Kauppinen A, Siponen S, Pitkanen T, et al. Phage biocontrol of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Viruses*. 2021;13(5):928. DOI: 10.3390/v13050928
38. Ding T, Sun H, Pan Q, et al. Isolation and characterization of *Vibrio parahaemolyticus* bacteriophage vB_VpaS_PG07. *Virus Res*. 2020;286:198080. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198080
39. Abedon ST. Information Phage Therapy Research Should Report. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(2):43. DOI: 10.3390/ph10020043
40. Ooi ML, Drilling AJ, Morales S, et al. Safety and tolerability of bacteriophage therapy for chronic rhinosinusitis due to *Staphylococcus aureus*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(8):723–729. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.1191
41. Wright A, Hawkins CH, Anggård EE, et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(4):349–57. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x

References

1. Pokrovskaya MP, Kaganova LS, Morozenko MA, et al. Bacteriophage treatment of wounds. Moscow: State publishing house of medical literature «Medgiz»: 1941. 51 p. (in Russ.)
2. Letarov AV. History of early bacteriophage research and emergence of key concepts in virology. *Biochemistry*. 2020;85(9):1093–1112 (in Russ.) DOI: 10.31857/S0320972520090031
3. Gorshenin A.V. Participation of microbiologists Z.V. Ermolyeva and L.M. Yakobson in a scientific discussion about the fate of the production of Soviet cholera bacteriophages in 1967. *Samara Journal of Science*. 2021;10(4):201–207 (in Russ.) DOI: 10.17816/snv2021104211
4. Turner PE, Azeredo J, Buurman ET, et al. Addressing the research and development gaps in modern phage therapy. *Phage*. 2024;5(1):30–39. DOI: 10.3389/fphar.2021.699054
5. Hesse S, Adhya S. Phage therapy in the twenty-first century: facing the decline of the antibiotic era; is it finally time for the age of the phage? *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:155–174. DOI: 10.1146/annurev-micro-090817-062535
6. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res*. 2005;36(6):697–705. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.06.009
7. Kinch MS, Kraft Z, Schwartz T. Antibiotic development: lessons from the past and future opportunities. *Pharm Res*. 2024;41(5):839–848. DOI: 10.1007/s11095-024-03694-2
8. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*. 2016. 84 p.
9. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–1226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
10. Nilsson AS. Pharmacological limitations of phage therapy. *Ups J Med Sci*. 2019;124(4):218–227. DOI: 10.1080/03009734.2019.1688433
11. Valente L, Prazak J, Que YA, et al. Progress and pitfalls of bacteriophage therapy in critical care: a concise definitive review. *Crit Care Explor*. 2021;3(3):e0351. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000351
12. Pirnay JP, Verbeke G. Magistral phage preparations: is this the model for everyone? *Clin Infect Dis*. 2023;77(Suppl 5):S360–S369. DOI: 10.1093/cid/ciad481
13. Yerushalmy O, Braunstein R, Alkalay-Oren S, et al. Towards standardization of phage susceptibility testing: the Israeli phage therapy center «clinical phage microbiology»-a pipeline proposal. *Clin Infect Dis*. 2023;77(Suppl 5):S337–S351. DOI: 10.1093/cid/ciad514
14. Fedorov E, Samokhin A, Kozlova Y, et al. Short-term outcomes of phage-antibiotic combination treatment in adult patients with periprosthetic hip joint infection. *Viruses*. 2023;15(2):499. DOI: 10.3390/v15020499
15. Асланов БИ, Зуева ЛП, Пунченко ОЕ, et al. Rational use of bacteriophages in therapeutic and antiepidemic practice. *Methodological guidelines*. Moscow, 2022 (in Russ.)
16. Hyman P, Abedon ST. Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Adv Appl Microbiol*. 2010;70:217–48. DOI: 10.1016/S0065-2164(10)70007-1
17. Pchelina IM, Smolensky AV, Azarov DV, et al. Lytic spectra of tailed bacteriophages: a systematic review and meta-analysis. *Viruses*. 2024;16(12):1879. DOI: 10.3390/v16121879
18. Pereira C, Moreira da C, Lewicka M, et al. Characterization and in vitro evaluation of new bacteriophages for the biocontrol of *Escherichia coli*. *Virus Res*. 2017;227:171–182. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.09.019

19. Barros J, Melo LDR, Poeta P, et al. Lytic bacteriophages against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* isolates from orthopaedic implant-associated infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(3):329–337. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.007
20. Pacios O, Fernández-García L, Bleriot I, et al. Phenotypic and genomic comparison of *Klebsiella pneumoniae* lytic phages: vB_KpnM-VAC66 and vB_KpnM-VAC13. *Viruses*. 2021;14(1):6. DOI: 10.3390/v14010006
21. Pertics BZ, Kovács T, Schneider G. Characterization of a lytic bacteriophage and demonstration of its combined lytic effect with a K2 depolymerase on the hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain 52145. *Microorganisms*. 2023;11(3):669. DOI: 10.3390/microorganisms11030669
22. Shahin K, Bouzari M, Wang R, et al. Prevalence and molecular characterization of multidrug-resistant *Shigella* species of food origins and their inactivation by specific lytic bacteriophages. *Int J Food Microbiol*. 2019;305:108252. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108252
23. Pertics BZ, Cox A, Nyúl A, et al. Isolation and characterization of a novel lytic bacteriophage against the K2 capsule-expressing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain 52145, and identification of its functional depolymerase. *Microorganisms*. 2021;9(3):650. DOI: 10.3390/microorganisms9030650
24. González-Gómez JP, López-Cuevas O, Castro-Del Campo N, et al. Genomic and biological characterization of the novel phages vB_VpaP_AL-1 and vB_VpaS_AL-2 infecting *Vibrio parahaemolyticus* associated with acute hepatopancreatic necrosis disease (AHPND). *Virus Res*. 2022;312:198719. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198719
25. Orozco-Ochoa AK, González-Gómez JP, Castro-Del Campo N, et al. Characterization and genome analysis of six novel *Vibrio parahaemolyticus* phages associated with acute hepatopancreatic necrosis disease (AHPND). *Virus Res*. 2023;323:198973. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198973
26. Filik K, Szemer-Olearnik B, Wernecki M, et al. The podovirus 80-18 targets the pathogenic American biotype 1B strains of *Yersinia enterocolitica*. *Front Microbiol*. 2020;11:1356. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01356
27. Essoh C, Vernadet JP, Vergnaud G, et al. Characterization of sixteen *Achromobacter xylosoxidans* phages from Abidjan, Côte d'Ivoire, isolated on a single clinical strain. *Arch Virol*. 2020;165(3):725–730. DOI: 10.1007/s00705-019-04511-7
28. Xu J, Zhang R, Yu X, et al. Molecular characteristics of novel phage vB_Ship-A7 infecting multidrug-resistant *Shigella flexneri* and *Escherichia coli*, and its bactericidal effect in vitro and in vivo. *Front Microbiol*. 2021;12:698962. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698962
29. Imklin N, Nasanit R. Characterization of *Salmonella* bacteriophages and their potential use in dishwashing materials. *J Appl Microbiol*. 2020;129(2):266–277. DOI: 10.1111/jam.14617
30. Guo M, Gao Y, Xue Y, et al. Bacteriophage cocktails protect dairy cows against mastitis caused by drug resistant *Escherichia coli* infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:690377. DOI: 10.3389/fcimb.2021.690377
31. Liao YT, Sun X, Quintela IA, et al. Discovery of shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC)-specific bacteriophages from non-fecal composts using genomic characterization. *Front Microbiol*. 2019;10:627. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00627
32. Fong K, LaBossiere B, Switt AIM, et al. Characterization of four novel bacteriophages isolated from British Columbia for control of non-typhoidal *Salmonella* in vitro and on sprouting alfalfa seeds. *Front Microbiol*. 2017;8:2193. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02193
33. Ding Y, Huang C, Zhu W, et al. Characterization of a novel Jerseyvirus phage T102 and its inhibition effect on biofilms of multidrug-resistant *Salmonella*. *Virus Res*. 2023;326:199054. DOI: 10.1016/j.virusres.2023.199054
34. Turner D, Hezwan M, Nelson S, et al. Characterization of the *Salmonella* bacteriophage vB_Sens-Ent 1. *J Gen Virol*. 2012;93(Pt 9):2046–2056. DOI: 10.1099/vir.0.043331-0
35. Harada LK, Silva EC, Rossi FP, et al. Characterization and in vitro testing of newly isolated lytic bacteriophages for the biocontrol of *Pseudomonas aeruginosa*. *Future Microbiol*. 2022;11:11–141. DOI: 10.2217/fmb-2021-0027
36. de Melo ACC, da Mata Gomes A, Melo FL, et al. Characterization of a bacteriophage with broad host range against strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from domestic animals. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):134. DOI: 10.1186/s12866-019-1481-z
37. Kauppinen A, Siponen S, Pitkänen T, et al. Phage biocontrol of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Viruses*. 2021;13(5):928. DOI: 10.3390/v13050928
38. Ding T, Sun H, Pan Q, et al. Isolation and characterization of *Vibrio parahaemolyticus* bacteriophage vB_VpaS_PG07. *Virus Res*. 2020;286:198080. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198080
39. Abedon ST. Information Phage Therapy Research Should Report. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(2):43. DOI: 10.3390/ph10020043
40. Ooi ML, Drilling AJ, Morales S, et al. Safety and tolerability of bacteriophage therapy for chronic rhinosinusitis due to *Staphylococcus aureus*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(8):723–729. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.1191
41. Wright A, Hawkins CH, Anggård EE, et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(4):349–357. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x

Об авторах

- **Иван Михайлович Пчелин** – к. б. н., научный сотрудник лаборатории функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0003-3062-3316.
- **Даниил Валерьевич Азаров** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0003-2483-5144.
- **Варвара Андреевна Дедик** – студентка ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия.
- **Дарья Александровна Кушниренко** – лаборант-исследователь лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург. ORCID ID: 0009-0006-2960-1397.
- **Батырбек Исмаелович Асланов** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0002-6890-8096.
- **Артемий Евгеньевич Гончаров** – д. м. н., заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0002-5206-6656.
- **Дмитрий Анатольевич Лиознов** – д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0003-3643-7354.

Поступила: 12.11.204. Принята к печати: 28.11.204.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Ivan M. Pchelin** – Cand. Sci. (Biol.), Researcher at the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3062-3316.
- **Daniil V. Azarov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Teaching Assistant at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2483-5144.
- **Varvara A. Dedik** – student, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.
- **Daria A. Kushnirenko** – Laboratory Assistant at the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, World-Class Research Center “Center for Personalized Medicine”, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0006-2960-1397.
- **Batyrbek I. Aslanov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6890-8096.
- **Artemy E. Goncharov** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5206-6656.
- **Dmitry A. Lioznov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia; Head of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3643-7354.

Received: 12.11.204. Accepted: 28.11.204.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-137-146>

Пептидные и м-РНК вакцины: особенности иммуногенности и иммунопротективности

Т. Ф. Степанова¹, О. Е. Троценко², И. В. Бакштановская¹,
Е. А. Базыкина*², К. Б. Степанова¹

¹ФБУН «Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора,
г. Тюмень

²ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора,
г. Хабаровск

Резюме

Актуальность. Современные вызовы здравоохранению заключаются в риске формирования пандемических вариантов возбудителей и требуют переосмысления классических подходов к профилактике инфекционных заболеваний, в частности, внедрения эффективных, безопасных, универсальных и быстрых методов производства вакцинных препаратов. **Цель.** Провести анализ научной литературы об особенностях м-РНК и пептидных вакцинных препаратов. Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и e-library. **Выводы.** Оба варианта платформ для разработки вакцинных препаратов, помимо очевидных преимуществ, имеют и недостатки. Для м-РНК вакцин наиболее существенными ограничениями являются ее нестабильность и необходимость хранения и транспортировки при температуре не выше минус 80 °С, что существенно снижает их доступность странам с ограниченными экономическими возможностями. Несмотря на это, в период пандемии COVID-19 именно м-РНК стала платформой для создания западными странами (США и Германия) вакцин против SARS-CoV-2. Наиболее активно развивающиеся направления в разработке м-РНК вакцин против инфекционных заболеваний, кроме COVID-19 стали: вакцины против гриппа, респираторно-синциального вируса, бешенства, малярии, ВИЧ, вируса Эбола, вируса Зика и цитомегаловируса. Пептидные вакцины, несмотря на удобство транспортировки, нуждаются в усилении иммуногенности различными адъювантами, а также довольно затруднительны в производстве из-за сложности формирования четвертичной структуры белковых эпитопов антигена возбудителя. До настоящего времени первую и вторую стадию клинических испытаний прошли зарубежные пептидные вакцины против следующих возбудителей: гриппа, ВИЧ-инфекции, гепатита С, туберкулеза, малярии, лейшманиоза. Как мРНК, так и пептидные вакцины в организме человека подвергаются быстрому разрушению, что побуждает разработчиков осваивать новые молекулярные методы доставки матрицы вакцины в клетки-мишени.

Ключевые слова: м-РНК вакцины, пептидные вакцины, разработка, испытания, иммуногенность, иммунопротективность, обзор

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Степанова Т. Ф., Троценко О. Е., Бакштановская И. В. и др. Пептидные и м-РНК вакцины: особенности иммуногенности и иммунопротективности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):137-146. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-137-146>

Peptide and m-RNA Vaccines: Peculiarities of Immunogenicity and Protective Effect

TF Stepanova¹, OE Trotsenko², IV Bakshtankvskaya¹, EA Bazykina**², KB Stepanova¹

¹Tumen scientific research institute of regional infectious pathology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing, Tumen, Russia

²Khabarovsk scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing, Khabarovsk, Russia

Abstract

Relevance. Pandemic pathogen variants formation is a pressing issue of modern healthcare system thus classic approaches of preventive measures against infectious diseases require revision including implementation of effective, safe, universal and rapid methods of vaccine production. **Aim.** To conduct analysis of scientific literature concerning peculiarities of m-RNA and peptide vaccines. Search of publications was carried out in PubMed, Google Scholar and e-library databases. **Conclusions.** In addition to obvious advantages both vaccine platforms have disadvantages. m-RNA vaccines are thermally unstable and need to be stored and

* Для переписки: Базыкина Елена Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД, ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко 2. +7 (4212) 46-18-55, alyonaf@yandex.ru. Степанова Т. Ф. и др.

** For correspondence: Bazykina Elena A., junior research associate of laboratory of viral hepatitis and AIDS epidemiology and prevention, FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal ospotrebnadzor, 2, Shevchenko str., Khabarovsk, 680000, Russia. +7 (4212) 46-18-55, alyonaf@yandex.ru. ©Stepanova TF, et al.

transported at temperature not exceeding minus 80 °C which significantly reduces their availability in countries with low income. *m*-RNA vaccine platform was chosen to manufacture vaccines against SARS-CoV-2 in Western countries (USA and Germany) during the COVID-19 pandemic despite the mentioned disadvantage. Most perspective *m*RNA vaccine prototypes vaccine were designed to combat influenza, respiratory syncytial virus, rabies, malaria, HIV, Ebola virus, Zika virus and cytomegalovirus. Peptide vaccines are undemanding to external factors such as temperature of storage and transportation. On the other hand, they need to be more immunogenic which is achieved by adding various adjuvants. They are also challenging to manufacture due complexity of quaternary structure of protein epitopes of antigens. To date, foreign peptide vaccines against influenza, HIV infection, hepatitis C, tuberculosis, malaria, and leishmaniasis have passed the first and second stages of clinical trials. Both *m*RNA and peptide vaccines undergo rapid degradation in human body, which prompts scientists to develop new molecular methods for delivering the vaccine matrix to target cells.

Keywords: *m*-RNA vaccines, peptide vaccines, development, tests, immunogenicity, protective effect, narrative review
No conflict of interest to declare.

For citation: Stepanova TF, Trotsenko OE, Bakshtankvskaya IV et al. Peptide and *m*-RNA vaccines: peculiarities of immunogenicity and protective effect. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):137-146 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-6-137-146>

Введение

Быстрый рост пострадавших во время вспышек инфекционных заболеваний выявил острую необходимость использования новых подходов в борьбе с ними и ускоренной разработки и внедрения вакцин против неизвестных ранее патогенов. Реальность спонтанного возникновения пандемий и вспышек потрясла мир в начале XXI века: тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, 2002), грипп А(H1N1)/2009, ближневосточный респираторный синдром (БВРС, MERS, 2012), лихорадка Эбола (2013–2016 гг.), COVID-19, а также резкий рост заражения населения вирусами Денге, Чикунгунья и Зика. В результате указанных событий исследователями начата ускоренная разработка вакцин, но большинство из них еще находится в стадии клинических испытаний [1].

Стало очевидным, что в условиях эпидемических вспышек, возникающих в последнее время на фоне динамичного распространения патогенов среди населения, классические подходы к разработке иммунобиологических препаратов уже не всегда способны отвечать запросам. Так, живые аттенуированные вакцины несут риск реверсии, что опасно для работы с высокопатогенными инфекционными, в том числе неохарактеризованными, агентами. Сложность культивирования патогенов в условиях *in vitro* в связи с требованиями высокого уровня биобезопасности в специализированных лабораториях также ограничивает возможность их создания. Кроме того, более простые в разработке инактивированные вакцины могут не привести к формированию протективного иммунного ответа, как это произошло в случае с лихорадкой Эбола. Таким образом, при конструировании вакцин возникла необходимость в новых и универсальных подходах, не зависящих от культивирования всего патогена, а главными критериями при выборе платформы для синтеза современных иммунобиологических препаратов стали иммуногенность и иммунопротективность вакцин при условии быстроты и экономичности производства [1,2].

Многообещающими кандидатами, отвечающими перечисленным запросам, являются мРНК и пептидные вакцины. Анализ современных научных публикаций показал преимущества этих вакцинных препаратов, заключающиеся в высокой скорости их разработки, в возможности реализации крупносерийного производства, в удобстве создания препаратов, включающих несколько антигенных детерминант разных геновариантов патогена, в способности активизировать как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Немаловажным преимуществом является и возможность производить разные вакцины на оборудовании в рамках одного производственного процесса, а также использование технологий, исключающих накопление возбудителя [1,3–6].

Оценка иммуногенности и иммунопротективности вакцин

Основным из главных свойств вакцины является создание активного поствакцинального иммунитета, который по своему характеру и конечному эффекту соответствует постинфекционному, иногда отличаясь от него лишь количественно [7].

С точки зрения молекулярной и клеточной иммунологии вакцина должна удовлетворять следующим требованиям:

- активировать вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса), участвующие в процессинге и презентации антигена;
- содержать эпитопы для Т- и В-клеток, обеспечивающие необходимое соотношение гуморального и клеточного иммунитета;
- легко подвергаться процессированию, т.е. ее эпитопы должны обладать способностью взаимодействовать с антигенами гистосовместимости класса I и/или класса II;
- индуцировать образование регуляторных клеток (Т-хелперов), эффекторных клеток (киллеров, Т-эффекторов, антителообразующих клеток) и клеток иммунологической памяти.

Иммуногенность (способность вызывать Т- или В-клеточный антиген-специфический иммунный ответ) в доклинических испытаниях вакцины проверяют на лабораторных животных и выражают в дозах антигена, защищающих 50% иммунизированных животных, зараженных определенным числом инфицирующих доз патогенного микроба или токсина. Иммуногенность прямо пропорционально влияет на итоговую протективность вакцинного антигена, то есть способность обеспечить защиту животных от летальных доз инфекционного агента после вакцинации. Протективность определяется коэффициентом защиты – отношением числа заболеваний среди непривитых к числу заболевших среди привитых. Способность вакцины индуцировать защитный иммунитет является критерием ее эффективности [8]. Степень иммуногенности зависит от молекулярных особенностей вакцины, ее фармакокинетики в организме (дозы, кратности и интервала между прививками), реактивности макроорганизма (от соответствия антигена генетическим и фенотипическим особенностям организма).

Общие данные о мРНК-вакцинах

Вакцины, использующие для формирования иммунного ответа матричную РНК (мРНК), представляют собой новый класс вакцин, которые продемонстрировали высокую эффективность в доклинических и клинических исследованиях против различных инфекционных заболеваний, особенно во время пандемии COVID-19 [9,10].

мРНК, введенная в качестве вакцины, транслируется в клетках в специфический белок, стимулирующий иммунный ответ, и обладает значительными преимуществами, по сравнению с обычными методами, с точки зрения безопасности (живой вирус и адъювант не требуются), эффективности (экспрессия антигена *in situ* и имитация истинной инфекции, вызывающая, таким образом, как В-, так и Т-клеточный ответ) и высокой специфичности [11], а также относительной дешевизны и высокой скорости разработки и производства, в сравнении с другими вариантами вакцин. Эта технология чрезвычайно универсальна из-за простоты манипулирования антигенами и поддерживает доставку любого выбранного антигена. На ее основе возможна разработка различных вакцин с помощью унифицированных методов производства, очистки и проверки [9,12,13].

Вакцины на основе мРНК индуцируют врожденный иммунитет и приводят к генерации мощного специфического ответа, как гуморального, с высокими титрами долгоживущих антител, так и клеточного. Преимуществом мРНК вакцин считают также возможность хранения материала для изготовления вакцины в течение многих десятилетий для быстрого развертывания их производства и дальнейшей транспортировки [14].

Основными проблемами мРНК вакцин, ограничивающими их применение, являются нестабиль-

ность незащищенной РНК в физиологических условиях, а также необходимость создания мРНК, которая бы быстро расщеплялась внеклеточными РНКазами для снижения побочных реакций после вакцинации, но не разрушалась до момента формирования достаточного иммунного ответа. Для стабилизации (защиты от деградации) мРНК, облегчения ее захвата клетками было разработано множество реагентов (протамин, полисахаридные частицы, катионная наноземulsion, катионный полимер, катионные липидные наночастицы, катионные липиды, объединенные с наночастицей холестерина, микс катионных липидов, холестерина и полиэтиленгликолевых наночастиц) для трансфекции, то есть процесса введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом, как *in vitro*, так и *in vivo*, которые [15–17].

Системы доставки вакцины в клетку могут функционировать как антиген-ассоциированные носители с регулируемым высвобождением, а также как рекрутеры иммунных клеток благодаря продуцированию провоспалительной реакции в месте инъекции, способствуя антиген-специфическому поглощению [18–20].

Одними из наиболее эффективных носителей мРНК признаны липидные наночастицы нового поколения, которые обеспечивают пролонгированную экспрессию антигена *in vivo*, способствуя формированию сильных гуморальных и клеточных иммунных реакций [18–20]. Текущие исследования направлены на повышение стабильности мРНК-вакцин и достижение различных уровней иммуногенности и экспрессии антигена, в том числе путем включения иммуoadъювантов, при этом крайне важно сбалансировать результирующие адъювантные эффекты и трансляционную активность для достижения оптимальных иммунных ответов [21,22].

Другим ограничением мРНК-вакцин является распознавание РНК врожденной иммунной системой с активацией интерферона I типа, способного вызвать остановку трансляции и быструю деградацию мРНК. Для повышения стабильности, эффективности трансляции и иммунного профиля мРНК разработано несколько методов, таких как оптимизация кодонов, модификация нуклеотидов и выбор эффективных процессов очистки [23].

Последним серьезным ограничением широкого применения мРНК-вакцин является необходимость их хранения при чрезвычайно низких температурах (-80 °C), в том числе во время транспортировки, что делает их логистически непрактичными, особенно для стран с низким уровнем дохода [9,10].

Существующие и разрабатываемые вакцины на базе мРНК, оценка их иммуногенности и иммунопротективности

Прогресс в технологиях разработки мРНК вакцин начался задолго до борьбы с пандемией COVID-19. Например, платформа м-РНК вакцин активно использовалась в разработке вакцин против

гриппа. Следует отметить, что в связи с высокой частотой мутаций вирусов гриппа состав вакцины необходимо постоянно адаптировать к последним циркулирующим штаммам, что оказалось сложно контролировать из-за длительного времени производства обычных вакцин. Однако выяснено, что использование технологии мРНК может способствовать либо улучшению дизайна антигена, либо разработке универсальной вакцины с перекрестной реакцией между различными вариантами вирусов гриппа, а также упрощению производства вакцины для более эффективного реагирования на сезонные подъемы заболеваемости и пандемии. Так, доклинические исследования мРНК-LNP-вакцины обнаружили выраженный защитный иммунитет на животных моделях против множества штаммов вируса гриппа. Часть мРНК вакцин против гриппа прошла клинические испытания, а вакцины-кандидаты Moderna (mRNA-1010) и Pfizer (qIRV) недавно вступили в 3 фазу клинических испытаний [14,24–28].

Анализ иммунореактивности вакцины LNP/mH1NA против вируса гриппа, проведенный на мышах, показал, что к 3 неделе после первичной вакцинации у всех вакцинированных мышей развился иммунный ответ, который превышал пороговый уровень защиты от инфекции (1:20) до третьей недели. После бустерной иммунизации на 3 неделе титр антител в группах мышей, вакцинированных LNP/mH1NA, значительно повысился в сравнении с контрольной группой, которой был введен 0,9% NaCl. Общий уровень IgG/IgG1/IgG2a в сыворотке в группе вакцинированных мышей был значительно выше, чем в сыворотке в контрольной группе грызунов и на пятой неделе. Таким образом, вакцина LNP/mH1NA может индуцировать мощный иммунный ответ, особенно после бустерной иммунизации. Для установления иммунопротективных свойств экспериментальной вакцины через две недели после бустерной иммунизации мышам была введена половина летальной дозы вируса гриппа H1N1 ($LD_{50} = 10-3,625/0,1$ мл). За животными было установлено наблюдение в течение двух недель (по шесть мышей в группе). Результаты показали, что иммунизация LNP/mH1NA защищала мышей от потери веса и смерти. Напротив, все мыши контрольной группы умерли в течение 12 дней после заражения [29].

В последние годы мРНК-вакцины продемонстрировали эффективность на животных моделях против инфекционных заболеваний, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) [30], вирусом бешенства [31,32], возбудителем малярии [33,34], ВИЧ [33–37], вирусом Эбола [38], вирусом Зика [39], цитомегаловирусом (ЦМВ) [40]. Причем мРНК-вакцина против ЦМВ-инфекции (mRNA-1647), разработанная Moderna, вошла в 3 фазу клинических испытаний [41].

Одна из экспериментальных вакцин против вируса Зика, разработанная на платформе модифи-

цированной мРНК, инкапсулированной в липидные наночастицы (ЛНЧ), показала высокую иммуногенность и иммунопротективность на животной модели (мышь). Две дозы модифицированных ЛНЧ мРНК, кодирующих гены prM-E, используемые для синтеза белков и сборки вирусоподобных частиц, приводили к формированию сильного иммунного ответа у всех вакцинированных грызунов. Для проверки иммунопротективности вакцины грызунам вводили дикий штамм вируса Зика, в результате чего ни один из инфицированных грызунов, получивших две дозы вакцины (в дозировках 2 и 10 мкг), не умер. В группе мышей с однократной вакцинацией выживаемость составила 60%, а в контрольной – 30% [42].

Попытки создать вакцины против ВИЧ-1 пока не оказались успешными. Так, вакцина, созданная на базе платформы мРНК против ВИЧ-1 (AGS-004), продемонстрировала нижеследующие результаты клинического исследования (фаза IIb; $n = 54$). На 8-й неделе после инъекции препарата произошло увеличение числа CD4+ лимфоцитов до уровня более 1000 клеток у 69% вакцинированных лиц, получивших 2 дозы AGS-004, а также произошел синтез антигенов Gag, Nef, Vpr и Rev и, соответственно, антител к ним, тогда как в контрольной группе только у 11% добровольцев, получивших плацебо. На 18-й и 26-й неделе в группе вакцинированных AGS-004 иммуногенность составила 83% и 92%, а в группе получивших плацебо – 25%. Однако в результате вакцинация не привела к формированию противовирусного эффекта, несмотря на индукцию ВИЧ-специфических эффекторных Т-клеток памяти CD8+ [43].

Отсутствие значимого эффекта мРНК-вакцины против ВИЧ-1 отмечено и в другом исследовании (идентификатор клинических испытаний NCT00833781), где после иммунизации не было выявлено различий в иммунном ответе между группой вакцинированных и плацебо-контролируемой группой [44]. Пролиферативный ответ CD4+ Т-лимфоцитов у вакцинированных увеличился в 2,4 раза ($p = 0,026$), а пролиферативный ответ CD8+ – в 2,5 раза после вакцинации, но отличия с контрольной группой не были значимыми ($p = 0,053$). Следует отметить, что среди реципиентов вакцины было зафиксировано увеличение пролиферативного ответа CD4+ Т-клеток на стимуляцию белками Gag ВИЧ-1, однако статистическая обработка результатов, полученных в группах не показала их значимых отличий (в 2,5 раза по сравнению с исходным уровнем и в 3,4 раза по сравнению с плацебо, $p = 0,054$) и Nef ВИЧ-1 (в 2,3 раза по сравнению с исходным уровнем и в 6,3 раза по сравнению с плацебо, $p = 0,009$), однако данные эффекты оказались кратковременными [44].

Проводятся исследования по созданию мРНК вакцины и против бешенства. Первая фаза клинических испытаний (иммуногенности) мРНК вакцины против бешенства среди людей показала, что через

7 дней от момента вакцинации, проводимой с помощью безыгольной внутрикожной или внутримышечной инъекции, был установлен защитный титр вируснейтрализующих антител у 32 из 45 участников (71,1%), которым внутрикожно вводился препарат CV7201 в дозировке 80 мкг или 160 мкг, и у 6 из 13 участников (46,1%), которым внутримышечно вводили дозы 200 мкг или 400 мкг. Через год только у 8 из 14 участников (57,1%), получивших 80 мкг CV7201 безыгольно внутрикожно, титр антител оставался на протективном уровне. Внутрикожное или внутримышечное введение шприцем оказалось недостаточно эффективным, протективный иммунитет зарегистрирован только у одного участника, получившего 320 мкг препарата внутрикожно [45]. Исследование на этапе первой фазы клинических испытаний на людях другой мРНК вакцины против бешенства (CV7202) показало более существенную иммуногенность, составившую 100% (n = 55) на 43 день после вакцинации [46].

Эффективной показала себя и экспериментальная мРНК вакцина от гриппа (H10 mRNA), иммуногенность которой в первой фазе клинических испытаний к 43 дню от момента вакцинации составила 87% (n = 20) [47].

На данный момент проходит вторая фаза испытаний вакцины против цитомегаловируса (Moderna), начавшаяся 18.06.2021 г., планируемая дата окончания – 30.12.2025 г. По сведениям компании Moderna, первая фаза клинических испытаний прошла успешно, однако точных данных об иммуногенности и иммунопротективности компания не приводит. Эффективность выработанных антител подтверждалась фактом нейтрализации ЦМВ после добавления сыворотки, полученной от вакцинированных участников исследования, при попытке инфицирования эпителиальных клеток и фибробластов *in vitro*. Также рассчитывалось увеличение уровня антител в сравнении с определенным до начала исследования у не вакцинированных участников.

В ходе исследования было установлено, что в группе ЦМВ-серонегативных лиц через 7 месяцев после проведенной вакцинации титры антител продолжали увеличиваться после третьей прививки. Титр нейтрализующих антител, предотвращающий заражение эпителиальных клеток вирусом, у вакцинированных двукратно в дозе 90 и 180 мкг увеличился в 3 или 5 раз соответственно. Трехкратное введение вакцины приводило более чем к 10-кратному увеличению уровня нейтрализующих антител в обеих группах, вакцинированных в дозе 90 и 180 мкг, в сравнении с титром, определенным до вакцинации. Уровень нейтрализующих антител, предотвращающий инфицирование фибробластов, увеличивался в 1,4 раза после трехкратного введения вакцины в дозировках 90 и 180 мкг, в сравнении с исходным.

В группе пациентов с наличием антител к ЦМВ, определенных до начала исследования, через 7 ме-

сяцев с момента вакцинации были получены следующие результаты: после второй прививки уровень нейтрализующих антител увеличился в 10–19 раз. Введение третьей дозы вакцины увеличивало титр нейтрализующих антител, предотвращающих инфицирование эпителиальных клеток *in vitro*, в 22–40 раз, в сравнении с уровнем антител до начала исследования. Титр нейтрализующих антител, предотвращающий инфицирование фибробластов, после второй вакцинации вырос в 2 и 4 раза, после третьей – в 4–6 раза в сравнении с исходным. Авторы работы утверждают, что полученные данные указывают на эффективность вакцинации как ЦМВ-серонегативных пациентов, так и тех, кто ранее был заражен вирусом [41].

Общие данные о пептидных вакцинах

Пептидные вакцины представляют собой иммунобиологические препараты, при введении которых иммунный ответ формируется на синтетические эпитопы или пептиды (короткие цепочки аминокислот). Вакцины состоят из белковых компонентов инфекционного агента или эпитопа, вызывающего иммунный ответ на внедрение патогена. Синтезированные в ответ на введение иммунобиологического препарата антитела распознают не весь вирус целиком, а конкретные участки (эпитопы), длина которых невелика, составляя менее двух десятков аминокислот. Несмотря на то, что пептидные вакцины имеют большие перспективы, остается много сложностей, препятствующих их клиническому использованию.

Пептидные вакцины имеют ряд преимуществ по сравнению с классическими вакцинами, синтезирующимися из целых патогенов или их крупных фрагментов. Например, пептидные вакцины индуцируют эпитоп-специфические иммунные ответы, не вызывают аллергических, аутоиммунных или воспалительных реакций в месте введения, обеспечивают прямой иммунный ответ на неиммунные фрагменты антигенов, могут быть получены химическими методами с высокой чистотой и воспроизводимостью, а их биологическое загрязнение предотвращается благодаря химическому синтезу. Они более стабильны, чем цельновирионные и мРНК вакцины, и обычно не требуют условий холодной цепи при транспортировке. Skwarczynski M с соавт. (2016) одним из главных преимуществ вакцин на основе пептидов считают их способность стимулировать иммунный ответ против областей белка, существенных для функций патогена, но располагающихся в областях патогена, труднодоступных для иммунных клеток [7].

Однако у пептидных вакцин существуют и недостатки, главными из которых являются низкая иммуногенность и необходимость включения адъювантов. Для достижения высоких показателей иммуногенности и протективного иммунного ответа может потребоваться введение нескольких бустерных доз. Как и в случае мРНК вакцин, пеп-

тидные вакцины необходимо заключать в специфические носители для доставки, защищающие их от деградации. Чаще всего для этих целей используют вирусоподобные частицы, липосомы, полимерные микро-, наночастицы и дендримерные системы [48,49]. Несмотря на способность пептидных препаратов растворяться в воде и оставаться стабильными при хранении в лиофилизированном виде, что обеспечивает преимущество при транспортировке без необходимости использования холодильной цепи, на настоящий момент для пептидных вакцин отсутствует широкое практическое применение [50].

Существующие и разрабатываемые пептидные вакцины, оценка их иммуногенности и иммунопротективности

Независимо от значительного интереса мирового научного сообщества к пептидным вакцинам, технология их разработки пока относительно нова и недостаточно изучена, а пептидные вакцины не представлены на рынке иммунобиологических препаратов западных стран [51]. Однако существует огромное количество прототипов, проходящих клинические испытания против различных инфекционных заболеваний, включая грипп, ВИЧ-инфекцию, гепатит С, туберкулез, малярию, лейшманиоз и COVID-19 [52–59].

Одними из наиболее перспективных экспериментальных пептидных вакцин считаются вакцины против гриппа. Согласно научным публикациям ученых из Китая, США и Канады, проведены успешные испытания на животных вакцины против гриппа птиц H9N2. В исследовании мыши были случайным образом разделены на 9 групп по 40 особей в каждой, им вводили: натрий-фосфатный буфер (0,2 мл); чистый полидопамин (0,2 мл), эпитопный пептид (1 мг/мл, 0,2 мл); эпитопную пептидную вакцину (немодифицированная пептидная вакцина, 1 мг/мл, 0,2 мл); наноэпитопную пептидную вакцину (1 мг/мл, 0,2 мл); наноэпитопную пептидную вакцину BPP-V (1 мг/мл, 0,2 мл), наноэпитопную пептидную вакцину BP-IV (1 мг/мл, 0,2 мл), классическую вакцину против вируса гриппа птиц (0,2 мл) и неиммунный/незараженный/«пустой» контроль [52].

Иммунизацию проводили путем подкожной многоточечной инъекции в спину. Заражение животных осуществляли на 21-й день от момента иммунизации методом интраназальной инокуляции вируса. Образцы сыворотки крови выбранных случайным образом мышей из каждой группы ($n = 5$) исследовали для определения уровней IgG против гемагглютинаина (анти-ГА) на 7-й, 14-й и 21-й день после вакцинации.

Результаты исследования показали, что в контрольных группах мышей, которым вводили натрий-фосфатный буфер (0,2 мл) и чистый полидопамин, синтеза анти-ГА не выявлено вплоть до 21 дня после «иммунизации». Уровень анти-ГА в группах мышей, вакцинированных BPP-V и BP-IV, был

выше, чем в группе с одним эпитопным пептидом, и увеличивался, начиная с 7-го по 14-й дни после иммунизации. Однако статистически значимый ($p < 0,05$) рост анти-ГА с 7-го дня после иммунизации выявлен только у мышей, вакцинированных классической вакциной против вируса гриппа птиц по сравнению с группой, получавшей наноэпитопную пептидную вакцину. На 14-й день после иммунизации секреция анти-ГА значительно увеличилась в группах мышей, которым вводили эпитопные пептидные вакцины BPP-V и BP-IV ($p < 0,05$) и классическую вакцину против вируса гриппа птиц ($p < 0,01$), причем титр антител был значительно выше чем в группе мышей, которым вводили эпитопный пептид ($p < 0,05$). Такая тенденция прослеживалась и на 21-й день после иммунизации: анти-ГА у мышей, вакцинированных BPP-V и BP-IV ($p < 0,01$) и классической вакциной против вируса гриппа птиц ($p < 0,01$), были выше в сравнении с иммунным ответом на немодифицированную эпитопную пептидную вакцину. Для оценки протективных свойств вакцинных препаратов забой животных проводили на 1-е, 3-и и 5-е сутки после заражения, затем осуществляли гистологическое освидетельствование ткани легких. В легких мышей контрольной группы, которым вирус не вводился, повреждений легочной структуры не наблюдалось, в то время как легкие вакцинированных мышей имели различную степень патологических изменений. Со временем патологические изменения ткани легких постепенно уменьшались. На 5-й день после заражения ткани легких мышей, которым вводился натрий-фосфатный буфер, имели патологические изменения, включая массивные кровоизлияния. У мышей, которым вводился полидопамин, было утолщение альвеолярной стенки. В тканях легких мышей, иммунизированных эпитопными пептидами, не наблюдалось четкой альвеолярной структуры, отмечалось утолщение альвеолярных стенок и сужение альвеолярных полостей. Однако патологические повреждения тканей легких в группах грызунов, вакцинированных BPP-V и BP-IV, были менее выраженными. В частности, не обнаруживались кровоизлияния, альвеолярные структуры были четкими. Небольшая лейкоцитарная инфильтрация ткани легких наблюдалась в группе, получавшей классическую вакцину против вируса гриппа птиц.

Также была проведена оценка вирусной нагрузки в тканях легких мышей на 1-е, 3-и и 5-е сутки после заражения. Установлено, что на 3-й день после заражения вирусная нагрузка в легких мышей, иммунизированных препаратами BPP-V и BP-IV и классической вакциной против вируса гриппа птиц, была значительно ниже в сравнении с группой животных, вакцинированных немодифицированной эпитопной пептидной вакциной ($p < 0,05$) и эпитопным пептидом ($p < 0,01$). Однако значительное снижение вирусной нагрузки в тканях легких мышей, вакцинированных пептидными

вакцинами BPP-V BP-IV, наблюдалось на 5-й день с момента заражения ($p < 0,01$).

Таким образом, использование полидопамина с целью увеличения иммуногенных и протективных свойств эпитопных пептидных вакцин является перспективным, что подтверждено эффективностью вакцин BPP-V и BP-IV в животной модели гриппа птиц у мышей [52].

В настоящее время проводятся попытки создать эффективную пептидную вакцину против туберкулеза. Так, иммунизация мышей иммунобиологическим препаратом Rv1733c индуцировала синтез Rv1733c-специфических антител и активацию $IFN-\gamma$ +/ TNF + и $IFN-\gamma$ + $CD4$ + Т-клеток, что привело к значительному снижению бактериальной нагрузки в легких мышей, инфицированных *M. tuberculosis* [53]. Причем снижение числа микобактерий туберкулеза происходило как среди мышей, которые перед вакцинацией не были инфицированы *M. tuberculosis*, так и среди грызунов, ранее инфицированных микобактериями. Наивных и иммунизированных мышей (по 5 животных в группе) заражали живым штаммом *M. tuberculosis* H37Rv через 2 недели после введения третьей дозы экспериментальной вакцины или через 12 недель после иммунизации БЦЖ. Мышей заражали 10^5 КОЕ *M. tuberculosis*. Забой животных проводился через 6 недель после заражения патогеном. Определение вирусной нагрузки проводили в тканях легких [53]. В результате исследования показано, что иммунизация рекомбинантным белком Rv1733c SLP препятствовала размножению микобактерий в легких грызунов. Так, число *M. tuberculosis* в группе невакцинированных мышей равнялось $3,6 \times 10^5$ КОЕ/мл, а в группе вакцинированных животных всего $0,65 \times 10^5$ КОЕ/мл ($p = 0,0003$). Установлен и терапевтический эффект вакцины. В группе мышей, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), которым впоследствии проводили вакцинацию, МБТ обнаруживались в количестве $1,96 \times 10^5$ КОЕ/мл, в то же время в группе зараженных невакцинированных мышей – $3,6 \times 10^5$ КОЕ/мл ($p = 0,018$). Исследование выявило, что когда Rv1733c SLP использовали для усиления предшествующей вакцинации БЦЖ, то у мышей, ревакцинированных Rv1733c SLP, наблюдался самый высокий протективный эффект, МБТ – $0,44 \times 10^5$ КОЕ/мл и оказалось статистически значимо ниже, чем в группе невакцинированных грызунов ($3,6 \times 10^5$ КОЕ/мл, $p = 0,0002$) и в группе мышей, привитых только БЦЖ ($0,76 \times 10^5$ КОЕ/мл; $p = 0,0004$). Эти данные свидетельствуют о перспективах использования синтетических длинных пептидов, полученных из латентного антигена *M. tuberculosis* Rv1733c, в качестве новой противотуберкулезной вакцины, обладающей как профилактическим, так и терапевтическим потенциалом [53].

Другое исследование, посвященное изучению противотуберкулезных синтетических пептидных вакцин,

продемонстрировало эффективность препарата L91 для защиты от инфицирования *M. tuberculosis*. В ходе наблюдения мышей вакцинировали препаратом L91 (основная группа). Было также сформировано несколько контрольных групп, иммунизированных БЦЖ, F91 – другим туберкулезным пептидом, LH-Pam2Cys, конъюгированным, нетуберкулезным специфическим пептидом из гемагглютинаина вируса гриппа и плацебо (мышам вводили буферный раствор). На 75-й день после вакцинации мышей заражали аэрозолем МБТ и умерщвляли через 30 дней. Было установлено, что мыши, иммунизированные L91, имели значительно более низкую бактериальную нагрузку в легких по сравнению с мышами, вакцинированными БЦЖ ($p < 0,05$), и другими препаратами из числа перечисленных выше для контрольных групп. Кроме того, у мышей, иммунизированных L91, была отмечена минимальная инфильтрация тканей легких и меньшее число гранулем [54].

Синтетические пептидные вакцины против малярии пытались создать еще в 2000-х гг. Пептидные вакцины против малярии второго поколения способствовали выработке нейтрализующих антител против спорозоитов, а также активации моноцитов и ингибированию ими паразитов. Кроме того, *in vitro* было показано, что $CD4$ (+) и $CD8$ (+) Т-клетки, образующиеся в ходе вакцинации, оказались сходными с теми, которые образуются при естественном инфекционном процессе [55].

Исследование, опубликованное в 2020 г., показало высокую эффективность пептидной вакцины V.FFRK.NVYSP против малярии у грызунов. Чтобы изучить иммунопротективность вакцины среди мышей, прошедших первичную и бустерную вакцинацию (внутривенно на 30-й день после первичной), мышей заражали 200 спорозоитами *Plasmodium berghei* через 73 дня от момента первичной иммунизации. Было установлено, что бустерная вакцинация индуцировала стерильную защиту у всех мышей. На 93-й день мышам повторно вводили высокую дозу паразитов (3000 спорозоитов). В ходе эксперимента установлено, что половина мышей выжила после инфицирования. В совокупности эти данные показывают, что V.FFRK.NVYSP можно использовать в схемах первичной и бустерной вакцинации, и что эта вакцина индуцирует большое количество TRM-клеток печени, которые эффективно защищают ткани от заражения спорозоитами [56].

Еще одним паразитарным заболеванием, против которого пытаются создать пептидную вакцину, является лейшманиоз. Так, у мышей, вакцинированных rLiHyV/сапонином (прототип пептидной вакцины против лейшманиоза), был выявлен более высокий уровень паразит-специфических IgG1 и IgG2a по сравнению с контролем. Для оценки иммунопротективных свойств препарата rLiHyV против инфицирования *Leishmania infantum* у мышей оценивалась паразитарная нагрузка в печени, селезенке, костном мозге и лимфатических

узлах лапок животных через 10 недель после заражения. У мышей, вакцинированных rLiHuV/сапонином, наблюдалось снижение паразитарной нагрузки в печени (3,4- и 3,2-log), селезенке (3,3- и 3,0-log), костном мозге (4,0- и 3,8-log) и лимфатических узлах лапок (3,4- и 3,3-log), по сравнению с группами, получавшими физиологический раствор или только сапонин. Это исследование показало, что специфичный для *Leishmania spp.* белок LiHuV, экспрессия которого была обнаружена как на промастиготной, так и на амастиготной стадии у *L. infantum*, является перспективной вакциной-кандидатом против висцерального лейшманиоза. Кроме того, рекомбинантный белок показал себя как эффективный маркер для серодиагностики лейшманиоза [57].

Продолжаются попытки создания эффективных пептидных вакцин против вируса гепатита С (ВГС) и ВИЧ [58,59]. Так, в исследовании, посвященном изучению иммуногенности вакцины-кандидата против ВГСр6, индуцирование синтеза антител в ответ на введение вакцины оказалось дозозависимым на модели мышей. Титр антител через 10 недель после введения 16 мкг ВГСр6 был значительно выше ($p < 0,01$), чем в группе, получавшей 1600 нг, а в ней выше ($p < 0,01$), чем в группе, получивших 800 нг. Продукция антител против оболочечных пептидов достигала пиковых значений ($p < 0,01$) к 10-й неделе от момента иммунизации и оставалась на тех же уровнях через 20 недель после иммунизации.

Чтобы проверить, могут ли антитела, образующиеся в ответ на вакцинацию ВГС р6, нейтрализовать репликацию ВГС в клетках Huh-7, проводили два эксперимента: один с использованием изолята субтипа 2a JFH1, второй – с химерным вирусом ED43/JFH1, основанном на рекомбинантном экспрессирующем ядре JFH1 NS2 штамма ED43 генотипа 4a. Для этого проводили инкубацию сывороток, полученных от мышей, вакцинированных тремя различными дозами ВГСр6, с изолятом JFH1 (генотип 2a) с последующим введением смеси в клеточную культуру Huh-7. Результаты показали, что мышинные антитела против ВГСр6 снижали вирусную нагрузку ВГС в клеточной культуре по сравнению с контролем дозозависимым образом с наибольшей нейтрализующей способностью сывороток мышей, получавших 1600 нг вакцины (ингибирование ~ 70%), по сравнению с мышами, получавшими 800 нг. (~ 40% ингибирование). Антитела от мышей, получавших 16 мкг ВГСр6, снижали репликацию ВГС практически на 75% по сравнению с контролем.

Второй эксперимент проводился с использованием химерного изолята ВГС ED43/JFH1 (генотип 4a/2a). Установлено, что мышинные антитела против ВГСр6 уменьшали репликацию ВГС, по сравнению с контрольной группой дозозависимым образом, как и в предыдущем эксперименте. Лучшие значения были достигнуты в сыворотках крови мышей, вакцинированных препаратом в дозировке 1600 мкг (ингибирование ~ 50%), тогда как в груп-

пе вакцинированных дозой 800 нг результат был значительно хуже (ингибирование ~ 25%). Антитела от мышей, получавших 16 мкг ВГСр6, снижали репликацию вируса примерно на 40% в сравнении с контрольной группой. Следовательно, в обоих экспериментах дозировка 1600 нг пептидной вакцины против ВГСр6 была признана наиболее подходящей для дальнейшего изучения [58].

Изучение пептидных вакцин проводится не только в рамках профилактики инфекционных заболеваний, но и в качестве терапевтических средств. Например, пептидная вакцина VAC-3S против ВИЧ-1 прошла вторую фазу клинических испытаний. ВИЧ-инфицированных участников вакцинировали 16, 32 или 64 мкг VAC-3S, контрольной группе вводили плацебо. Вакцинация хорошо переносилась всеми участниками, серьезных поствакцинальных реакций не наблюдалось. При этом, препарат вызывал значительное увеличение синтеза антител у вакцинированных пациентов ($p < 0,0001$) по сравнению с группой плацебо. На 12-й неделе доля вакцинированных с регистрируемым увеличением титра антител составила 45,8% ($p = 0,0026$), 62,5% ($p = 0,0002$) и 47,8% ($p = 0,0020$) в группах, вакцинированных 16, 32 и 64 мкг препарата соответственно. В контрольной группе, получившей плацебо, синтез антител не наблюдался.

У лиц со значительным иммунным ответом на вакцинацию также было зафиксировано увеличение количества CD4-лимфоцитов. Следует отметить, что изменений уровня ДНК ВИЧ в крови до вакцинации и на 12-й и 48-й неделях после вакцинации не установлено, что позволяет предположить, что вакцина против 3S не оказывала прямого влияния на вирус. При этом число CD4+ Т-клеток не снижалось либо наоборот увеличивалось за счет снижения экспрессии рецепторов PD-1 и NKp44L, отвечающих за программируемую гибель клеток. Это позволяют сделать заключение, что препарат перспективен для разработки персонифицированной вакцинации против ВИЧ-1 среди ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким уровнем PD-1 [59].

Во время пандемии COVID-19 в России была создана пептидная вакцина «ЭпиВакКорона», включавшая консервативные эпитопы двух субъединиц шиповидного белка SARS-CoV-2 – S1 и S2, из которых первая отвечает за связывание вириона с рецептором клеток-мишеней ACE2, а вторая – за слияние вируса с восприимчивой клеткой организма человека. Иммуногенность разработанной вакцины была продемонстрирована на животной модели. Животным проводилась двукратная внутримышечная инъекция препарата с интервалом в две недели (14 дней) в двух дозировках 260 и 86 мкг. Обе дозировки показали иммунный ответ в группе сирийских хомячков и приматов через 14 суток после второй вакцинации, в группе хомячков иммунный ответ был достигнут у 94% особей. Для оценки протективности препарата ЭпиВакКорона двукратно иммунизированным животным интраназально вводили SARS-CoV-2, после чего подвергали

29. Zhuang X, Qi Y, Wang M, et al. mRNA vaccines encoding the HA protein of influenza a H1N1 virus delivered by cationic lipid nanoparticles induce protective immune responses in mice. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1):123. doi:10.3390/vaccines8010123.
30. Espeseth AS, Cejas PJ, Citron MP, et al. Modified mRNA/lipid nanoparticle-based vaccines expressing respiratory syncytial virus f protein variants are immunogenic and protective in rodent models of RSV infection. *NPJ Vaccines*. 2020;5:16. doi: 10.1038/s41541-020-0163-z.
31. Li J, Liu Q, Liu J, et al. An mRNA-based rabies vaccine induces strong protective immune responses in mice and dogs. *Virology*. 2022;19:184. doi: 10.1186/s12985-022-01919-7.
32. Schnee M, Vogel AB, Voss D, et al. An mRNA vaccine encoding rabies virus glycoprotein induces protection against lethal infection in mice and correlates of protection in adult and newborn pigs. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004746. doi: 10.1371/journal.pntd.0004746.
33. Matarazzo L, Bettencourt PJG. mRNA vaccines: a new opportunity for malaria, tuberculosis and HIV. *Front. Immunol.* 2023;14:1172691. doi: 10.3389/fimmu.2023.1172691.
34. Hayashi CTH, Cao Y, Clark LC, et al. mRNA-LNP expressing PfCSP and Pfs25 vaccine candidates targeting infection and transmission of plasmodium falciparum. *NPJ Vaccines*. 2022;7:155. doi: 10.1038/s41541-022-00577-8.
35. Pardi N, LaBranche CC, Ferrari G, et al. Characterization of HIV-1 nucleoside-modified mRNA vaccines in rabbits and rhesus macaques. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;15:36–47. doi: 10.1016/j.omtn.2019.03.003.
36. Zhang P, Narayanan E, Liu Q, et al. A multiclade env-gag VLP mRNA vaccine elicits tier-2 HIV-1-neutralizing antibodies and reduces the risk of heterologous SHIV infection in macaques. *Nat Med*. 2021;27:2234–45. doi: 10.1038/s41591-021-01574-5.
37. Valentin A, Bergamaschi C, Rosati M, et al. Comparative immunogenicity of an mRNA/LNP and a DNA vaccine targeting HIV gag conserved elements in macaques. *Front Immunol*. 2022;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.945706.
38. Chahal JS, Khan OF, Cooper CL, et al. Dendrimer-RNA nanoparticles generate protective immunity against lethal Ebola, H1N1 influenza, and toxoplasma gondii challenges with a single dose. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113:E4133–42. doi: 10.1073/pnas.1600299113.
39. Pardi N, Hogan M J, Pelc RS, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. 2017;543:248–51. doi: 10.1038/nature21428.
40. John S, Yuzhakov O, Woods A, et al. Multi-antigenic human cytomegalovirus mRNA vaccines that elicit potent humoral and cell-mediated immunity. *Vaccine*. 2018;36:1689–99. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.029.
41. Moderna Announces Additional Positive Phase 1 Data from Cytomegalovirus (CMV) Vaccine (mRNA-1647) and First Participant Dosed in Phase 2 Study (2020). Available at: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2020/Moderna-Announces-Additional-Positive-Phase-1-Data-from-Cytomegalovirus-CMV-Vaccine-mRNA-1647-and-First-Participant-Dosed-in-Phase-2-Study/default.aspx> (accessed 10 April 2024).
42. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*. 2017;168(6):1114–1125.e10. doi:10.1016/j.cell.2017.02.017.
43. Jacobson JM, Routy J-P, Welles S, et al. Dendritic cell immunotherapy for HIV-1 infection using autologous HIV-1 RNA: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Acquir. Immune Def. Syndr.* 2016;72:31–38. doi: 10.1097/QAI.0000000000000926.
44. Gandhi RT, Kwon DS, Macklin EA, et al. Immunization of HIV-1-Infected Persons With Autologous Dendritic Cells Transfected With mRNA Encoding HIV-1 Gag and Nef: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(3):246–253. doi:10.1097/QAI.0000000000000852.
45. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1511–1520. doi:10.1016/S0140-6736(17)31665-3.
46. Aldrich C, Leroux-Roels I, Huang KB, et al. Proof-of-concept of a low-dose unmodified mRNA-based rabies vaccine formulated with lipid nanoparticles in human volunteers: A phase 1 trial. *Vaccine*. 2021;39(8):1310–1318. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.070.
47. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, et al. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol. Ther.* 2017;25(6):1316–1327. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.035.
48. Allahyari M, Mohit E. Peptide/protein vaccine delivery system based on PLGA particles. *Hum. Vaccines Immunother.* 2016;12(3):806–828. doi: 10.1080/21645515.2015.1102804.
49. Singh M, Chakrapani A, O'Hagan D. Nanoparticles and microparticles as vaccine-delivery systems. *Expert Rev. Vaccine*. 2007;6(5):797–808. doi: 10.1586/14760584.6.5.797.
50. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 2016; doi: 3:237–261. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
51. Vaccines Licensed for Use in the United States. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states> (accessed 10 April 2024).
52. Liu Y, Wang X, Zhou J, et al. Development of PDA Nanoparticles for H9N2 Avian Influenza BPP-V/BP-IV Epitope Peptide Vaccines: Immunogenicity and Delivery Efficiency Improvement. *Front Immunol.* 2021;12:693972. doi: 10.3389/fimmu.2021.693972.
53. Coppola M, van den Eeden SJ, Wilson L, et al. Synthetic Long Peptide Derived from Mycobacterium tuberculosis Latency Antigen Rv1733c Protects against Tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(9):1060–1069. doi:10.1128/CVI.00271-15.
54. Gowthaman U, Singh V, Zeng W, et al. Promiscuous Peptide of 16 kDa Antigen Linked to Pam2Cys Protects Against Mycobacterium tuberculosis by Evoking Enduring Memory T-Cell Response. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(9):1328–1338. doi:10.1093/infdis/jir548.
55. Nardin E. The past decade in malaria synthetic peptide vaccine clinical trials. *Hum Vaccin.* 2010;6(1):27–38. doi:10.4161/hv.6.1.9601.
56. Holz LE, Chua YC, de Menezes MN, et al. Glycolipid-peptide vaccination induces liver-resident memory CD8+ T cells that protect against rodent malaria. *Sci. Immunol.* 2020;5:eaz8035. doi: 10.1126/sciimmunol.aaz8035.
57. Martins VT, Duarte MC, Chávez-Fumagalli MA, et al. A Leishmania-specific hypothetical protein expressed in both promastigote and amastigote stages of Leishmania infantum employed for the serodiagnosis of, and as a vaccine candidate against, visceral leishmaniasis. *Parasit Vectors*. 2015;11:8:363. doi: 10.1186/s13071-015-0964-5.
58. Dawood RM, Moustafa RI, Abdelfatez TH, et al. A multipitope peptide vaccine against HCV stimulates neutralizing humoral and persistent cellular responses in mice. *BMC Infect Dis.* 2019;9(1):932. doi: 10.1186/s12879-019-4571-5.
59. Vieillard V, Combadière B, Tubiana R, et al. HIV therapeutic vaccine enhances non-exhausted CD4+ T cells in a randomised phase 2 trial. *NPJ Vaccines*. 2019;4:25. doi: 10.1038/s41541-019-0117-5.
60. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., и др. Иммуногенные и протективные свойства кандидатной пептидной вакцины против SARS-CoV-2. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):5–19. doi: 10.15690/vramn1528
61. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, et al. Immunogenicity and protectivity of the peptide vaccine against SARS-CoV-2. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(1):5–19. doi: 10.15690/vramn1528/Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the EpiVacCorona Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I–II). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283–296 (in Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-ASB-1699

Об авторах

- **Татьяна Федоровна Степанова** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, ФБУН Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия. +7 (3452) 28-99-94, info@tntiikp.rosotrebndzordor.ru. ORCID: 0000-0002-6289-6274.
- **Ольга Евгеньевна Троценко** – д. м. н., директор, ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия. +7 (4212) 32-52-28, trotsenko_oe@hniiem.ru. ORCID: 0000-0003-3050-4472.
- **Ирина Владимировна Бакштановская** – к. б. н., ученый секретарь, ФБУН Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия. +7 (3452) 28-99-94, info@tntiikp.rosotrebndzordor.ru. ORCID: 0000-0003-1365-7741.
- **Елена Анатольевна Базыкина** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД, ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия. +7 (4212) 46-18-55, alyonaf@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5695-6752.
- **Ксения Борисовна Степанова** – к. м. н., врио директора, ФБУН Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия. +7 (3452) 28-99-94, info@tntiikp.rosotrebndzordor.ru. ORCID: 0000-0002-5420-0919.

Поступила: 09.10.2024. Принята к печати: 03.12.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana F. Stepanova** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief research associate, Tyumen Regional Infection Pathology Research Institute of Rosпотrebndzordor), Tyumen, Russia. +7 (3452) 28-99-94, info@tntiikp.rosotrebndzordor.ru. ORCID: 0000-0002-6289-6274.
- **Olga E. Trotsenko** – Dr. Sci. (Med.), director, Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of Rosпотrebndzordor, Khabarovsk, Russia. +7 (4212) 32-52-28, trotsenko_oe@hniiem.ru. ORCID: 0000-0003-3050-4472.
- **Irina V. Bakshstanovskaya** – Cand. Sci. (Biol.), scientific secretary, Tyumen Regional Infection Pathology Research Institute of Rosпотrebndzordor, Tyumen, Russia. +7 (3452) 28-99-94, info@tntiikp.rosotrebndzordor.ru. ORCID: 0000-0003-1365-7741.
- **Elena A. Bazykina** – junior research associate of laboratory of viral hepatitis and AIDS epidemiology and prevention, Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of Rosпотrebndzordor, Khabarovsk, Russia. +7 (4212) 46-18-55, alyonaf@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5695-6752.
- **Ksenia B. Stepanova** – Cand. Sci. (Med.), interim director, Tyumen Regional Infection Pathology Research Institute of Rosпотrebndzordor, Tyumen, Russia. +7 (3452) 28-99-94, info@tntiikp.rosotrebndzordor.ru. ORCID: 0000-0002-5420-0919.

Received: 09.10.2024. Accepted: 03.12.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-147-159>

Генетическое разнообразие бартонелл, вызывающих патологические состояния у человека

Т. А. Чеканова*, И. Н. Манзенюк

ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Бартонеллезы – общее название группы инфекционных заболеваний с высоким зоонозным потенциалом. Род *Bartonella* отличает большое видовое разнообразие. Как минимум 20 таксонов известны на сегодня как патогенные для человека, однако эпидемиология бартонеллез и их вклад в инфекционную патологию человека по-прежнему остаются малоизученными. **Цель.** На основе анализа научных публикаций дать оценку геновидового разнообразия бартонелл, их географического распространения, с особым вниманием к патогенным для человека таксонам, а также состояния вопроса изучения эпидемиологии бартонеллез на современном уровне. **Выводы.** Бартонеллы потенциально имеют важное эпидемиологическое значение в силу значительного видового разнообразия и высокой встречаемости в различных экологических нишах. В настоящее время в РФ отсутствует официальная регистрация случаев бартонеллезной инфекции, а ресурсы для лабораторного подтверждения ограничены. В связи с этим бартонеллезы остаются недооцененной инфекционистами группой заболеваний, несмотря на рост числа открытых в последнее время видов бартонелл.

Ключевые слова: виды бартонелл, бартонеллезы, человек, генетическое разнообразие бартонелл, эпидемиология бартонеллезной инфекции

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Чеканова Т. А., Манзенюк И. Н. Генетическое разнообразие бартонелл, вызывающих патологические состояния у человека. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):147-159. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-147-159>

Genetic Diversity of Bartonella Causing Pathological Conditions in Humans

TA Chekanova**, IN Manzeniuk

Central Research Institute of Epidemiology Rospotrebnadzora, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Bartonellosis is a group of infectious diseases caused by bacteria from the *Bartonella* genus with a high zoonotic potential. This genus has a large genetic diversity, with many candidate species, and at least 20 known as a pathogenic for humans. However, the epidemiology of these diseases and their role in human infectious pathology are not well understood. **Aim** of this review is to collect and organize data in order to better understand the genetic diversity and distribution of *Bartonella* species, with a particular focus on those that are pathogenic to humans. We will also discuss the current state of research on the epidemiology of bartonellosis. **Conclusions.** *Bartonella* genus have the potential to be of significant epidemiological importance due to their wide species diversity and frequent occurrence in various ecological niches. However, there is currently no official registration of bartonellosis in the Russian Federation and laboratory confirmation resources are limited. As a result, bartonellosis remains an underestimated disease group among infectious disease specialists despite recent discoveries of *Bartonella* species.

Keywords: *Bartonella* species, bartonellosis, humans, genetic diversity of *Bartonella*, epidemiology of bartonellosis

No conflict of interest to declare.

For citation: Chekanova TA, Manzeniuk IN. Genetic Diversity of Bartonella Causing Pathological Conditions in Humans. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):147-159 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-147-159>

Бартонеллезы – группа инфекционных заболеваний с высоким зоонозным потенциалом, вызываемых бактериями рода *Bartonella*. В последнее время отмечается рост числа новых ви-

дов, включая кандидатные, при этом многие из них могут вызывать различные патологические состояния у человека. Род *Bartonella* относится к семейству *Bartonellaceae*, порядку *Rhizobiales*,

* Для переписки: Чеканова Татьяна Александровна, к. б. н., заведующая лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А. +7(903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. ©Чеканова Т. А. и др.

** For correspondence: Tatiana A. Chekanova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireyevskaya Street, Moscow, 111123, Russia. +7 (903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. ©Chekanova TA et al.

классу *Alphaproteobacteria*, группе *Proteobacteria*, подгруппе α -2-*Proteobacteria*. Сравнительный филогенетический анализ генов 16S рибосомальной РНК (рРНК) бактерий показал, что бартонеллы ближе всего расположены к родам *Brucella* и *Agrobacterium*. Род *Bartonella* отличает большое разнообразие видов. В настоящее время ICSP (Международный комитет по систематике прокариот) выделяет, по меньшей мере, 39 подтвержденных видов и 3 валидных подвида, которые в совокупности с кандидатными таксонами демонстрируют внушительное геновидовое разнообразие внутри этого рода [1].

Цель – на основе анализа научных публикаций дать оценку геновидового разнообразия бартонелл, их географического распространения, с особым вниманием к патогенным для человека таксонам, а также состояния вопроса изучения эпидемиологии бартонеллезов на современном уровне.

Эволюция бартонелл и их генетическое разнообразие

Молекулярно-временной анализ эволюции прокариот показал, что роды *Brucella* и *Bartonella* имели одного общего предка в порядке *Rhizobiales* [2,3]. Предок *Bartonella*, вероятно, был кишечным симбионтом насекомых, способным производить собственные аминокислоты и витамины, а его адаптация к кровососущим насекомым помогла колонизации кровотока млекопитающих бартонеллами [3,4]. Предполагается, что род *Bartonella* начал диверсифицироваться благодаря именно тесной связи с резервуарными млекопитающими на границе мелового и палеогенового периода около 66 млн лет назад. Длительный период эволюции бартонелл способствовал более выраженному видовому разнообразию и лучшей адаптации к определенным хозяевам-млекопитающим, по сравнению с родом *Brucella*. Полагают, что летучие мыши и грызуны сыграли ключевую роль в распространении бартонелл среди млекопитающих в различных географических регионах.

Согласно имеющимся данным, колонизация бартонеллами млекопитающих могла осуществляться через гематофага – вектора, вероятно первично паразитировавшего на летучих мышах [5].

До 1993 г. род *Bartonella* состоял из одного вида *B. bacilliformis*, который оставался единственным представителем рода почти столетие. Совершенствование молекулярно-генетических методов и применение филогенетического анализа позволило расширить представление о таксономии рода *Bartonella*. По результатам ДНК-гибридизации было предложено отнести ранее известные виды *Rochalimaea* к роду *Bartonella* и переименовать их в *B. quintana*, *B. vinsonii*, *B. henselae* и *B. elizabethae* [6]. Такая реклассификация также привела к переводу этих микроорганизмов из семейства

Rickettsiaceae в семейство *Bartonellaceae* и исключению из порядка *Rickettsiales*. В 1995 г. представители рода *Grahamella* были объединены с родом *Bartonella* с выделением 5 новых видов: *B. talpae*, *B. peromysci*, *B. grahamii*, *B. taylorii* и *B. doshiae* [7].

Разнообразие видов внутри рода *Bartonella* продолжает расти, особенно в последнее десятилетие. Анализ нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих области внутреннего транскрибируемого спейсера (ITS), цитратсинтазы (*glcA*) и бактериального шаперонина (*groEL*) показал, что виды бартонелл сгруппированы в филогенетически родственные группы, которые позволяют проследить шесть эволюционных ветвей [8]. Род *Bartonella* можно разделить на три филогенетические клады, включающие самый предковый вид – *B. apis* – симбионт кишечника медоносной пчелы, а также патогенные *B. tamiiae* и *eubartonella* (зубартонеллы). *B. apis* – единственный непатогенный представитель рода. *B. tamiiae* представляет собой эволюционно переходный вид от кишечного симбионта к внутриэритроцитарному патогену, который сохранил многие характеристики предкового генома. Приобретение, экспансия и функциональная диверсификация специфических для бартонелл факторов вирулентности (отсутствующих у *B. apis* и *B. tamiiae*, но присутствующих у зубартонелл) сделали возможной быструю смену хозяина. *B. apis* и *B. tamiiae* имеют большое количество общих генов, отсутствующих у зубартонелл, что свидетельствует о более позднем происхождении последних [4,9].

Клада зубартонелл, в свою очередь, подразделяется на четыре основные линии (L1–L4) и *B. australis*. Линия L1 образована видами *B. bacilliformis* и *B. ancashensis*, которые инфицируют исключительно людей. Для бартонелл, относящихся к линии L2, хозяевами являются жвачные животные (например, *B. schoenbuchensis* специфична для оленей, а *B. bovis* – для крупного рогатого скота). Виды бартонелл, относящиеся к линиям L3 и L4, инфицируют широкий круг резервуарных хозяев. Наиболее известными патогенными для человека видами являются *B. henselae* и *B. quintana* (оба представителя L4) [9].

Видообразование с глубоким разветвлением клад произошло в результате адаптации к млекопитающим и длительной бактериемии. Поначалу адаптация к конкретному хозяину имела решающее значение для успешной реализации стратегии скрытой инфекции: инфекции резервуарных хозяев обычно длительны и не вызывают явных симптомов заболевания; инфицирование случайных хозяев нередко протекает более выраженно. В ходе своей эволюции бартонеллы адаптировались к множеству хозяев и выработали факторы вирулентности. Представители богатых видами линий L3 и L4 инфицируют широкий круг млекопитающих-резервуаров. Резервуарный хозяин не только восприимчив к паразиту, но и способен к развитию хронической инфекции [9,10].

Экология и географическое распространение бартоanelл

Географическое распространение видов бартоanelл отражает географическое распространение их хозяев и/или переносчиков. Например, *B. henselae* и *B. quintana* встречаются по всему миру; виды *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae*, *B. weissii* и *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* – преимущественно в Европе и США. *B. vinsonii* subsp. *vinsonii* и *B. koehlerae* обнаруживаются исключительно в Америке, тогда как *B. grahamii*, *B. taylorii*, *B. doshiae*, *B. tribocorum*, *B. birtlesii* и *B. alsatica* – только в Европе. *B. bacilliformis* встречается на ограниченной территории Южной Америки. Континентально-специфические виды бартоanelл по большей части связаны с грызунами. Их филогенетический анализ показал значительные генетические различия между видами бартоanelл, тесно связанными с «кореными» грызунами Нового Света, и видами, ассоциированными с грызунами Старого Света [11].

Бартоanelлы – это грамотрицательные факультативные внутриклеточные паразиты, которые могут передаваться, главным образом, различными гематофагами-кровососущими (блохи, клещи, комары, москиты, клопы, мухи и вши) [12–15]. Кроме этого установлено, что красные муравьи и пауки также могут передавать бартоanelлы [16,17]. Прямая передача через контакт инфицированного хозяина другому восприимчивому организму не исключена, хотя маловероятна.

Бартоanelлы выявлены среди различных видов клещей [18–23]. Так, в работе Y. Regier, et al. показано, что превалентность бартоanelл в клещах варьировала в странах, где проводились исследования: наименьшая была отмечена в Чехии и Австрии (1,2% и 2,1% соответственно), а максимальная – в России и Нидерландах (44% и 60% соответственно) [18]. ДНК патогенного для человека *B. bacilliformis* была обнаружена в клещах *Amblyomma* spp. и *Rhipicephalus microplus* в Перу [22]. Эти исследования позволяют предположить, что членистоногие могут рассматриваться как потенциальные переносчики бартоanelл. Однако необходимо отметить, что наличие ДНК бартоanelл в клеще не означает напрямую, что патоген будет передан восприимчивому млекопитающему при присасывании к нему членистоного. Роль клещей в передаче бартоanelл по-прежнему остается недостаточно изученной [24].

Некоторые аспекты патогенеза и адаптации бартоanelл к кругу хозяев

Антигенная изменчивость и внутриклеточная персистенция бартоanelл являются эффективной стратегией для уклонения от иммунного ответа хозяина. Сильный иммунный ответ может снизить частоту бактериемии у хозяина, что приведет к его выздоровлению (при комбинированном действии специфического и неспецифического иммунитета). У иммунокомпетентных людей бартоanelлы обычно

вызывают локализованное заболевание. Однако слабый иммунитет может привести к повторной или длительной инфекции, в т.ч. опасной для жизни [25]. Уклонение бартоanelл от врожденного иммунного ответа способствует развитию внутриклеточной инфекции у хозяина. Патогенность бартоanelл зависит от множества факторов вирулентности (например, жгутиков, геминсвязывающих белков и тримерных аутоаутопортальных адгезинов, таких как BadA или Vomp), которые имеют решающее значение на определенных стадиях инфекционного цикла [9].

Две различные системы секреции типа IV (T4SS), приобретенные горизонтально разными линиями бартоanelл [26], опосредуют важные звенья взаимодействия с хозяином при инфицировании. Бактериальные системы секреции IV типа – мультибелковые комплексы, встроенные в клеточные оболочки бактерий и некоторых архей, служащие для секреции различных белков. Геномы всех эубартоanelл, кроме *B. bacilliformis* (L1), кодируют от одного до трех различных систем T4SS: Trw, Vbh/TraG и VirB/VirD4 [27].

Системы секреции типа IV бартоanelл ответственны за инвазии эритроцитов (Trw-T4SS), нарушение клеточных функций других клеток-мишеней, например, дендритных клеток, макрофагов, моноцитов и эндотелиальных клеток (VirB/VirD4-T4SS) и даже стволовых клеток человека. Система Trw-T4SS не транслоцирует никаких эффекторов, а вместо этого опосредует видоспецифическую адгезию к эритроцитам [9]. Процесс инфицирования эритроцитов бартоanelлами делится на три основных этапа: адгезию бартоanelл к эритроцитам, деформацию эритроцитов и инвазию с участием различных факторов вирулентности. Сохранение бартоanelл в эритроцитах оптимизирует передачу этих бактерий кровососущими членистоногими [28].

Система секреции VirB/VirD4 типа IV (VirB/VirD4-T4SS) является ключевым фактором вирулентности для перемещения эффекторных белков бартоanelл (Veps) в клетки хозяина для улучшения выживания и пролиферации бактерий. Бартоanelлы, лишённые VirB/VirD4-T4SS (т. е. виды *B. bacilliformis* и L2), передаются исключительно через укусы двукрылых (москитов, кусающих мух) со значительным повреждением кожи и кровотечением капилляров. Такое агрессивное пищевое поведение может обеспечить прямой путь к кровотоку для этих подвижных бартоanelл. Напротив, бартоanelлы, кодирующие VirB/VirD4-T4SS (т. е. L3, L4 и *B. ancashensis*), в первую очередь, связаны с передачей вшами и блохами. Эти кровососущие демонстрируют более тонкое поведение при питании кровью, которое не приводит к повреждению капилляров и, следовательно, не приводит к прямому пути проникновения бактерий в кровоток. Бартоanelлы инокулируются в дерму в результате расчесывания после укуса переносчиком [26,27].

Цикл передачи бартоanelл типичен для трансмиссивных болезней. Как правило, для бартоanelлезов

характерна персистирующая внутриэритроцитарная бактериемия у широкого спектра резервуаров-хозяев [26,29]. Текущая модель предполагает, что бактерии, колонизирующие своих векторных хозяев, попадают с их фекалиями на кожу млекопитающих и поверхностно инокулируются в дерму при расчесывании, укусе или царапине [9,26,28,30,31] с последующей колонизацией двух последовательных ниш – «дермальной ниши» и «ниши кровообращения». На кожной (дермальной) стадии инфекции бактерии взаимодействуют с такими клетками восприимчивого животного/человека, как дендритные клетки и макрофаги, чтобы достичь «ниши кровообращения». В этой нише бактерии колонизируют эндотелиальные клетки [32] и, возможно, другие типы клеток. Впоследствии Bartonella попадают в кровотоки, где они вызывают длительную внутриэритроцитарную бактерию – стадию инфекции, ограниченную естественным резервуаром-хозяином [28]. Возникающая в результате длительная внутриэритроцитарная бактериемия представляет собой специфическую адаптацию к способу передачи кровососущими [9]. Зараженная кровь впоследствии передается другому резервуару или случайному хозяину. Bartonella также могут инфицировать слюнные железы членистоногих.

В ходе своей эволюции Bartonella адаптировались к множеству хозяев и выработали разные факторы вирулентности [33]. Большинство видов Bartonella являются зоонозными патогенами, резервуарными хозяевами которых служит широкий круг млекопитающих, преимущественно мелких (различные виды грызунов, землероек и летучих мышей) [9]. Различные виды Bartonella по всему миру были выделены у диких и домашних животных, включая кошек, собак, кроликов, циветт, грызунов, лошадей, крупный рогатый скот, горных и африканских львов, ягуаров, леопардов, гепардов, рысей, койотов, шакалов, волков, серых и рыжих лисиц, лосей, оленей, флоридских пантер, пум, мангустов, кенгуру, белух, морских свинок и др. [19,20], а также у летучих мышей и членистоногих [34]. Однако до конца остается невыясненным, играют ли данные животные роль потенциальных резервуарных хозяев [18].

Bartonella, связанные с грызунами, распространены по всему миру и являются предметом исследований ученых почти на всех континентах, в частности, на сегодня известно об исследованиях в 67 странах мира [11,13]. Подобно возбудителям других трансмиссивных инфекций, Bartonella также имеют естественный цикл, который включает хозяина-резервуара, у которого они вызывают хроническую внутриэритроцитарную бактерию, и переносчика, передающего бактерии от хозяев-резервуаров новым хозяевам [6]. Это могут быть новые компетентные или случайные хозяева. Bartonella уникальны из-за своей специфической связи с млекопитающими-хозяевами-резервуарами (или переносчиками) [34,35], у которых

они преимущественно вызывают бессимптомную хроническую бактерию. Bartonella могут претендовать на роль единственного рода среди бактерий, способного вызывать бессимптомную бактерию у млекопитающих и, таким образом, стать исключением из постулата Коха, что бактерии не встречаются в крови здоровых животных или человека [36].

Бартонеллезная инфекция у людей

Bartonella поражают людей на протяжении сотен и тысяч лет, о чем свидетельствует анализ древних человеческих останков, показывающий, что *B. quintana* и *B. henselae* инфицировали человека более 4000 лет назад [37,38]. Изучение артефактов доколумбовых культур показало, что перуанская бородавка (одна из форм болезни Карриона, вызванная *B. bacilliformis*) встречалась в Эквадоре за 1000 лет до прихода европейцев [39].

Инфекции, обусловленные патогенными Bartonella, остаются эндемичными для ряда регионов мира и продолжают вызывать спорадические вспышки во разных странах [7]. Bartonella – инфекции с широким спектром клинических симптомов и состояний у человека, которые могут проявляться в широком диапазоне – от субклинического течения (якобы безобидного сосуществования в сосудистой сети) до васкулитов, тромбоэмболий, разрыва селезенки, инфекций сосудистых имплантатов, миокардитов, эндокардитов, вазо-пролиферативных поражений, представляя уже серьезную опасность для жизни [40,41]. На тяжесть клинических проявлений оказывают влияние иммунный статус пациента, факторы вирулентности определенных видов Bartonella, бактериальная нагрузка. Хроническая бартонеллезная инфекция также может сопровождаться целым спектром клинических проявлений.

С патологиями человека связаны не менее 20 видов Bartonella (табл. 1), некоторые из которых (*B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*) чаще других отмечаются как этиологические источники бартонеллез [20,42,43]. В Соединенных Штатах *B. henselae* является наиболее распространенным патогеном среди Bartonella, вызывая ежегодно до 12 500 официально регистрируемых случаев заболевания [44].

Человек обычно является случайным хозяином Bartonella. Микроорганизмы, как правило, обнаруживаются в резервуарных хозяевах, к которым можно отнести и домашних животных, включая кошек и собак [27]. Владельцы кошек и собак, некоторые профессиональные группы (ветеринары, ветеринарные медсестры и люди, работающие с животными, охотники, лесные рабочие и пр.) подвергаются повышенному риску заражения, поскольку они чаще контактируют с резервуарными хозяевами и переносчиками Bartonella [18,45–47]. Сероэпидемиологические исследования, проведенные в Испании [48] показали, что от 11,2% до

Таблица 1. Виды бартонелл, вызывающих заболевания или патологические состояния у людей
 Table 1. Types of bartonella that cause diseases or pathological conditions in humans

Возбудитель бартонеллеза The causative agent of bartonellosis	Год открытия (реклассификации) Year of opening (reclassification)	Переносчик Vector	Известное географическое распространение возбудителя или места изоляции The known geographical distribution of the pathogen or the place of isolation of the pathogen	Известные основные резервуарные хозяева Known major reservoir hosts	Патология у человека Pathology in humans
<i>B. bacilliformis</i>	1909	москиты <i>Lutzomyia</i> (<i>L. verrucarum</i> , <i>L. reigiensis</i> , <i>L. peruensis</i> , <i>L. robusta</i> , <i>L. colombiana</i> , <i>L. ayacuchensis</i> , <i>L. gomezi</i> и др.), <i>Phlebotomus</i> (мошки), блохи, песчанная муха, возможно клещи <i>Lutzomyia</i> mosquitoes (<i>L. verrucarum</i> , <i>L. pratensis</i> , <i>L. robusta</i> , <i>L. colombiana</i> , <i>L. ayacuchensis</i> , <i>L. gomez</i> , v. v.), flea mosquitoes, possibly ticks	Южная Америка (Перу, Эквадор, Колумбия, Чили, Боливия), Гватемала. Преимущественно возникновение болезни строго ограничено эндемичными для перуанских Анд и регионов Эквадора и Колумбии South America (Peru, Ecuador, Colombia, Chile, Bolivia), Guatemala. Predominantly, the occurrence of the disease is strictly limited to those endemic to the Peruvian Andes and the regions of Ecuador and Colombia	человек, ночная кошачья обезьяна (<i>Aotus inflatus</i>) human, nocturnal feline, monkey (<i>Aotus inflatus</i>)	Болезнь Карриона, двухфазное заболевание (острая форма – первичная гемолитическая «лихорадка Оройя» (системный бартонеллез) со смертностью до 90% у нелеченных пациентов), хроническая форма – «перуанская бородавка (кожный и кожно-слизистый бартонеллез), приводящая к ангиогенным поражениям кожи («перуанская бородавка»), бактериемия» Carrión disease, a two-phase disease (acute form - primary geolytic «Oroya fever» (systemic bartonellosis) with a mortality rate of up to 90% in untreated patients), the chronic form is «Peruvian wart (cutaneous and mucosal bartonellosis), leading to angiogenic skin lesions («Peruvian wart»), bacteremia)
<i>B. quintana</i> (до 1993 г. - <i>Rochalimaea quintana</i>) <i>B. quintana</i> (until 1993 - <i>Rochalimaea quintana</i>)	1917 (1993)	вши человека, кошачьи блохи (<i>Stenopscephalides felis</i>), блохи грызунов, постельные клопы, блохи кошки (случайный механизм передачи) human lice, cat fleas (<i>Stenopscephalides felis</i>), rodent fleas, bed bugs, cats (random transmission mechanism)	повсеместно, на всех континентах (Европа, Северная Америка, Азия, Африка, Австралия), кроме Антарктиды everywhere, on all continents (Europe, North America, Asia, Africa, Australia), except Antarctica	человек, грызуны, собаки, кошки, макаки human, rodents, dogs, cats, macaques	окопная лихорадка (траншейная лихорадка, пятнивая лихорадка, волынская лихорадка, горюдая окопная лихорадка (у бездомных и наркоманов) и т.д.), генерализованная лимфаденопатия, бацилярный ангиоматоз, пелиозный гепатит, культурально-негативные эндокардиты, аневризмы, васкулиты и/или тромбозы, хроническая бактериемия, литические поражения костей, бацилярный пелиозный гепатит, расстройство центральной нервной системы, бартонеллезный (рохалимический) синдром с бактериемией, глазные симптомы, неспецифические симптомы (лихорадка, головная боль, анорексия, миалгия), причина оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных. От 80 до 90% пациентов имеют эритематозные, макулопапулезные поражения размером до 1 см на туловище, языке, гиперемия конъюнктивы trench fever (five-day fever, Volyn fever, urban trench fever (in homeless and drug addicts), etc.), generalized lymphadenopathy, bacillary angiomatosis, peliotic hepatitis, culturally negative endocarditis, aneurysms, vasculitis and/or thrombosis, chronic bacteremia, lytic bone lesions,

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Возбудитель бартонеллеза The causative agent of bartonellosis	Год открытия (реклассификации) Year of opening (reclassification)	Переносчик Vector	Известное географическое распространение возбудителя или места изоляции возбудителя The known geographical distribution of the pathogen or the place of isolation of the pathogen	Известные основные резервуарные хозяева Known major reservoir hosts	Патология у человека Pathology in humans
<i>B. clarridgeiae</i>	1996	кошачьи блохи <i>C. felis</i> , клещи <i>C. felis</i> cat fleas, ticks	повсеместно: Северная Америка (США), Европа (Франция, Греция), Южная Америка (Парагвай), Азия (Япония, Лаос Восточный Алжир, Иран, Тунис, Египет, Ирак, Марокко), Россия и т.д. everywhere: North America (USA), Europe (France, Greece), South America (Paraguay), Asia (Japan, Laos, Algeria, Iran, Tunisia, Egypt, Iraq, Morocco), Russia, etc.	домашние кошки, собаки, человек domestic cats, dogs, human	bacillary peliotic hepatitis, central nervous system disorder nervous system, bartonella (rohalimic) syndrome with bacteriemia, ocular symptoms, nonspecific symptoms (fever, headache, anorexia, myalgia), the cause of opportunistic infection in HIV-infected people. From 80 to 90% of patients have erythematous, maculopapular lesions up to 1 cm in size on the trunk, tongue, conjunctival hyperemia
<i>B. elizabethae</i> (до 1993 г. - <i>Rochalimaea elizabethae</i>) <i>B. elizabethae</i> (until 1993 - <i>Rochalimaea elizabethae</i>)	1986 (1993)	блохи (<i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>C. felis</i> и т.д.), клещи fleas (<i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>C. felis</i> , etc.), ticks	Азия (Китай, Япония, Тайвань, Таиланд, Непал, Палестина, Иран, Ирак, Пакистан, Израиль, Бангладеш, Афганистан), Африка (Тунис, Египет, Марокко, Восточный Алжир), Северная (США) и Южная (Перу) Америка, Европа (Грузия) Asia (China, Japan, Taiwan, Thailand, Nepal, Palestine, Iran, Iraq, Pakistan, Israel, Bangladesh, Afghanistan), Africa (Tunisia, Egypt, Morocco, Eastern Algeria), North (USA) and South (Peru) America, Europe (Georgia)	грызуны (разные виды крыс, обнаружена у 43 видов мелких млекопитающих в 34 странах), человек, собаки rodents (different types of rats, found in 43 species of small mammals in 34 countries), human, dogs	культурально-негативные эндокардиты, нейроретиниты, бациллярный ангиоматоз, острое лихорадочное заболевание головная боль лихорадка, миалгия), лимфаденопатия, бактериемия culturally negative endocarditis, neuroretinitis, bacillary angiomatosis, acute febrile disease (headache, fever, myalgia), lymphadenopathy, bacteriemia
<i>B. henselae</i> (до 1993 г. - <i>Rochalimaea henselae</i>) <i>B. henselae</i> (until 1993 - <i>Rochalimaea henselae</i>)	1950 (1993)	кошачьи блохи (<i>C. felis</i>), собачьи блохи (<i>C. canis</i>), вши, клещи, пауки cat fleas (<i>C. felis</i>), dog fleas (<i>C. canis</i>), lice, ticks, spiders scratch or bite infected cats	повсеместно: Азия (Иордания, Япония, Египет, Иран, Ирак, Саудовская Аравия, Палестина, Корея), Южная Америка, Африка (Египет, Марокко, Тунис Северная Америка (США), Европа (Франция, Германия, Дания, Россия, Венгрия, Греция, Швейцария и т.д.), Австралия	домашние кошки, собаки, человек, койот, морская выдра, лошади, быки, морские свинки, кролики	возбудитель является причиной множества клинических форм у людей, которые приводят к различным исходам заболевания в зависимости от иммунного статуса пациента: болезнь кошачьей царапины, бациллярный ангиоматоз, бациллярный пелиозный гепатит (бациллярный пелиоз), культурально-негативные эндокардиты, нейроретинит, менингит, энцефалит,

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Возбудитель bartonellosis The causative agent of bartonellosis	Год открытия (реклассификации) Year of opening (reclassification)	Переносчик Vector	Известное географическое распространение возбудителя или места изоляции возбудителя The known geographical distribution of the pathogen or the place of isolation of the pathogen	Известные основные резервуарные хозяева Known major reservoir hosts	Патология у человека Pathology in humans
<i>B. vinsonii</i>	1993		everywhere: Asia (Jordan, Japan, Egypt, Iran, Iraq, Saudi Arabia, Palestine, Korea), South America, Africa (Egypt, Morocco, Tunisia North America (USA), Europe (France, Germany, Denmark, Russia, Hungary, Greece, Switzerland, etc.), Australia	domestic cats, dogs, human, coyote, sea otter, horses, bulls, guinea pigs, rabbits	поперечные миелиниты, лимфадениты, аневризмы, васкулиты и/или тромбозы, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, специфические симптомы (головная боль, лихорадка, миалгия) The pathogen is the cause of many clinical forms in humans that lead to different disease outcomes depending on the patient's immune status: cat scratch disease, bacillary angiomatosis, bacillary peliosis hepatitis (bacillary peliosis), culture-negative endocarditis, bacteremia with fever, myocarditis, neuroretinitis, meningitis, encephalitis, transverse myelitis, lymphadenitis, aneurysms, vasculitis and/or thrombosis, epithelioid hemangioendothelioma, specific symptoms (headache, fever, myalgia)
subsp. <i>arupensis</i>	1999	блохи, клещи fleas, ticks	Таиланд Thailand	грызуны (белоногая мышь), собаки, человек, крупный рогатый скот rodents (white-footed mouse), dogs, human, cattle	культурально-негативные эндокардиты, острое лихорадочное заболевание, неспецифические симптомы (головная боль, миалгии, головокружение, утомляемость, лихорадка неясного генеза, повышение активности печеночных ферментов), неврологические расстройства, гранулематозные поражения печени, бактериемия, бессонница culturally negative endocarditis, acute febrile disease, nonspecific symptoms (headache, myalgia, dizziness, fatigue, fever of unknown origin, increased activity of liver enzymes), neurological disorders, granulomatous liver lesions, bacteremia, insomnia
subsp. <i>berkhoffii</i>	1995	блохи, клещи fleas, ticks	космополит: Северная Америка (США, Канада), Европа, Азия (Китай, Иран, Ирак), Южная Америка, Африка Cosmopolitan: North America (USA, Canada), Europe, Asia (China, Iran, Iraq), South America, Africa	собаки, койоты, лисы, красный волк, кошки, лошади, человек dogs, coyotes, foxes, red wolf, cats, horses, human	культурально-негативные эндокардиты, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, артралгии, миалгии, септицемии, артриты, нейропатия, бациллярный ангиоматоз (у пациентов с ВИЧ-инфекцией), пролиферативные сосудистые заболевания, глазные симптомы culturally negative endocarditis, epithelioid hemangioendothelioma, arthralgia, myalgia, septicemia, arthritis, neuropathy, bacillary proliferative vascular diseases, ocular symptoms

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Возбудитель бартонеллеза The causative agent of bartonellosis	Год открытия (реклассификации) Year of opening (reclassification)	Переносчик Vector	Известное географическое распространение возбудителя или места изоляции возбудителя The known geographical place of isolation of the pathogen	Известные резервуарные хозяева Known major reservoir hosts	Патология у человека Pathology in humans
subsp. <i>vinsonii</i>	1946	блохи, клещи fleas, ticks	Канада, Таиланд Canada, Thailand	грызуны (<i>Microtus pennsylvanicus</i>) rodents (<i>Microtus pennsylvanicus</i>)	острое лихорадочное заболевание (головная боль, миалгии, головокружение, усталость), неспецифические психоневрологические симптомы, бактериемия acute febrile disease (headache, myalgia, dizziness, fatigue), nonspecific neuropsychiatric symptoms, bacteremia
subsp. <i>yucatanensis</i>	2016	блохи, клещи? fleas, ticks?	Мексика Mexico	грызуны rodent	нет данных no data available
<i>B. doshiae</i> (до 1995 г. - <i>Grahamella doshiae</i>) (until 1995 - <i>Grahamella doshiae</i>)	1995	блохи грызунов rodent fleas	Великобритания, Швейцария, Афганистан Great Britain, Switzerland, Afghanistan	грызуны, человек rodent, human	неспецифические симптомы (усталость, нечеткость зрения, артралгия) non-specific symptoms (fatigue, blurred vision, arthralgia)
<i>B. grahamii</i> (до 1995 г. - <i>Grahamella grahamii</i>) (until 1995 - <i>Grahamella grahamii</i>)	1995	блохи грызунов (<i>C. nobilis</i>), клещи <i>I. ricinus</i> ? rodent fleas (<i>C. nobilis</i>), <i>I. ricinus</i> ?	Азия (Китай, Япония, Таиланд, Япония), Европа (Россия, Швеция, Дания, Великобритания, Польша, Испания, Германия, Швейцария, Нидерланды, Словения), Северная Америка (Канада, США) Asia (China, Japan, Thailand, Japan), Europe (Russia, Sweden, Denmark, Great Britain, Poland, Spain, Germany, Switzerland, Netherlands, Slovenia), North America (Canada, USA)	грызуны (рыжая полевка, крысы), обнаружен у 53 видов мелких млекопитающих в 31 стране, человек, собаки, домашние кошки rodents, rats, found in 53 species of small mammals in 31 countries, human, dogs, domestic cats	болезнь кошачьей царапины (пациент с ослабленным иммунитетом), нейроретиниты, эндокардиты, лимфаденопатия, увеиты cat scratch disease (immunocompromised patient), neuroretinitis, endocarditis, lymphadenopathy, uveitis
<i>B. washoensis</i>	1995	блохи, клещи fleas, ticks	Северная Америка (США), Европа (Литва, Чехия), Азия North America (USA), Europe (Lithuania, Czech Republic), Asia	белки, кролики (<i>Oryctolagus cuniculus</i>), человек, собаки squirrels, rabbits (<i>Oryctolagus cuniculus</i>), human, dogs	менингиты, миокардиты, культурально-негативные эндокардиты, лихорадка meningitis, myocarditis, culture-negative endocarditis, fever

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Возбудитель bartonellosis The causative agent of bartonellosis	Год открытия (реклассификации) Year of opening (reclassification)	Переносчик Vector	Известное географическое распространение возбудителя или места изоляции The known geographical distribution of the pathogen or the place of isolation of the pathogen	Известные основные резервуарные хозяева Known major reservoir hosts	Патология у человека Pathology in humans
subsp. <i>cuponyi</i> (<i>Candidatus</i>)	2008	нет данных no data available	нет данных no data available	грызуны (луговые собачки) rodents (prairie dogs)	нет валидной публикации no valid publication
subsp. <i>brasiliensis</i> (<i>Candidatus</i>)	2020	нет данных no data available	нет данных no data available	мелкие млекопитающие small mammals	нет валидной публикации no valid publication
<i>B. tribocorum</i>	1998	блохи (<i>Xenopsylla</i> spp. и т.д.) fleas (<i>Xenopsylla</i> spp., etc.)	Европа (Бельгия, Франция, Грузия), Азия (Китай, Япония, Бангладеш, Израиль, Палестина), Северная и Южная (Бразилия) Америка Europe (Belgium, France, Georgia), Asia (China, Japan, Bangladesh, Israel, Palestine), North and South (Brazil) America	обнаружена у 30 видов мелких млекопитающих в 34 странах It is found in 30 species of small mammals in 34 countries	острое лихорадочное заболевание неспецифические симптомы (усталость, мышечная боль, головная боль), лимфаденопатия acute febrile disease nonspecific symptoms (fatigue, muscle pain, headache), lymphadenopathy
<i>B. alsatica</i>	1999	кроличьи блохи (<i>Spilopsyllus cuniculi</i> и <i>X. cunicularis</i>), клещи rabbit fleas (<i>Spilopsyllus cuniculi</i> and <i>X. cunicularis</i>), ticks	Европа (Франция) Europe (France)	дикие и домашние кролики (<i>Oryctolagus cuniculus</i>), человек (редко) wild and domestic rabbits (<i>Oryctolagus cuniculus</i>), human (rare)	культурально-негативные эндокардиты, мембранопролиферативный гломерулонефрит, лимфаденопатия, лимфадениты culturally negative endocarditis, membranoproliferative glomerulonephritis, lymphadenopathy, lymphadenitis
<i>B. koehlerae</i>	1999	кошачьи блохи (<i>C. felis</i>), блохи грызунов, клещи (<i>R. sanguineus</i>) cat fleas (<i>C. felis</i>), rodent fleas, ticks (<i>R. sanguineus</i>)	Северная (США) и Южная Америка, Европа, Африка (Намибия), Азия (Афганистан, Палестина) North (USA) and South America, Europe, Africa (Namibia), Asia (Afghanistan, Palestine)	домашние кошки, грызуны (песчанки), собаки, человек	культурально-негативные эндокардиты, болезнь кошачьей царапины, бактериемия, невропатия, глазные симптомы culturally negative endocarditis, cat scratch disease, bacteremia, neuropathy, ocular symptoms
subsp. <i>koehlerae</i>	2000	блохи fleas	США USA	кошки, львы cats, lions	нет данных no data available
subsp. <i>boulouisii</i>	2016	блохи fleas	США USA	пума, рысь cougar, lynx	нет данных no data available
subsp. <i>bothieri</i>	2016	блохи fleas	США USA	пума, рысь cougar, lynx	нет данных no data available

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Возбудитель бартонеллеза The causative agent of bartonellosis	Год открытия (реклассификации) Year of opening (reclassification)	Переносчик Vector	Известное географическое распространение возбудителя или места изоляции возбудителя The known geographical distribution of the pathogen or the place of isolation of the pathogen	Известные основные резервуарные хозяева Known major reservoir hosts	Патология у человека Pathology in humans
<i>B. schoenbuchensis</i>	2001	кусающие мухи - <i>Lipoptena cervi</i> (оленья муха), клещи biting flies - <i>Lipoptena cervi</i> (deer fly), ticks	Европа (Германия, Австрия) Europe (Germany, Austria)	олени, косули, лоси, крупный рогатый скот, человек deer, roe deer, moose, cattle, human	олений дерматит у человека deer dermatitis in humans
<i>B. rattimassiliensis</i>	2004	блохи грызунов, <i>Polypylax spinulosa</i> , <i>Horoppleura pacifica</i> grizunov's fleas, <i>Polypylax spinulosa</i> , <i>Horoppleura pacifica</i>	Европа (Франция), Азия (Япония, Непал, Таиланд, Пакистан), Африка (Египет) Europe (France), Asia (Japan, Nepal, Thailand, Pakistan), Africa (Egypt)	серые крысы, человек grey rats, human	острое лихорадочное заболевание acute febrile illness
<i>B. rochalimae</i>	2007	блохи (<i>Xenopsylla</i> spp и т.д.), клещи (<i>Hyalomma dromedarii</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>) fleas (<i>Xenopsylla</i> spp. etc), ticks (<i>Hyalomma dromedarii</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>)	Северная (США) и Южная (Чили, Перу) Америка, Европа, Азия (Иран, Ирак, Непал, Палестина), Африка (Тунис, Марокко) North (USA) and South (Chile, Peru) America, Europe, Asia (Iran, Iraq, Nepal, Palestine), Africa (Tunisia, Morocco)	собаки, грызуны, кошки, койоты, лисы, еноты, человек dogs, rodents, cats, coyotes, foxes, raccoons, human	симптомы, подобные малярии; симптомы, подобные болезни Карриона; кожные поражения, спленомегалия, лихорадка malaria-like symptoms; Carrion disease-like symptoms; skin lesions, splenomegaly, fever
<i>B. tamiae</i>	2008	клещи, мухи ticks, flies	Южная Азия, Алжир, Таиланд South Asia, Algeria, Thailand	грызуны (крысы), кошка, человек rodents (rats), cat, human	неспецифические симптомы (лихорадка, миалгии, головная боль, усталость, желтуха (макулопапулезная) сыпь), эндокардиты nonspecific symptoms (fever, myalgia, headache, fatigue, nodular (maculopapular) rash), endocarditis
<i>B. melophagi</i> (ранее - <i>Candidatus</i> Bartonella melophagi) <i>Candidatus</i> Bartonella melophagi)	2006 (2016)	овечьи кедды (кровососки <i>Melophagus ovinus</i>) клещи sheep speckers (bloodsuckers <i>Melophagus ovinus</i>) mites	Африка (Эфиопия, северный Алжир), Северная (США) и Южная (Перу) Америка, Европа (Хорватия, Австрия, Чехия Шотландия), Китай Africa (Ethiopia, northern Algeria), America, Europe (Croatia, Austria, Czech Republic, Scotland), China	домашние овцы, человек domestic sheep, human	неспецифические симптомы (проблемы со сном, мышечная слабость, боль в суставах, тремор лица) non-specific symptoms (sleep problems, muscle weakness, joint pain, facial tremor).
<i>B. ancashensis</i> (ранее - <i>Candidatus</i> Bartonella ancashii)	2013 (2015)	неизвестен, возможно, определенные виды комаров unknown, possibly certain types of mosquitoes	Южная Америка (Перу) South America (Peru)	человек human	хроническое кожное высыпание (перуанская бородавка (<i>verruca peruana</i>)) chronic skin rash (Peruvian wart (<i>verruca peruana</i>))

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Возбудитель бартонеллеза The causative agent of bartonellosis	Год открытия (реклассификации) Year of opening (reclassification)	Переносчик Vector	Известное географическое распространение возбудителя или места изоляции возбудителя The known geographical distribution of the pathogen or the place of isolation of the pathogen	Известные основные резервуарные хозяева Known major reservoir hosts	Патология у человека Pathology in humans
<i>Candidatus</i> Bartonella mayotimonensis	2010	кровососки летучих мышей, блохи, клещи bloodsucking bats, fleas, ticks	Северная (США), Центральная и Южная Америка, Европа (Великобритания, Франция, Венгрия) Грузия, Азия (Таиланд) и Африка (Нигерия) North (USA), Central and South America, Europe (UK, France, Spain, Finland, Romania, Hungary) Georgia, Asia (Thailand) and Africa (Nigeria)	летучие мыши, человек bats, human	культурально-негативные эндокардиты culturally negative endocarditis
<i>Candidatus</i> Bartonella rousetii	2020	мухи flies	Африка (Кения, Замбия, Нигерия и т.д.) Africa (Kenya, Zambia, Nigeria, etc.)	летучие мыши bats	недостаточно данных, лихорадочные состояния insufficient data, feverish conditions

56% обследованных ветеринарных специалистов имели антитела к *B. henselae*, *B. quintana* и/или *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*. В одной из работ было показано, что ДНК бартонелл была обнаружена в крови 28% ветеринарных работников, тогда как в контрольных группах бартонеллы не были выявлены [18]. Известен случай заражения ветеринара *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* в результате укола иглой [45]. Предполагается, что инфекции *B. henselae* стали причиной смерти двух ветеринаров в 2013 г. [49]. В недавнем исследовании в Германии IgG к *B. henselae* были обнаружены у почти 45% работников лесного хозяйства, что может быть связано с интенсивным контактом с кровососущими [47]. Более высокий риск заражения бартонеллами описан у бездомных, алкоголиков и наркоманов [37,50–52]. Переливание крови определен как один из факторов риска передачи бартонеллезной инфекции [18].

Многие виды грызунов обитают в непосредственной близости от людей, поэтому их контакты с людьми не являются маловероятным событием. Случайная передача специфичных для грызунов видов бартонелл человеку, как нерезервуарному хозяину, может привести к заболеванию [32,53]. Вместе с тем в литературе описано лишь небольшое количество лабораторно подтвержденных клинических случаев (24 случая) бартонеллеза у людей, ассоциированного с грызунами [13], в результате инфицирования *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *B. elizabethae*, *B. alsatica*, *B. tribocorum*, *B. doshiae*, *B. grahamii*, *B. rattimassiliensis*. Следует отметить, что патогенность для человека большинства видов бартонелл, выделенных от грызунов, до сих пор неизвестна [53]. Возможными причинами относительно низкого числа случаев заболеваний людей, по сравнению с высокой распространенностью бартонелл среди мелких млекопитающих, являются: недостаточная в целом осведомленность врачей об инфекциях, вызываемых бартонеллами у людей (в том числе, ассоциированных с грызунами); отсутствие диагностических наборов реагентов для лабораторной верификации инфекции.

Атипичное течение установленной трансмиссивной инфекции может наблюдаться при коинфицировании бартонеллами [54,55]. В частности, у пациентов с атипичным нейроборрелиозом была подтверждена инфицированность не только *B. burgdorferi* sensu lato, но и *B. henselae* [56]. Следует отметить, что переносчик (в частности, клещ) может быть заражен несколькими возбудителями. В одной из работ одновременная встречаемость боррелий, анаплазм/эрлихий и бартонелл была выявлена у 2,9% клещей *I. persulcatus* [54].

Заключение

Большое генетическое разнообразие бартонелл и их широкое распространение представляют недооцененную опасность для здоровья населения. Только видов, вызывающих патологические состояния

у человека, к настоящему времени известно не менее 20.

Бартонеллезная инфекция проявляется широким спектром симптомов – от субклинических течений с умеренным уровнем заболеваемости (например, траншейная лихорадка человека, вызываемая *B. quintana*) до опасного для жизни человека заболевания, примером которого является болезнь Карриона (этиологический источник – *B. bacilliformis*).

Между тем медицинские работники нередко игнорируют бартонеллезы. Кроме того, ресурсы для лабораторного подтверждения бартонеллеза в настоящее время весьма ограничены. Возможно, необходимо рассмотреть вопрос о скрининге доноров крови на наличие возбудителя бартонеллезной инфекции, особенно при переливании крови определенным группам риска для предотвращения трансфузионной передачи инфекции [18].

В РФ отсутствует официальная регистрация бартонеллезной инфекции, она не включена в Форму №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» федеральной статистической отчетности Роспотребнадзора. В настоящее время не приходится объективно судить о масштабе распро-

странении бартонеллезов среди населения в нашей стране. Имеются лишь отрывочные данные: в различных субъектах РФ были выявлены больные, инфицированные *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *B. henselae* [58–60]. Бартонеллы были выделены из крови инфицированных людей [61–64]. Отдельные исследования показали наличие бартонелл среди диких мелких млекопитающих [63], в иксодовых клещах [57,61,63], комарах [61]. ДНК *B. henselae* была обнаружена у 38–44% клещей *I. persulcatus* в Западной Сибири [64]. Высокая встречаемость бартонелл в клещах и других экологических нишах, а также геновидовое разнообразие, не уступающее или даже превосходящее род *Borrelia* [65], может привести к тому, что бартонеллезы встанут в один ряд по эпидемиологической значимости с официально регистрируемыми иксодовыми клещевыми боррелиозами, лидирующими в настоящее время среди клещевых инфекций бактериальной этиологии.

Глобальное потепление представляет собой дополнительный фактор, способствующий распространению бартонеллезов, в связи с расширением географического ареала их переносчиков и основных резервуарных хозяев.

Литература\References

1. LPSN bacterio.net. Доступно на Available at: <https://psn.dsmz.de/genus/bartonella>. Ссылка действительна на 09.08.2024 г. The link is valid in 09.08.2024
2. Kumar S, Stecher G, Suleski M, et al. TimeTree: a resource for timelines, timetrees, and divergence times. *Molecular biology and evolution*. 2017 Vol.34, N7. P. 1812–1819.
3. Marin J, Battistuzzi FU, Brown AC, et al. The Timetree of Prokaryotes: New Insights into Their Evolution and Speciation. *Molecular biology and evolution*. 2017 Vol. 34, N2. P. 437–446.
4. Segers FH, Kešnerová L, Kosoy M, et al. Genomic changes associated with the evolutionary transition of an insect gut symbiont into a blood-borne pathogen. *The ISME journal*. 2017 Vol. 11, N5. P. 1232–1244.
5. McKee C.D., Bai Y, Webb CT, et al. Bats are key hosts in the radiation of mammal-associated *Bartonella* bacteria. *Infection, Genetics and Evolution*. 2021 Vol. 89. P. 104719.
6. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, et al. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales*. *International journal of systematic bacteriology*. 1993 Vol.43, N4. P. 777–886.
7. Birtles RJ, Harrison TG, Saunders NA, et al. Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*, with descriptions of *Bartonella talpae* comb. nov., *Bartonella peromysci* comb. nov., and three new species, *Bartonella grahamii* sp. nov., *Bartonella taylorii* sp. nov., and *Bartonella doshiae* sp. nov. *International journal of systematic bacteriology*. 1995 Vol.45. P.1–8.
8. Houpiakian P, Raoult D. Molecular phylogeny of the genus *Bartonella*: what is the current knowledge? *FEMS microbiology letters*. 2001 Vol. 200, N1. P. 1–7.
9. Wagner A, Dehio C. Role of distinct type-IV-secretion systems and secreted effector sets in host adaptation by pathogenic *Bartonella* species. *Cell Microbiology*. 2019 Vol.21 P.13004.
10. Jackson LA, Spach DH. Emergence of *Bartonella quintana* infection among homeless persons. *Emerging infectious diseases*. 1996 Vol.2. P.141–144.
11. Krügel M, Król N, Kempf V, et al. Emerging rodent-associated *Bartonella*: a threat for human health? *Parasites & Vectors*. 2022 Vol.15, 113.
12. Jiyipong T, Jittapalpong S, Morand S, et al. *Bartonella* species in small mammals and their potential vectors in Asia. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2014 Vol. 4, N10. P.757–767.
13. Breitschwerdt EB, Kordick DL. *Bartonella* infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *Clinical microbiology reviews*. 2000 Vol.13, N3. P.428–438.
14. Chomel BB, Kastan RW. *Bartonellosis*, an increasingly recognized zoonosis. *Journal of applied microbiology*. 2010 Vol.109, N3. P.743–750.
15. Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, et al. *Rickettsioses in Europe. Microbes and infection*. 2015 Vol. 17, N11–12. P. 834–838.
16. Mascarelli PE, Maggi RG, Hopkins S, et al. *Bartonella henselae* infection in a family experiencing neurological and neurocognitive abnormalities after woodlouse hunter spider bites. *Parasites & vectors*. 2013 Vol.6, 98.
17. Guru PK, Agarwal A, Fritz A. A miraculous recovery: *Bartonella henselae* infection following a red ant bite. *BMJ case reports*. 2018, bcr2017222326.
18. Regier Y, Rourke F, Kempf VA. *Bartonella* spp. – a chance to establish One Health concepts in veterinary and human medicine. *Parasites & vectors*. 2016 Vol.9, N1, 261.
19. Kosoy M, Goodrich I. Comparative Ecology of *Bartonella* and *Brucella* Infections in Wild Carnivores. *Frontiers in veterinary science*. 2019 Vol.5, 322.
20. Cheslock M, Embers M. Human *Bartonellosis*: An Underappreciated Public Health Problem? *Tropical medicine and infectious disease*. 2019 Vol.4,N2, 69.
21. Dietrich F, Schmidgen T, Maggi RG, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Applied and environmental microbiology*. 2010 Vol.76, N5. P. 1395–1398.
22. Del Valle-Mendoza J, Rojas-Jaimes J, Vasquez-Achaya F, et al. Molecular identification of *Bartonella bacilliformis* in ticks collected from two species of wild mammals in Madre de Dios: Peru. *BMC research notes*. 2018.Vol.11, N1.P. 405.
23. Angelakis E, Pulcini C, Waton J, et al. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by *Bartonella henselae* after tick bite. *Clinical infectious diseases*.2010 Vol.50,N4. P. 549–551.
24. Telford SR, Wormser GP. *Bartonella* spp. transmission by ticks not established. *Emerging Infection Diseases*. 2010 Vol.16. P.379–384.
25. Minnick MF, Anderson BE Chapter 105 – *Bartonella*. In: Tang YW, Sussman M, Liu D, et al. *Molecular Medical Microbiology*. 2nd ed. Academic Press. Boston, FL, USA. 2015 P. 1911–1939.
26. Jin X, Gou Y, Xin Y, et al. Advancements in understanding the molecular and immune mechanisms of *Bartonella* pathogenicity. *Frontiers in microbiology*. 2023 Vol.14, 1196700.
27. Fromm K, Dehio Ch. The Impact of *Bartonella* VirB/VirD4 Type IV Secretion System Effectors on Eukaryotic Host Cells. *Frontiers in microbiology*. 2021 Vol.12, 762582.
28. Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB, et al. Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors. *Veterinary research*. 2009 Vol. 40,29.
29. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of *bartonella* infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2014 Vol.44. P.16–25.
30. Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic *Bartonella* infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004 Vol.224, N8.P.1270–1279.

31. Oksi J, Rantala S, Kilpinen S, et al. Cat scratch disease caused by *Bartonella grahamii* in an immunocompromised patient. *Journal of clinical microbiology*. 2013 Vol. 51, N8. P.2781–2784.
32. Lins KA, Drummond MR, Velho PE. Cutaneous manifestations of bartonellosis./*Anais brasileiros de dermatologia*. 2019 Vol. 94, N5. P.594–602.
33. Alexander B. A review of bartonellosis in Ecuador and Colombia.*The American journal of tropical medicine and hygiene*.1995 Vol.52, N4. P.354–359
34. Stuckeya MJ, Chomela BB, Henri-Jean EC, et al. Bartonella, bats and bugs: a review. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2017 Vol. 55. P.20–29.
35. Kosoy M, Saito E, Green D, et al. Experimental evidence of host specificity of *Bartonella* infection in rodents. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2000 Vol.23. P.221–238.
36. Brock TD. *Robert Koch, a life in medicine and bacteriology*.ASM Press, Washington, D.C. 1999 P. 1–364.
37. Drancourt M, Tran-Hung L, Courtin J, et al. *Bartonella quintana* in a 4000-year-old human tooth. *The Journal of infectious diseases*. 2005 Vol.191,N4. P.607–611.
38. Barbieri R, Mai B-H-A, Chenal T, et al. A 2,000-year-old specimen with intraerythrocytic *Bartonella quintana*. *Scientific reports*. 2020 Vol.10, N1, 10069.
39. Alexander B. A review of bartonellosis in Ecuador and Colombia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*.1995 Vol.52. P.354–359
40. Breitschwerdt EB, Maggi RG, Chomel BB, et al. Bartonellosis: an emerging infectious disease of zoonotic importance to animals and human beings. *Journal of veterinary emergency and critical care*.2010 Vol.20, N1. P.8–30.
41. Kaiser PO, Riess T, O'Rourke F, et al. *Bartonella* spp.: throwing light on uncommon human infections. *International journal of medical microbiology*. 2011 Vol.301,N1. P.7–15.
42. Lamas C, Curi A, Bóia MN, et al. Human bartonellosis: seroepidemiological and clinical features with an emphasis on data from Brazil – a review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2008. Vol.103, N1. P.221–235.
43. Nelson CA, Saha S, Mead PS. Cat-Scratch Disease in the United States, 2005–2013. *Emerging infectious diseases*. 2016 Vol.22, N10. P.1741–1746.
44. Oliveira AM, Maggi RG, Woods CW, et al. Suspected needle stick transmission of *Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffii* to a veterinarian. *J Vet Intern Med*. 2010;24:1229–32.
45. Lantos PM, Maggi RG, Ferguson B, et al. Detection of *Bartonella* species in the blood of veterinarians and veterinary technicians: a newly recognized occupational hazard? *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014 Vol.14. P.563–70.
46. Jurke A, Bannert N, Brehm K, et al. Serological survey of *Bartonella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, spp., *Echinococcus*, Hanta-, TBE- and XMR-virus infection in employees of two forestry enterprises in North Rhine–Westphalia, Germany, 2011–2013. *International journal of medical microbiology*. 2015 Vol.305, N7. P.652–662.
47. Oteo JA, Maggi R, Portillo A, et al. Prevalence of *Bartonella* spp. by culture, PCR and serology, in veterinary personnel from Spain. *Parasit & Vectors*. 2017 Vol.10. P.1–9.
48. Breitschwerdt EB. Did *Bartonella henselae* contribute to the deaths of two veterinarians? *Parasit & Vectors*. 2015 Vol.8. P.317.
49. Jackson LA, Spaeh DH, Kippen DA, et al. Seroprevalence to *Bartonella quintana* among patients at a community clinic in downtown Seattle. *The Journal of infectious diseases*. 1996 Vol.173.P.1023–1026.
50. Foucault C, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. *Emerging infectious diseases*. 2006 Vol.12. P.217–223.
51. Smith HM, Reporter R, Rood MP, et al. Prevalence study of antibody to ratborne pathogens and other agents among patients using a free clinic in downtown Los Angeles. *The Journal of infectious diseases*. 2002 Vol.186.P.1673–1676.
52. Orellana-Rios J, Verdaguier-Diaz JI, Opazo G, et al. Not cat-scratch disease: *Bartonella henselae* neuroretinitis associated with non-feline pet mammals. *IDCases*. 2020 Vol. 22. P. e00978.
53. R. Gutiérrez, T. Shalit, B. Markus, et al. *Bartonella kosoyi* sp. nov. and *Bartonella krasnovii* sp. nov., two novel species closely related to the zoonotic *Bartonella elizabethae*, isolated from black rats and wild desert rodent-fleas. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2020 Vol.70, N3.P.1656–1665. P. 10.1099/ijsem.0.003952.
54. Holden K, Boothby JT, Kasten RW, et al. Co-detection of *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi*, and *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes pacificus* ticks from California, USA. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2006 Vol. 6. P.99–102.
55. Belongia EA. Epidemiology and impact of coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Vector Borne Zoonotic Diseases*. 2002 Vol. 2. P.265–273.
56. Halos L, Jamal T, Maillard R., et al. Evidence of *Bartonella* sp. in questing adult and nymphal *Ixodes ricinus* ticks from France and co-infection with *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Babesia* sp. *Veterinary research*. 2005 Vol. 36. P.79–87.
57. Rar VA, Fomenko NV, Dobrotvorsky AK, et al. Tick-borne Pathogen Detection, Western Siberia, Russia. *Emerging infectious diseases*. 2005 Vol. 11. N 11. P. 1708–1715.
58. Круглов А. Н., Осадчая В. А., Фролова Г. П. и др. Первые случаи заболеваний, вызванных бактериями рода *Bartonella*, в России. *Инфекционные болезни*. 2006 Т.4, №3. С.64–68. Kruglov A.N., Osadchaya V.A., Frolova G.P. i dr. *Pervyye sluchai zabolnavaniy, vyzvannykh bakteriyami roda Bartonella, v Rossii. Infektsionnyye bolezni* 2006; 4(3):64–8. (In Russ.).
59. Мазанкова Л. Н., Харламова Ф. С., Османов И. М. и др. Бартоanelлез (болезнь кошачьих царапин) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018 Т. 63, N3. P. 112–117. Mazankova L.N., Kharlamova F.S., Osmanov I.M., et al. *Bartonellosis (cat-scratch disease) in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):112–7. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2018-63-3
60. Лунякова М. А., Демихов В. Г., Инякова Н. В., Панина Е. А. Атипичное течение бартоanelлеза с гепатолиенальным поражением. *Pediatric Hematology, Oncology and Immunopathology*. 2021 Т. 20, №1. С.136–144. Lunyakova M.A., Demikhov V.G., Inyakova N.V., et al. *Atypical presentation of bartonellosis with hepatolienal lesions. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(1):136–144. (In Russ.) doi:10.24287/1726-1708-2021-20-1-136-144
61. Морозова О. В., Петрожицкая Л. В., Черноусова Н. Я. и др. Детекция ДНК бартоanelл в иксодовых клещах, комарах и крови больных в Новосибирской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006 №1. С.106–110. Morozova O.V., Petrozhitskaya L.V., Chernousova N.Ya., et al. *Detection of bartonella DNA in ixodid ticks, mosquitoes and in patients blood in Novosibirsk region. Bulletin of Siberian Medicine*. 2006;5:106–110. (In Russ.) doi:10.20538/1682-0363-2006-106-110
62. Rydkina EB, Roux V, Gagua EM, et al. *Bartonella quintana* in body lice collected from homeless persons in Russia. *Emerging infectious diseases*. 1999 Vol.5, N1. P.176–178.
63. Mediannikov O, Ivanov L, Zdanovskaya N, et al. Molecular Screening of *Bartonella* Species in Rodents from the Russian Far. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005 Vol.1063. P.308–311.
64. Morozova OV, Cabello FC, Dobrotvorsky AK. Semi-nested PCR detection of *Bartonella henselae* in *Ixodes persulcatus* ticks from Western Siberia, Russia. *Vector Borne Zoonotic Diseases*. 2004 Vol.4. P.306–309.
65. Чеканова Т. А., Манзенюк И. Н. Клещевые возвратные лихорадки и геновидовое разнообразие боррелий: текущее состояние вопроса. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021 Т. 20, №6. С.108–116. Chekanova T.A., Manzenyuk I.N. *Tick-Born Relapsing Fever and Genespecies Diversity of Borrelia: Current Status. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6):108–16. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-6-108-116

Об авторах

- **Татьяна Александровна Чеканова** – к. б. н., заведующая лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>.
- **Игорь Николаевич Манзенюк** – к. м. н., помощник директора по научной работе, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (926) 296-06-04, manzenyuk@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-1146-1430>.

Поступила: 27.08.2024. Принята в печать: 07.11.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatiana A. Chekanova** – Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. +7 (903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>.
- **Igor N. Manzenyuk** – Cand. Sci. (Med.), Aide to Director of Institute (Scientific work), Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. +7 (926) 296-06-04, manzenyuk@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-1146-1430>.

Received: 27.08.2024. Accepted: 07.11.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Холера Бенгал: эпидемиологический мониторинг и геномный анализ штаммов *Vibrio cholerae* O139

Э. А. Москвитина*

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону

Резюме

Актуальность. Вспышки, спорадические случаи и межконтинентальные завозы холеры Бенгал, вызываемые выявленной впервые в 1992 г. *Vibrio cholerae* O139 серогруппы, отмечаются ежегодно преимущественно в Азии. *V. cholerae* O139 и *V. cholerae* O1 генетически родственны, и вызываемая ими болезнь протекает одинаково. **Цель.** Охарактеризовать распространение холеры Бенгал в России и мире во взаимосвязи со свойствами *V. cholerae* O139. **Результаты.** Приведены данные об эпидемических проявлениях холеры Бенгал во взаимосвязи с фенотипическими и молекулярно-биологическими свойствами *V. cholerae* O139. Описана эволюция генома и последовательные события интродукции *V. cholerae* O139. **Заключение.** Регистрация единичных случаев холеры Бенгал в последнее десятилетие, выявление в Китае большого холерой, вызванной *V. cholerae* O139 с геном *ctxAB+*, лекарственная устойчивость к ряду антибиотиков делает холеру Бенгал в настоящее время существенной проблемой.

Ключевые слова: холера Бенгал, распространение, *V. cholerae* O139, фенотипические и генотипические свойства
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Москвитина Э. А. Холера Бенгал: эпидемиологический мониторинг и геномный анализ штаммов *V. cholerae* O139. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):160-168. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-160-168>

Cholera Bengal: Epidemiological Monitoring and Genomic Analysis of Strains *V. cholerae* O139

EA Moskvitina**

Federal State Health Care Institution "Rostov-on-Don Anti-plague Institute" of the Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Relevance. Major outbreaks, sporadic cases and intercontinental shipments of Bengal cholera caused by *Vibrio cholerae* O139 occurred from 1992 to 2018 in 26 countries, including 16 Asian countries. **Aim.** To characterize the spread of Bengal cholera in the world, including in Russia, in relation to the properties of *V. cholerae* O139. **Results.** Data on epidemic manifestations of Bengal cholera in the world, including in Russia, in relation to the phenotypic and molecular biological properties of *V. cholerae* O139 strains are presented. The evolution of their genome and the successive events of the introduction of *V. cholerae* O139 are described.

Conclusion. The isolation of *V. cholerae* O139 from a patient with *ctxAB+* gene, drug resistance to a number of antibiotics in China in 2023 indicates that the problem of Bengal cholera has been continued still in the modern period.

Keywords: Bengal cholera, distribution, *V. cholerae* O139, phenotypic and genotypic characteristics
No conflict of interest to declare.

For citation: Moskvitina EA. Cholera Bengal: epidemiological monitoring and genomic analysis of strains *V. cholerae* O139. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):160-168 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-160-168>

В период седьмой пандемии холеры, обусловленной *Vibrio cholerae* O1 El Tor, в 1990-е гг. зарегистрированы крупные вспышки холеры Бенгал, вызванные *V. cholerae* O139, в Азии с завозами в страны Европы и Америки. Следует отметить, что в эндемичных по холере регионах происходила смена возбудителя холеры с доминированием *V. cholerae* O139 или *V. cholerae* O1 El Tor. Установлено, что эпидемический клон *V. cholerae* O139, в геноме которого произошла замена кластера,

кодирующего биосинтез O-антигена, является производным штамма *V. cholerae* O1 El Tor седьмой пандемии. В результате этого события вибрионами была утрачена способность к продукции O1 антигена, взамен которого стал экспрессироваться O139 антиген. Общий план организации генома *V. cholerae* O139 близок к *V. cholerae* O1 El Tor [1,2]. В настоящее время создается впечатление, что холера, обусловленная холерными вибрионами O139 серогруппы, исчезла.

* Для переписки: Москвитина Эльза Афанасьевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, 344002, г. Ростов-на-Дону, М. Горького, 117/40. +7 (863) 240-27-03, +7 (863) 2-34-38-17, Elza_epid@mail.ru. ©Москвитина Э. А.

** For correspondence: Moskvitina Elsa A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rospotrebnadzor, 117/40, Gorky street, Rostov-on-Don, 344002, Russia. +7 (863) 240-27-03, +7 (863) 2-34-38-17, Elza_epid@mail.ru. ©Moskvitina EA.

Цель – охарактеризовать распространение холеры Бенгал в России и мире во взаимосвязи со свойствами *Vibrio cholerae* O139.

В обзоре анализировались публикации, представленные в авторитетных отечественных и зарубежных медицинских информационных базах (Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ), RusMed, PubMed, Web of Science), Weekly Epidemiological Record of World Health Organization, а также результаты собственных исследований с использованием проблемно-ориентированной базы данных «Холера Бенгал. Эпидемиологический анализ заболеваемости в мире», разработанной во ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт», глубина ретроспективы с года выявления *Vibrio cholerae* O139 – 1992 г.

Распространение холеры Бенгал

До 1992 г. два биовара *V. cholerae* O1 *classical* и *V. cholerae* O1 El Tor были ответственны за пандемическое распространение холеры с 1817 г. по 1925 г. (I–VI пандемии) и с 1961 г. по настоящее время (VII пандемия). В 1992 г. появилась информация о эпидемии холероподобного заболевания, вызванного неустановленным тогда возбудителем *V. cholerae* O139 в Индии, затем – в Бангладеш [3]. В течение нескольких месяцев после появления в Мадрасе *V. cholerae* O139 распространился по Индийскому субконтиненту, проникнув в соседние азиатские страны [4–6]. Стремительность распространения холеры, вызванной *V. cholerae* O139, во времени и пространстве явилась основанием для прогнозирования некоторыми зарубежными исследователями возможности начала восьмой пандемии холеры [7]. Однако эксперты ВОЗ высказали точку зрения, что глобальная угроза распространения инфекции маловероятна [8]. При эпидемиологическом мониторинге холеры, обусловленной *V. cholerae* O139, установлено, что крупные вспышки, спорадические случаи и завозы имели место с 1992 г. по 2018 г. в 26 странах, в том числе в 16 странах Азии. Холера Бенгал зарегистрирована в Индии (1992–1996 гг., 1998 г., 2001–2002 гг., 2011–2015 гг.), Бангладеш (1992 г., 1993 г., 2002 г., 2013–2014 гг., 2020 г.), Камбодже (1993 г.), Китае (1993 г., 1998 г., 2003–2005 гг., 2007–2014 гг., 2023 г.), Непале (1993 г.), Пакистане (1993 г.), Мьянме (1994–1995 гг.), Таиланде (1994 г., 2007–2008 гг.). Зафиксированы завозы без последующего распространения в Малайзию, Южную Корею, Шри-Ланку (1993 г.), Таиланд (1993 г.), Узбекистан (1993 г.), Казахстан (1993 г.), Японию (1994 г., 1997 г.), Тайвань (1997 г.), Сингапур (1994 г.), Кыргызстан (1994 г.); в Америку, США (1993 г., 2009 г.); Европу, Великобританию (1993 г.), Эстонию (1993 г.), Германию (1993–1994 гг.), Данию, Швейцарию (1994 г.), Украину (2007 г.) [9–19]. При этом 99,9% случаев холеры, обусловленной *V. cholerae* O139, в мире приходилось на страны Азии с показателями заболеваемости

от 2,196⁰/₀₀₀₀ (1992 г.) до 0,0001⁰/₀₀₀₀ (2010–2011 гг.; 2015 г.), составив, например, в Пакистане 0,06⁰/₀₀₀₀, в Индии – 109,8⁰/₀₀₀₀. Летальность – 1,0%–5,0%.

Особенностью эпидемиологической ситуации в 1990-е гг. был завоз холеры, вызванной *V. cholerae* O139, в Ростовскую область, в 1993 г. туристами, возвратившимися из Индии [21]. Ситуация повторилась в 2008 г., когда имел место завоз этой инфекции в Республику Башкортостан, также из Индии [22].

Биологические свойства штаммов *V. cholerae* O139

Впервые идентифицированный в Мадрасе (ныне известном как Ченнаи – Chennai, южная Индия), уникальный для того времени штамм *V. cholerae* O139 не агглютинировался холерными O1 диагностическими сыворотками, а также существовавшими в то время сыворотками к холерным вибрионам 138 других серологических групп. Штаммы холерных вибрионов неизвестной не O1 серогруппы, выделенные от больных холерой в 1992–1993 гг., в результате изучения в Национальном институте холеры и кишечных инфекций в Калькутте были идентифицированы как содержащие *ctx* ген холерного токсина (СТ) холерные вибрионы O139 серогруппы. Эту серогруппу имеют «Бенгальский», «Бенгал» из-за ее первого появления в окрестностях Бенгальского залива [23–25]. Наряду со сходством с *V. cholerae* O1 El Tor, идентичности последовательности гена *ctxB* [26,27], бенгальские штаммы имели принципиальное отличие по продукции ранее неизвестного O139-антигена и полисахаридной капсулы [28], что, как было установлено U.H. Stroehner U. H, et al. (1995) и F. R. Mooi et E. M. Bik (1997), явилось результатом замены локуса O1 *rfb* (с 1999 г. – *wbf* [31], экзогенной ДНК, кодирующей гены O139 антигена, а также капсульных полисахаридов. При этом *wbf* (*rfb*) – локус холерных вибрионов O1, O139, O2, O22 и O155 серогрупп тесно ассоциирован с инсерционным элементом IS1358, что может играть важную роль в расшифровке механизма эволюции *wbf* (*rfb*)-генов и, следовательно, образования новых антигенных вариантов, поскольку именно в областях, где расположены IS-элементы, чаще всего и происходят генетические перестройки. При этом у холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп имеется всего по одной копии IS1358, у O2 – четыре, у других серогрупп – больше. Исследование этой области показали наличие генетического родства *V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O22. При этом гомология генов *wb* кластеров O139 и O22, по данным ДНК-ДНК гибридизации, составила 91% [31], на основании чего высказано предположение, что донором генов O139 антигена и полисахаридной капсулы мог быть штамм *V. cholerae* O22 [32,33].

V. cholerae O139 отличались от *V. cholerae* O1 не только по антигенной структуре, но и по устойчивости к сульфаметоксазолу, триметоприму, стреп-

томицину и фуразолидону, что было связано с наличием SXT конъюгативного транспозона [34]. Вместе с тем при молекулярном анализе штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в 1995 г. в Бангладеш, после временного вытеснения их *V. cholerae* El Tor, выявлено 68,6% токсигенных штаммов, чувствительных к антибиотикам за счет возможной делеции области размером 3,6 т.н. элемента SXT [35]. *V. cholerae* O139, выделенные в Индии и Бангладеш в 1996–1997 гг., были различными в структуре и организации генетического элемента СТХ (СТХф). В частности, у штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в Дакке, две копии элемента СТХ были расположены в тандеме, как у эпидемических штаммов *V. cholerae* O139 1992 г. Штаммы *V. cholerae* O139 из Калькутты, напротив, несли три копии генетического элемента СТХ (СТХф), расположенные в тандеме. Сделано предположение, что реорганизация генетического элемента СТХ (СТХф) у штаммов *V. cholerae* O139 Calcutta, возможно, способствовала возрождению этой серогруппы в Индии [36].

J.J. Mekalanos, et al. (1997) в работе «Cholerae: Molecular basis for emergence and pathogenesis» высказали точку зрения, что в эволюции пандемических клонов *V. cholerae* O1 существенную роль играет горизонтальная передача *ctx*-гена, но неизменным участником события является микроб и бактериофаг (филаментозные фаги), а место, где оно происходит, – кишечник человека. Совокупность полученных сведений при анализе генетического контроля биосинтеза O139-антигена и полисахаридной капсулы позволила сделать, наряду с другими, предположение, что появление O-антигенного кластера, отличающегося от O1, помогало холерным вибрионам O139 преодолеть иммунитет у взрослой части населения, имевшей его к холерным вибрионам O1, распространению нового возбудителя холеры на различных континентах.

При рассмотрении хронологии появления холеры Бенгал в странах Азии небезынтересны данные о генетическом разнообразии и изменении генотипов *V. cholerae* O139 еще на ранних этапах их роли как возбудителя инфекции. Так, эпидемии холеры в Индии и Бангладеш в 1992–1993 гг., связанные с первым появлением *V. cholerae* O139, были вызваны штаммами, принадлежащими к риботипам B-I и B-II, с обнаружением в последующие годы штаммов *V. cholerae* O139 с новыми риботипами, обозначенными как B-VIIIa, B-VIIIb и B-IX, которые обусловили локальные вспышки в последующие годы [23]. При генетическом анализе профагов СТХф во взаимосвязи с аллелями *ctxB* и *rstR* выявлено преобладание двух новых генотипов холерного токсина (СТ), комбинаций аллелей, приведших к вариантным СТХф в штаммах, выделенных в Калькутте в 1993–2005 гг. Один из новых генотипов *V. cholerae* O139 *ctxB4* с фагом СТХф^{Calc} впервые появился в 1996 г., генотип *V. cholerae* O139 *ctxB5*

с СТХф^{ET}, *rstR* – в 1998 г., *V. cholerae* O139 *ctxB3* с прототипным СТХф^{ET} постепенно исчез, и с 2002 г. преобладающими профагами стали СТХф^{Calc} с генотипом *ctxB4* и СТХф^{ET} *ctxB5*. При периодической заболеваемости в течение более десятилетия в Калькутте были обнаружены пять генотипов СТ у штаммов O139. Это позволило сделать заключение, что указанные генетические изменения в штаммах *V. cholerae* O139 не способствуют их сохранению и распространению среди населения [38]. Спорадические случаи холеры в Дели в 2001–2006 гг. были преимущественно вызваны *V. cholerae* O139 с генотипом *ctxB1* субъединицы В холерного токсина, а также *V. cholerae* O139 с генотипами *ctxB3* и нового, *ctxB4*. При этом у всех штаммов был обнаружен интегративный конъюгативный элемент с преобладанием резистентности к ампициллину, фуразолидону и налидиксовой кислоте с сохранением чувствительности штаммов, выделенных в 2004–2006 гг., к ко-тримоксазолу [39]. При секвенировании штаммов *V. cholerae* O139, выделенных от больных с диареей в штате Kerala (Южная Индия) в 2011 г., выявлен ген *ctxB* классического типа у 16 штаммов с СТХф^{Calc} и у одного – с СТХф^{ET} с мутацией в 28-м аминокислотном положении Асп-Ала СТХф^{Calc}. Это свидетельствовало о генетической рекомбинации или мутации в консервативном *rrn*-опероне этого микроорганизма, о вариациях СТХф, которые могут иметь значение в эволюции [40].

Секвенирование клинических и водных штаммов *V. cholerae* O139, вызвавших вспышку холеры в 2017 г. в штате Одиша (Odisha), показало, что ген *ctxB* был прототипом *ctxB* *V. cholerae* El Tor с единственной мутацией в гене *ctxB* в положении 132 аминокислотной последовательности и цистеина, замещенного глутамином, что указывало на выявление нового генотипа [41]. Наличие генетических изменений в генах *ctxB*, *tcpA* и *rstR* в штаммах *V. cholerae* O139, выделенных в 1999–2017 гг. в Индии, в штате Одиша, отмечено также в работе D.R. Behera, et al. (2022).

В 1992–1993 гг. в Бангладеш штаммы *V. cholerae* O139 быстро вызвали эпидемию, заменив циркулировавшие штаммы *V. cholerae* O1. При изучении клонального разнообразия *V. cholerae* O139, выделенных от больных холерой и из поверхностных водоемов в 1995–1996 гг., установлено появление нового клона токсигенных штаммов *V. cholerae* O139 IV риботипа. Более поздние штаммы, выделенные в 1993–1997 гг., содержали ген *ctxB3* типа El Tor, штаммы *V. cholerae* O139, выделенные в 1999 г., 2001 г., 2005 г. – *ctxB4*, в 1998 г., 2000 г., 2002 г. – *ctxB4* и *ctxB5*. Кластеры генов патогенности VPI-1 и острова пандемичности VSP-I и VSP-II *V. cholerae* O139 не отличались от штаммов *V. cholerae* O1 El Tor [43,44]. Большинство изолятов O139 2004 г., содержали ген *ctxB1*, многие – *ctxB3* или новый тип *ctxB4*. В исследовании Nusrin S, et al. ген *ctx* был впервые обнаружен

в малой хромосоме *V. cholerae* O139, один изолят содержал 5 копий элемента CTX, из которых три были укорочены [45].

В 2002 г. в Дакке и прилегающих районах Бангладеш было зарегистрировано более 30 тыс. случаев холеры, вызванной *V. cholerae* O139. При оценке этой ситуации Sh.M. Faruque, et al. (2003) установили идентичные схемы рестрикции генов рРНК и принадлежность к риботипу В-II как у эпидемических штаммов *V. cholerae* O139, появившихся в 1992–1993 гг. При этом штаммы *V. cholerae* O139, выделяемые с 1992 г. по 1998 г., несли профаг CTX_φ^{ET}, тогда как недавно возникшие эпидемические штаммы – профаг CTX_φ^{Calc} в дополнение к профагу CTX_φ^{ET}. Все штаммы были положительными по генам *ctxA*, *tcpA*, *tcpI*, *acfB*, *toxT*, *zot* и *toxR*. В результате сделано заключение, что эпидемические штаммы 2002 г., по-видимому, возникли в результате приобретения фага CTX_φ^{Calc} штаммами, которые первоначально содержали только профаг CTX_φ^{ET}, поскольку новые штаммы несли оба профага, то это свидетельствует об изменении в генотипе CTX_φ. Полногеномное секвенирование штаммов *V. cholerae* O139, выделенных от больных холерой в Бангладеш в 2013–2014 гг., показало, что они были филогенетически тесно связаны с токсигенными, ранними изолятами *V. cholerae* O139 из этой и других стран. Один из изолятов оказался нетоксигенным *V. cholerae* O139 [47]. При эпидемиологическом надзоре за холерой в Даккской больнице Матлаб (Matlab) Международного центра исследований диарейных болезней в Бангладеш (ICDDR) выявлено в 1993–2020 гг. 2058 случаев холеры, вызванных *V. cholerae* O139. Установлено формирование у штаммов *V. cholerae* O139 устойчивости к тетрациклину в начале 2000-х г. и эритромицину – с 2009 г., в тоже время чувствительность к ципрофлоксацину и азитромицину была высокой [48].

По мере распространения по Азиатскому континенту *V. cholerae* O139 был выявлен в Китае в 1993 г. с распространением в Синьцзян-Уйгурском автономном районе, провинции Чжэцзян, в городах Пекин, Шанхай и других. *V. cholerae* O139 стал доминирующим штаммом, по сравнению с *V. cholerae* El Tor. Секвенирование изолированных в 1993–2013 гг. *V. cholerae* O139 в провинции Гуандун показало, что 113 (91,7%) изолятов обладали аллелем El Tor *ctxB* (генотип *ctxB3*); семь имели классический генотип *ctxB1*) и три – новый генотип *ctxB5* с сохранением относительно однородной клональной структуры [18,49]. B.S. Li, et al. (2016) при характеристике 211 штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в различных местностях Китая в 1993–2012 гг. от больных (n = 92) и из объектов окружающей среды (n = 119), установили, что среди клинических штаммов 88 (95,7%) были токсигенными, по сравнению с 47 (39,5%) из 119 природных штаммов. В клинических штаммах протестированы гены субъединицы В холерного токсина (*ctxB*), гены *rtxC* RTX токсина, восемь типов *rstR*,

включая *rstR*^{ET}, *rstR*^{class}, *rstR*^{calc}, *rstR*-4, *rstR*-5, *rstR*-6, *rstR*-232 и *rstR*^{VC06-18}, а также *tcpA*^{ET}, *VSP*-I/II, *профаг* CTX_φ^{ET}. В подгруппе из 42 токсигенных штаммов, которые были типированы также методом мультилокусного секвенирования (MLST), все штаммы отнесены к идентичному MLST-типу последовательности клинического штамма (MO45), выделенного во время вспышки, берущей начало в Индии. Эти данные позволили исследователям предположить, что токсигенные штаммы *V. cholerae* O139, широко разделенные географически, демонстрируя некоторое разнообразие, в течение двадцатилетнего периода сохранили устойчивую клональную структуру и генетическое родство.

Небезынтересны данные Y. Luo, et al. (2022), касающиеся геномной эпидемиологии *V. cholerae* O139 на примере штаммов, выделенных в 1994–2018 гг. в провинции Чжэцзян. Исследователи показали, что *V. cholerae* O139 были в основном *ctxB3* генотипа (> 90%), небольшую долю составили холерные вибрионы O139 генотипов *ctxB1* и *ctxB5*. Было установлено также наличие в большинстве штаммов генов устойчивости к антимикробным препаратам *varG* и *catB9*; *floR*, *dfr18*, *sul2*, *aph(3)-Ib* и *aph(6)-Id*, включая штаммы из Индии, Бангладеш, Таиланда, взятые в исследование для сравнения. При этом 71,2% изолятов (74 из 104) имели мутации, связанные с устойчивостью к хинолонам. На основании наличия генов антимикробной резистентности, обуславливающих резистентность, сделан вывод, что эволюция устойчивости к противомикробным препаратам существенно менялась с течением времени. Не исключалось, что *V. cholerae* O139 распространился в окружающую среду в провинции Чжэцзян, сформировав местный резервуар. Однако при отборе проб речной воды в течение двух лет в двух городах провинции Чжэцзян выявлены только штаммы *V. cholerae* non O1/non O139. При этом отбор проб совпал с выделением холерных вибрионов O139 от больных в этих городах. Сделан вывод о маловероятной связи этих случаев инфицирования *V. cholerae* O139 с местными водными объектами.

Для более полного понимания влияния *V. cholerae* O139, выделенных из объектов окружающей среды, на эпидемиологическую ситуацию были протестированы штаммы, выделенные от больных и из воды эстуария реки Чжуцзян в 2006–2008 гг., на наличие генов *ctxA*, *tcpA*, *tcpI*, *zot*, *ace*, *hlyA*, *st*, *ompU*. Семь из восьми маркеров вирулентности были выявлены в шести клинических штаммах и одном из окружающей среды. Один клинический и один штамм из окружающей среды были положительны по шести маркерам вирулентности, что указывало на возможную реализацию соответствующего фактора передачи возбудителя инфекции [49]. В этой же работе при секвенировании положительных ампликонов 136 клинических штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в 1993–2013 гг. в провинции Гуандун Китая, по-

казано, что 113 штаммов (91,7%) несли аллель *ctxB3*, семь содержали аллели гена В-субъединицы *ctxB1* классического типа, а еще три – аллели гена В-субъединицы *ctxB5*. Результаты исследований позволили авторам предположить, что клинические штаммы *V. cholerae* O139 сохранили клональную структуру с некоторыми генетическими изменениями.

Рассматривая распространение холеры Бенгал, нельзя не отметить имевшие место завозы на Африканский континент, что подтверждено при выяснении эволюционных связей и молекулярного разнообразия штаммов холерных вибрионов, выделенных от больных и из объектов окружающей среды в Азии, Африке и Южной Америке. В частности, клинические штаммы *V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O139 из Африки были генетически близкородственны и вошли в одну группу со штаммами, ответственными за эпидемии в Индии, Бангладеш и Таиланде [50]. В работах, посвященных изучению *V. cholerae* O139 на молекулярном уровне, имеются упоминания об обнаружении вибрионов из объектов окружающей среды в странах Латинской Америки, в частности, Аргентине и Мексике. При этом отмечено генетическое разнообразие нетоксигенных вибрионов из Аргентины, Шри-Ланки и Бангладеш [51], сходство также нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O139 с *V. cholerae* O1 Эль Тор, серовара Огава, изолированных в Мексике [52].

Штаммы *V. cholerae* O139, выделенные от прибывших из Индии в Россию в 1993 г., по фенотипическим и генотипическим свойствам, в частности, набору и регуляции экспрессии факторов патогенности не отличались от возбудителя седьмой пандемии холеры, *V. cholerae* O1 El Tor. Методом молекулярного зондирования было определено наличие холерного токсина в геноме штаммов. Токсинопродукция установлена также в ИФА с моноклональными антителами к токсину *V. cholerae* *classica*. У штаммов были выявлены нейраминидазная, лецитиназная и протеазная активности, а также способность к диссеминации в различные органы и ткани зараженных экспериментальных животных. Выделенные штаммы оказались чувствительными к левомицитину, тетрациклину, ципрофлоксацину, вибромицину, эритромицину, неомицину и фуразолидону. Сравнительное изучение выделенных в Ростовском-на-Дону противочумном институте трех штаммов *V. cholerae* не O1 группы со штаммом MO-45 (полученным из департамента микробиологии медицинского факультета университета г. Киото, Япония) показало, что штаммы относятся к *V. cholerae* O139 [53]. При микробиологическом мониторинге контаминации холерными вибрионами O1/O139 водных объектов штаммы впервые в России были выделены в Новосибирской области в 1996 г., впоследствии в разные годы в Московской (1997–1999 гг., 2001–2002 гг., 2005–2006 гг., 2008 г.) и Ростовской областях (1999 г.), Республике Калмыкия (1999 г., 2001 г.),

Иркутской (1999 г., 2000 г., 2006 г.), Кемеровской (2003 г.), Челябинской (2010 г., 2012 г.) областях, Хабаровском крае (2001 г., 2003 г.) [54]. В последующие годы выявление *V. cholerae* O139 не отмечено. А. А. Французов и др. (2000) выделение *V. cholerae* O139 в 1999 г. из поверхностного водоема в Республике Калмыкия связывали с завозом паломниками-буддистами из Индии и Непала.

При сравнительном анализе геномов токсигенных и нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в России в пробах клинического материала и из водных объектов с использованием ПЦР, установлены значительные различия в их структуре. В геноме клинических штаммов присутствовали гены патогенности (*ctxAB*, *tcpA*, *hap*, *toxR*, *toxT*, *zot*, *ace*), а также последовательность *attRS*, служащая сайтом интеграции для фага CTXφ. В хромосомах штаммов *V. cholerae* O139, выделенных из воды, указанные гены и сайт *attRS* не обнаружены. Отсутствие основных генов патогенности, включая гены *tcpA*, служащие рецепторами для фага CTXφ, а также сайта внедрения этого фага у штаммов *V. cholerae* O139, выделяемых из водных объектов в различных субъектах Российской Федерации, свидетельствовали о том, что они являются эпидемически незначимыми [56]. У нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в Краснодарском крае и Астраханской области из водных объектов, были выявлены гены *chxA* холерного токсина (*Chx*), которому отводится роль фактора, способствующего колонизации водных ракообразных и угнетающего рост дрожжевых грибов, т.е. повышающего персистентный потенциал вибрионов в объектах окружающей среды [57].

Эволюция генома *V. cholerae* O139

На основании генетического разнообразия бенгальских штаммов установлена эволюция их генома. В этом контексте заслуживают внимания исследования Т. Ramamurthy, et al. (2022), анализируя временную филогеографию эпидемий *V. cholerae* O139 в Азии, представили пространственно-временное распределение штаммов *V. cholerae* O139 ($n = 418$) и ранее изученных представителей линии O1 7PET ($n = 253$) [58]. При этом геномы *V. cholerae* O139 были сгруппированы в монофилетическую линию, имеющую общего предка со штаммом 7 PET волны-2 1989 г., THSTI_V12 (тип *ctxB3*), выделенным в Калькутте. Исследователями определены три различных клада *V. cholerae* O139, которые представляли последовательные события появления и интродукции в виде перекрывающихся во времени волн. Для соответствия названиям с широко принятыми 7PET-волнами (кладами) – 1, 2 и 3 исследователи назвали их O139 волнами (кладами) – А, В и С.

Первая волна, O139 волна-А, началась в 1992 г. в Мадрасе и Калькутте с последующим распространением на другие индийские города (Мадурай, Веллор, 1992–1994 гг.) и была единственной волной,

достигшей других азиатских стран (Малайзия, Китай, Бангладеш, Мьянма и Таиланд, 1994–1995 гг.). Штаммы *V. cholerae* O139 волны А наблюдались только в 1992–1998 гг. и дали начало второй волне O139 – волне-В, которая охватила 1994–2015 гг. и временно наложилась на O139 волну-А. Впервые доминировавшие в Нагпуре в 1994 г. штаммы выявлялись в Калькутте с 1996 г. по 2000 г. с завозом в Бангладеш. К волне-В O139 отнесены штаммы из Веллоры, Аурангабада (1997–2000 гг.), которые были тесно связаны со штаммами из Калькутты, как и штаммы, появившиеся в Дели в 2001 г. и снова в Веллоре в 2003 г. и 2005 г. Третья волна, O139 волна-С, наблюдалась в Индии, Калькутте и Дели, а также Бангладеш, где она возникла в 2013–2014 гг. Эта волна наложилась на волну-В O139, при этом штаммы *V. cholerae* O139 встречались одновременно в Бангладеш в 2002 г. и в Индии, Веллоре, в 2003 г., не выходя за пределы этих стран.

Геномное исследование штаммов *V. cholerae* O139 позволило выделить два ключевых эволюционных изменения в их геноме, которые, возможно, были ответственны за исчезновение генетически различных, но перекрывающихся во времени O139 волны-А и O139 волны-С. По мере развития волн произошел переход от гомогенного генотипа *ctxB3* в O139 волне-А к гетерогенному присутствию различных аллелей *ctxB*: *ctxB4* и *ctxB5* и трех новых вариантов в O139 волне-А (*ctxb3* + F69L, $n = 1$) и волне-С (H20, D24, A28, H34, T36, Y39, F46, K55, T68; $n = 2$). Отмечены ограниченные вариации в других маркерах вирулентности серогруппы O139 по всей линии 7PET. За исключением гена *rtxA*, который отсутствовал в пяти штаммах O139 волны-В, другие ключевые генные маркеры, такие как *als*, *makA*, *ompU*, *mshA*, *vasX*, *hlyA*, *vgrG* и *toxR*, присутствовали почти во всех штаммах (99,5%). Гены токсинов *zot* и *ace*, кодируемые фагом CTXφ, отсутствовали у 29 *ctxB*-негативных штаммов. В то же самое время в кластерах геномов O139 волны-С гены *zot* и *ace* были сохранены. Общий геном *V. cholerae* O139 включал в общей сложности 6362 гена. В то время как 3147 генов присутствовали у 99–100% штаммов, представляя основной геном, 239 генов формируют «мягкое ядро» генома (присутствуют у 95–99% геномов), а 235 генов были общими для 15–95% штаммов, вместе представляя собой вспомогательные гены со средней частотой встречаемости и 2741 ген (редкие вспомогательные гены) – только у 1–15% штаммов. Выявление в динамике приобретения генов или потери их сыграло огромную роль в эволюции *V. cholerae* O139 на Индийском субконтиненте [58].

У штаммов *V. cholerae* O139 наблюдалась постепенная потеря устойчивости к противомикробным препаратам (AMR – antimicrobial resistance – антимикробная резистентность) за счет уменьшения числа генов AMR с прогрессированием волн во времени. Потеря AMR в вол-

нах *V. cholerae* O139 была связана с присутствием генов транспозазы, фланкирующих гены AMR. Потеря *dfra18* в O139 волне-А привела к возникновению O139 волны-В, за которой последовала потеря других генов (*floR*, *strAB*, *sul2*), приведшая к O139 волне-С; не исключалась полная потеря всех генов кассеты AMR от O139 волны-А к O139 волне-С. Сделано предположение, что эти два основных геномных изменения, связанных с ключевыми AMR и вирулентностью в сочетании или в разных категориях, могут быть ответственны за исчезновение эпидемической линии O139. При этом ключевым фактором значимости *V. cholerae* O139 для здравоохранения является ее генетическая основа 7PET.

Формирование лекарственной устойчивости штаммов *V. cholerae* O139

Способность штаммов *V. cholerae* O139 к формированию лекарственной устойчивости отражена в упомянутых выше работах M.K Waldor, et al. (1996) [32], S.M. Faruque, et al. (1999) [33], значение в эволюции генома *V. cholerae* O139 – в исследовании T. Ramamurthy, et al. (2022) [58]. По мнению Y. Luo, et al. (2022), эволюция устойчивости к противомикробным препаратам *V. cholerae* O139 в Китае существенно менялась за счет наличия генов AMR. При филогенетическом анализе 104 штаммов, предоставленных Региональным Центром по контролю и профилактике болезней (Чжэцзян CDC), выделены три кластера (С1, С2 и С3) холерных вибрионов O139, последовательно заменившие друг друга в течение 1994–2018 гг. Разница в профилях генов AMR позволила предположить, что AMR, возможно, была фактором, который привел к замене С1 на С2 и С3. При этом С2 и С3 несли больше генов устойчивости, чем С1. Так, в штаммах *V. cholerae* O139 установлена устойчивость к тетрациклину (за счет злоупотребления тетрациклинами), β-лактамам антибиотикам (за счет двух несинонимичных мутаций по одной в генах, кодирующих пенициллинсвязывающий белок 2 и литическую муреин трансгликозилазу), к азитромицину – во время С3. Установлено, что *V. cholerae* O139 в кластерах волн С2 и С3 несли разные плазмиды IncA/C: С2 – известную плазмиду (pVC1447), тогда как штаммы *V. cholerae* С3 – различные плазмиды, IncA/C_1_FJ705807 – подобную *Aeromonas veronii* p158496 и *V. cholerae* pVC211. Эти плазмиды были носителями новых генов AMR в разных кластерах и обуславливали различия профилей генов AMR между кластерами. Здесь уместно сослаться на исследования R. Wang, et al. (2015), в которых впервые получены данные о полной последовательности плазмиды семейства IncA/C R994 с 10 генами AMP в штамме *V. cholerae* O139 с фенотипическим проявлением устойчивости к ампициллину, стрептомицину, тетрациклину, хлорамфениколу, канамицину и сульфаниламидам, что, как отмечено, возможно, способствовало бы-

струму распространению *V. cholerae* O139 с AMP [59]. Так, из 329 штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в 18 провинциях Китая, включая 235 токсигенных клинических штаммов, плазмида IncA/C была впервые обнаружена в токсигенном штамме ICDC1195, выделенном в 1997 г. от больного, с последующим ростом до 87,5% (7/8) в штаммах, выделенных в 1998 г., составляя более 40% до 2008 г., достигнув 93,3% (28/30) в 2003 г. После 2009 г. уровень положительных находок плазмид IncA/C в штаммах *V. cholerae* O139 сохранялся на уровне 20%. Следовательно, вариации в содержании генов AMR плазмид IncA/C в штаммах *V. cholerae* O139 имели определенную роль в их эволюции и распространении холеры Бенгал.

Заключение

Высказанное S.M. Faruque, et al. (1999) предположение о том, что появление и исчезновение новых клонов иногда остается незамеченным из-за отсутствия систематического генетического типирования штаммов подтверждает лишь то, что формирование эпидемического, а тем более пандемического клона – процесс сложный, в котором имеют значение как молекулярно-биологические механизмы его возникновения, так и многоступенчатый период адаптации к экологическим условиям с участием восприимчивого организма, его специфической и неспецифической резистентности.

Штаммы *V. cholerae* O139, появившиеся в Бенгальском заливе в 1992 г., до настоящего времени имели ограниченное распространение в Китае [15–19]. В 2023 г. появилось сообщение Y. Li, et al. «Drug Resistance and Genomic Characteristics of a Strain of O139 *Vibrio Cholerae* Isolated From Human Bloodstream Infection» (Лекарственная устойчивость

и геномные характеристики штамма *Vibrio cholerae* O139, выделенного из крови инфицированного) [19]. Штамм *V. cholerae* SH400 идентифицирован как токсигенный с генами *ctxAB*, множественными островками лекарственной устойчивости к стрептомицину, тетрациклину и котримоксазолу, а также имел плазмиду IncA/C размером 172914 bp с 10 генами лекарственной устойчивости. Примечательно, что во всем мире наблюдается рост заболеваемости, обусловленной *V. cholerae* nonO1/nonO139. X. Xiaohong, et al. (2023) приведен выявленный в Китае случай бактериемии, вызванной *V. cholerae* serotype Ob5, у пациента с циррозом печени [60]. Отмечено, что клинические проявления бактериемии, обусловленные *V. cholerae* nonO1/nonO139, могут значительно различаться, демонстрируя генетическое разнообразие этиологических агентов. На наш взгляд, в настоящее время существует проблема, связанная с возможностью новых осложнений эпидемиологической ситуации с холерой, обусловленной завозом в Россию *V. cholerae* O139. Подтверждением этому является выявление в июле 2024 г. у больной ОКИ с положительным результатом на маркеры ДНК *V. cholerae* O139 *ctxA tcpA*. В эпиданамнезе: возвратилась из Малайзии, употребление отварных морепродуктов, коктейлей со льдом.

Следует отметить, что современные тактика и подходы к эпидемиологическому надзору за холерой направлены на эпидемиологический мониторинг холеры, предусматривающий своевременное выявление больных холерой, в том числе холерой Бенгал, *V. cholerae* O1/O139 серогрупп из водных и других объектов окружающей среды, предотвращение осложнений эпидемиологической ситуации в России.

Литература

- Karaolis D.K., Lan R, Reeves P.R. The sixth and seventh cholera pandemics are due to independent clones separately derived from environmental, nontoxigenic, non-O1 *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.* 1995; 177:3191–8. doi.org/10.1128/jb.177.11.3191-3198.1995.
- Смирнова Н. И. Возбудитель холеры новой O139-серогруппы: молекулярно-генетические особенности и происхождение. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2002;3:23–33.
- Chongs-Nguan M., Chaicumpa W., Moolasart P., et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal in Bangkok. *Lancet.* 1993; 342(8868):430–1. doi.org/10.1016/0140-6736(93)92841-4.
- Fisher-Hoch S.P., Khan A., Inam-ul-Haq, et al. *Vibrio cholerae* O139 in Karachi, Pakistan. *Lancet.* 1993; 342(8884):1422–3. doi.org/10.1016/0140-6736(93)92780-w.
- Москвитина Э. А., Ломов Ю. М., Беспалов И. А., Иванова Н.Г. Краткая характеристика состояния эпидемиологической ситуации по холере Бенгал в Мире. Прогноз. Проблемная комиссия «Холера и патогенные для человека вибрионы. Ростов-на-Дону. 1999; ОАО Ростовское книжное издательство Ростиздат; 12:19–21.
- Ramamurthy T., Garg S., Sharma R., et al. Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet.* 1993; 341(8846):703–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)90480-5.
- Sverdlov D.L., Rics A.A. *Vibrio cholerae* non-O1: the eighth pandemic? *Lancet.* 1993; 341:382–383. doi: 10.1016/0140-6736(93)92806-5.
- WHO. Cholera. 1993. *Wkly Epidem. Rec.* 1994; 69(3):13–17.
- WHO. Cholera. 1994. *Wkly Epidem. Rec.* 1995; 70(28):207–8.
- WHO. Cholera. 1996. *Wkly Epidem. Rec.* 1997; 72(31):229–236.
- WHO. Cholera. 1997. *Wkly Epidem. Rec.* 1998; 73(27):205–9.
- WHO. Cholera. 2007. *Wkly Epidem. Rec.* 2008; 83(31):261–284.
- WHO. Cholera. 2008. *Wkly Epidem. Rec.* 2009; 84(31):309–24.
- WHO. Cholera. 2009. *Wkly Epidem. Rec.* 2010; 85(31):293–308.
- WHO. Cholera. 2010. *Wkly Epidem. Rec.* 2011; 86(31):325–39.
- WHO. Cholera. 2013. *Wkly Epidem. Rec.* 2014; 89(31):345–55.
- WHO. Cholera. 2014. *Wkly Epidem. Rec.* 2015; 90(40):517–29.
- Zhang P., Zhou H., Diao B., et al. A molecular surveillance reveals prevalence of *Vibrio cholerae* O139 isolates in China, 1993–2012. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(4):1146–1152. doi.org/10.1128/JCM.03354-13.
- Luo Y., Payne M., Hu D., et al. Genomic Epidemiology of *Vibrio cholerae* O139, Zhejiang Province, China, 1994–2018. *Emerging Infectious Diseases.* 2022; 28(11):2253–2260. doi: 10.3201/eid2811.212066.
- Li Y, Pang B, Du X.L., et al., Drug resistance and genomic characteristics of a strain of O139 *Vibrio cholerae* isolated from human bloodstream infection. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2023;57:93–100. doi: 10.3760/cma.j.cn.112150-20230119-00049.
- Ломов Ю. М., Мазрухо Б. Л., Мишанькин Б. Н. и др. Случай завоза на территорию России холеры, вызванной новым сероваром. *Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии.* 1995; 2:97–101.
- Топорков В. П., Кологоров А. И., Осина Н. А. и др. Ретроспективный анализ заносных случаев холеры в г. Белорецк Республики Башкортостан в 2008 году. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2009;3(101):63–67. doi.org/10.21055/0370-1069-2009-3(101)-31-3.
- Shimada T., Nair G.B., Deb B.C., et al. Outbreak of *Vibrio cholerae* non O1 in India and Bangladesh. *Lancet.* 1993; 341:1347. doi.org/10.1016/0140-6736(93)90855-b.
- Prabhakar H., Lal M., Kaur H. Outbreak of gastroenteritis due to a new strain of non O group 1 *Vibrio cholerae*, in Ludhiana in May-August 1993. *Indian J. Med. Res.* 1994; 99:107–8.

25. Johnson J.A., Salles C.A., Panigrahi P, et al. *Vibrio cholerae* O139 synonym bengali is closely related to *Vibrio cholerae* El Tor but has important differences. *Infect Immun*. 1994; 62:2108–2110. doi: 10.1128/iai.62.5.2108-2110.1994.
26. Lebens M., Holmgren J. Structure and arrangement of the cholera toxin genes in *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol Lett*. 1994; 117:197–202. doi: 10.1111/j.1574-6968.1994.tb06764.x.
27. Comstock L.E., Maneval D., Panigrahi P. The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. *Infect Immun*. 1995; 63:P.317–323. doi: 10.1128/iai.63.1.317-323.1995.
28. Weintraub A., Widmalm G., Jansson P. E., et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal possesses a capsular polysaccharide which may confer increased virulence. *Microb Pathogen*. 1994; 16:235–241.
29. Stroehner U. H., Jedani K. E., Dredge B. K., et al. Genetic rearrangements in the *rfb* regions of *Vibrio cholerae* O1 and O139. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92 1995. 1037. doi: 10.1073/pnas.92(22):10374–8.
30. Mooi F. R. and Bik E. M. The evolution of epidemic *Vibrio cholerae* strains. *Trends Microbiol*. 5 1997 161–165. doi: 10.1016/S0966-842X(96)10086-X.
31. Yamasaki S., Shimizu T., Hoshino K., et al. The genes responsible for O-antigen synthesis of *Vibrio cholerae* O139 are closely related to those of *Vibrio cholerae* O22. *Gene*. 1999; 237:321–332. doi:10.1016/s0378-1119(99)00344-3
32. Waldor M. K., Tschäpe H., Mekalanos J. J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J Bacteriol*. 1996; 178(14):4157–65. doi: 10.1128/jb.178.14.4157-4165.1996.
33. Faruque S.M., Siddique A.K., Saha M.N., et al. Molecular characterization of a new ribotype of *Vibrio cholerae* O139 Bengal associated with an outbreak of cholera in Bangladesh. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(5):1313–8. doi: 10.1128/JCM.37.5.1313-1318.1999.
34. Basu A., Mukhopadhyay A.K., Sharma C., et al. Heterogeneity in the organization of the CTX genetic element in strains of *Vibrio cholerae* O139 Bengal isolated from Calcutta, India and Dhaka, Bangladesh and its possible link to the dissimilar incidence of O139 cholera in the two locales. *Microb Pathog*. 1998; 24(3):175–83. doi: 10.1006/mpat.1997.0186.
35. Comstock L.E., Maneval D.Jr., Panigrahi P, et al. The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. *Infect Immun*. 1995; 63(1):317–23. doi:org/10.1128/iai.63.1.317-323.1995.
36. Dumontier S., Berche P. *Vibrio cholerae* O22 might be a putative source of exogenous DNA resulting in the emergence of the new strain of *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol. Lett*. 1998; 164(1):91–98. doi: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb13072.x.
37. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 1997; 18(4):241–8. doi: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01052.x
38. Raychoudhuri A., Mukherjee P., Ramamurthy T., et al. Genetic analysis of CTX prophages with special reference to *ctxB* and *rstR* alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Kolkata over a decade. *FEMS Microbiol Lett*. 2010; 303(2):107–15. doi:org/10.1111/j.1574-6968.2009.01856.x.
39. Ghosh R., Sharma N.C., Halder K., et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in *Vibrio cholerae* O139 isolated from cholera cases in Delhi, India during 2001–2006. *Front Microbiol*. 2016; 1250. doi: 10.3389/fmicb.2016.01250.
40. Fazil M.H., Bhanumathi R., Pandey H.P., et al. Characterization of *Vibrio cholerae* O139 belonging to multiple ribotypes and isolated from diarrhoeal patients in Kerala, southern India. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11(2):454–9. doi: 10.1016/j.meegid.2010.12.008.
41. Pal B.B., Mohanty A., Biswal B., et al. New Variant of *Vibrio cholerae* O139 in Odisha, India. *J. Clin. Microbiol*. 2019; 57(5):1877–1878. doi:org/10.128/JCM.01877-18.
42. Behera D.R., Nayak A.K., Nayak S.R., et al. Genomic diversities of *ctxB*, *tcpA* and *rstR* alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Odisha, India. *Environ Microbiol Rep*. 2022; 14(3):376–384. doi:org/10.1111/1758-2229.13016.
43. Faruque S.M., Ahmed K.M., Siddique A.K., et al. Molecular analysis of toxigenic *Vibrio cholerae* O139 Bengal strains isolated in Bangladesh between 1993 and 1996: evidence for emergence of a new clone of the Bengal vibrios. *Clin Microbiol*. 1997; 35(3):624–30. doi: 10.1128/jcm.35.3.624-630.1997.
44. Bhuiyan N.A., Nusrin S., Alam M., et al. Changing genotypes of cholera toxin (CT) of *Vibrio cholerae* O139 in Bangladesh and description of three new CT genotypes. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009; 57:136–141. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00590.
45. Nusrin S., Khan G., Bhuiyan N.A., et al. Diverse CTX phages among toxigenic *Vibrio cholerae* O1 and O139 strains isolated between 1994 and 2002 in an area where cholera is endemic in Bangladesh. *J. Clin. Microbiol*. 2004; 42(12):5854–6. doi: 10.1128/JCM.42.12.5854-5856.2004.
46. Faruque S.M., Chowdhury N.M.K., Ahmad K.Q.Sh., et al. Reemergence of epidemic *Vibrio cholerae* O139, Bangladesh 2003. *Emerg. Infect. Dis*. 2003; 9(9):1116–22. doi:org/10.3201/eid0909.020443.
47. Chowdhury F., Mather A.E., Begum Y.A., et al. *Vibrio cholerae* Serogroup O139: Isolation from Cholera Patients and Asymptomatic Household Family Members in Bangladesh between 2013 and 2014. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015; 9(11). doi: 10.1371/journal.pntd.0004183.
48. Parvin I., Shahid B.A.S.M.S., Das S., et al. *Vibrio cholerae* O139 persists in Dhaka, Bangladesh since 1993–2020. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021; 15(9):1–12. doi:org/10.1371/journal.pntd.0009721.
49. Li B.S., Xiao Wu, Wang D.K., et al. Genetic relationship of selected clinical isolates of cholera vibrio O139 from the southern coastal zone of China over a 20-year period. *Epidemiological infection* 2016; 144:2679–2687. doi: 10.1017/S09502688160160.
50. Jiang, S. C., Matte M., Matte G., et al. Genetic diversity of clinical and environmental isolates of *Vibrio cholerae* determined by amplified fragment length polymorphism fingerprinting. *Appl. Environ. Microbiol*. 2000; 66:148–153. doi: 10.1128/AEM.66.1.148-153.2000.
51. Gyobu Y., Hosorogi S., Shimada T. Molecular epidemiology of *Vibrio cholerae* O139. *Kansenshogakuzasshi. J. Jap. Assoc. Infect. Dis*. 1995; 69(5):501–505. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi.1970.69.501
52. Cravioto A., Beltran P., Delgado G., et al. Non-O1 *Vibrio cholerae* O139 Bengal Is Genetically Related to *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa Isolated in Mexico. *The Journal of Infectious Diseases*. 1994; 169(6): 1412–1413. doi:org/10.1093/infdis/169.6.1412.
53. Актуальные проблемы холеры. В. И. Покровского, Г. Г. Онищенко, ред. ГОУ ВУНМЦ; 2000:383. doi:org/10.36233/0372-9311-2016-1-89-10.
54. Москвитина Э. А., Мазрухо А. Б., Адаменко О. Л., и др. Характеристика эпидемиологической обстановки по холере в мире (2003–2012 гг.) и прогноз на 2013 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2013; 1:11-17. doi:org/10.21055/0370-1069-2013-1-11-17.
55. Французов А. А., Подсвилов А. В., Дмитриченко В. В. и др. О случаях завозной холеры в Республику Калмыкия за последние 30 лет. Природно-очаговые особо опасные инфекции на юге России, их профилактика и лабораторная диагностика: сборник научных трудов, посвященный 100-летию Астраханской противочумной станции. Астрахань: ГУИППК «Волга»; 2001: 114–115.
56. Ерошенко Г. А., Осин А. В., Щелканова Е. Ю. и др. Сравнительный анализ геномов вирулентных и авирулентных штаммов *Vibrio cholerae* O139. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2004; 2:11–16.
57. Тупова С. В., Монахова Е. В. О потенциальной опасности нетоксигенных штаммов холерных вибрионов, содержащих гены токсин-корректируемых пилей адгезии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 5:65–72. doi:org/10.21055/0370-1069-2020-3-89-96.
58. Ramamurthy T., Pragasam A.K., Taylor-Brown A., et al. *Vibrio cholerae* O139 genomes provide a clue to why it may have failed to usher in the eighth cholera pandemic. *Nat Commun*. 2022; 13(1):3864. doi:org/10.1038/s41467-022-31391-4.
59. Wang R, Yu D, Zhu L, et al. IncA/C plasmids harboured in serious multidrug-resistant *Vibrio cholerae* serogroup O139 strains in China. *J Antimicrob Agents*. 2015 Mar; 45(3):249–54. doi: 10.1016/j.jantimicag.2014.10.021.
60. Xiaohong X., Qian J., Ke Q, et al. Bacteremia Caused By a Serotype Ob5 *Vibrio Cholerae* Strain in a Cirrhotic Patient in China. *Microbiology Spectrum*, 2023; 11,4: e0205423. doi: 10.1128/spectrum.02054-23.

References

1. Karaolis DK, Lan R, Reeves PR. The sixth and seventh cholera pandemics are due to independent clones separately derived from environmental, nontoxigenic, non-O1 *Vibrio cholerae*. *J Bacteriol*. 1995; 177:3191–8. doi:org/10.1128/jb.177.11.3191-3198.1995.
2. Smirnova NI. Wozbuditel kholeri novoi O139-serogrupperi:molekula jno-geneticheskije osobennosti b proischozhenie. *ZH Molekuljrhaj genetika, mikrobiologijaj et virusologijaj*. 2002; 3:23–33 (In Russ.).
3. Chongs-Nguan M, Chaicumpa W, Moolasart P, et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal in Bangkok. *Lancet*. 1993. 14.342(8868):430–1. doi: org/10.1016/0140-6736(93)92841-g.
4. Fisher-Hoch SP, Khan A., Inam-ul-Haq, et al. *Vibrio cholerae* O139 in Karachi, Pakistan. *Lancet*. 1993; 342(8884):1422–3. doi:org/0.1016/0140-6736(93)92780-w.
5. Moskvitina EA, Lomov YuM, Bespalov I A et al. Kratkaya kharakteristika sostoyaniya epidemiologicheskoy situatsii po kholere Bengal v Mire. *Prognoz. Problemnaya komissiya «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony. Rostov-on-Don. 1999; OAO Rostovskoye knizhnoye izdatel stvo Rostizdat; 12:19–21 (In Russ.)*.
6. Ramamurthy T, Garg S, Sharma R, et al. Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet*. 1993; 341(8846):703–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)90480-5.
7. Sverdlov DL, Rics AA *Vibrio cholerae* non-O1: the eighth pandemic? *Lancet*. 1993; 341:382–383. doi: 10.1016/0140-6736(93)92806-5.
8. WHO. Cholera. 1993. *Wkly Epidem. Rec*. 1994; 69(3):13–17.
9. WHO. Cholera. 1994. *Wkly Epidem. Rec*. 1995; 70(28):207–8
10. WHO. Cholera. 1996. *Wkly Epidem. Rec*. 1997; 72(31):229–236.
11. WHO. Cholera. 1997. *Wkly Epidem. Rec*. 1998; 73(27):205–9.
12. WHO. Cholera. 2007. *Wkly Epidem. Rec*. 2008; 83(31):261–284.
13. WHO. Cholera. 2008. *Wkly Epidem. Rec*. 2009; 84(31):309–24.
14. WHO. Cholera. 2009. *Wkly Epidem. Rec*. 2010; 83(31):293–308.
15. WHO. Cholera. 2010. *Wkly Epidem. Rec*. 2011; 86(31):325–39.
16. WHO. Cholera. 2013. *Wkly Epidem. Rec*. 2014; 89(31):345–55.
17. WHO. Cholera. 2014. *Wkly Epidem. Rec*. 2015; 90(40):517–29.
18. Zhang P, Zhou H., Diao B., et al. A molecular surveillance reveals prevalence of *Vibrio cholerae* O139 isolates in China, 1993–2012. *J. Clin. Microbiol*. 2014; 52(4):1146–1152. doi:org/10.1128/JCM.03354-13.
19. Luo Y, Payne M., Hu D., et al. Genomic Epidemiology of *Vibrio cholerae* O139, Zhejiang Province, China, 1994–2018. *Emerging Infectious Diseases*, 2022; 28(11):2253–2260. doi: 10.3201/eid2811.212066.
20. Li Y, Pang B, Du X.L., et al., Drug resistance and genomic characteristics of a strain of O139 *Vibrio cholerae* isolated from human bloodstream infection. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2023; 57:93–100. doi: 10.3760/cma.j.cn 112150-20230119-00049.
21. Lomov Yu M., Mazrucho B L, Mischanin B N et al. Sluchay zavoza na territoriyu Rossii kholery, vyzvanny novym serovarov. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1995; 2:97–101. (In Russ.).

22. Toporkov WP, Kologorov AI, Osina NA, et al. Retrospektivnyy analiz zanosnykh sluchayev kholey v g. Beloretsk Respubliki Bashkortostan v 2008 godu. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2009; 3(101):63–67. (In Russ.) doi.org/10.21055/0370-1069-2009-3(101)-31-3.
23. Shimada T, Nair G.B., Deb B.C. et al. Outbreak of *Vibrio cholerae* non 1 in India and Bangladesh. *Lancet*. 1993; 341:1347. doi.org/10.1016/0140-6736(93)90855-b.
24. Prabhakar H., Lal M., Kaur H. Outbreak of gastroenteritis due to a new strain of non O group 1 *Vibrio cholerae*, in Ludhiana in May–August 1993. *Indian J. Med. Res.* 1994; 99:107–8.
25. Johnson J.A., Salles C.A., Panigrahi P., et al. *Vibrio cholerae* O139 synonym bengal is closely related to *Vibrio cholerae* El Tor but has important differences. *Infect Immun.* 1994; 62:2108–2110. doi: 10.1128/iai.62.5.2108-2110.1994.
26. Lebens M., Holmgren J. Structure and arrangement of the cholera toxin genes in *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol Lett.* 1994; 117:197–202. doi: 10.1111/j.1574-6968.1994.tb06764.x
27. Comstock L.E. Maneval D., Panigrahi P. The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. *Infect Immun.* 1995;63:P317–323. doi: 10.1128/iai.63.1.317-323.1995.
28. Weintraub A., Widmalm G., Jansson P. E., et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal possesses a capsular polysaccharide which may confer increased virulence. *Microb Pathogen.* 1994; 16:235–241.
29. Stroehrer U. H., Jedani K. E., Dredge B. K., et al. Genetic rearrangements in the rfb regions of *Vibrio cholerae* O1 and O139. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92 1995. 1037. doi: 10.1073/pnas.92(22):10374–8.
30. Mooi F. R., Bik E. M. The evolution of epidemic *Vibrio cholerae* strains. *Trends Microbiol.* 5 1997 161–165. doi: 10.1016/S0966-842X(96)10086-X.
31. Yamasaki S., Shimizu T., Hoshino K., et al. The genes responsible for O-antigen synthesis of *Vibrio cholerae* O139 are closely related to those of *Vibrio cholerae* O22. *Gene*. 1999; 237:321–332. doi:10.1016/S0378-1119(99)00344-3
32. Waldor M. K., Tschäpe H., Mekalanos J. J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J Bacteriol.* 1996; 178(14):4157–65. doi: 10.1128/jb.178.14.4157-4165.1996.
33. Faruque S.M., Siddique A.K., Saha M.N., et al. Molecular characterization of a new ribotype of *Vibrio cholerae* O139 Bengal associated with an outbreak of cholera in Bangladesh. *J Clin Microbiol.* 1999;37(5):1313–8. doi: 10.1128/JCM.37.5.1313-1318.1999.
34. Basu A., Mukhopadhyay A.K., Sharma C., et al., Heterogeneity in the organization of the CTX genetic element in strains of *Vibrio cholerae* O139 Bengal isolated from Calcutta, India and Dhaka, Bangladesh and its possible link to the dissimilar incidence of O139 cholera in the two locales. *Microb Pathog.* 1998; 24(3):175–83. doi: 10.1006/mpat.1997.0186.
35. Comstock L.E., Maneval D.J., Panigrahi P., et al. The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. *Infect Immun.* 1995; 63(1):317–23. doi:org/10.1128/iai.63.1.317-323.1995.
36. Dumontier S., Berche P. *Vibrio cholerae* O22 might be a putative source of exogenous DNA resulting in the emergence of the new strain of *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol. Lett.* 1998; 164(1):91–98. doi: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb13072.x.
37. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1997; 18(4):241–8. doi: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01052.x
38. Raychoudhuri A., Mukherjee P., Ramamurthy T., et al. Genetic analysis of CTX prophages with special reference to ctxB and rstR alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Kolkata over a decade. *FEMS Microbiol Lett.* 2010; 303(2):107–15. doi:org/10.1111/j.1574-6968.2009.01856.x.
39. Ghosh R., Sharma N.C., Halder K., et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in *Vibrio cholerae* O139 isolated from cholera cases in Delhi, India during 2001–2006. *Front Microbiol.* 2016; 12:50. doi: 10.3389/fmicb.2016.01250.
40. Fazil M.H., Bhanumathi R., Pandey H.P., et al. Characterization of *Vibrio cholerae* O139 belonging to multiple ribotypes and isolated from diarrhoeal patients in Kerala, southern India. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11(2):454–9. doi: 10.1016/j.meegid.2010.12.008.
41. Pal B.B., Mohanty A., Biswal B., et al. New Variant of *Vibrio cholerae* O139 in Odisha, India. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57(5):1877–1878. doi: org/10.128/JCM.01877-18.
42. Behera D.R., Nayak A.K., Nayak S.R., et al. Genomic diversities of ctxB, tcpA and rstR alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Odisha, India. *Environ Microbiol Rep.* 2022; 14(3):376–384. doi:org/10.1111/1758-2229.13016.
43. Faruque S.M., Ahmed K.M., Siddique A.K., et al. Molecular analysis of toxigenic *Vibrio cholerae* O139 Bengal strains isolated in Bangladesh between 1993 and 1996: evidence for emergence of a new clone of the Bengal vibrios. *Clin Microbiol.* 1997; 35(3):624–30. doi: 10.1128/jcm.35.3.624-630.1997.
44. Bhuiyan N.A., Nusrin S., Alam M., et al. Changing genotypes of cholera toxin (CT) of *Vibrio cholerae* O139 in Bangladesh and description of three new CT genotypes. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009; 57:136–141. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00590.
45. Nusrin S., Khan G., Bhuiyan N.A., et al., Diverse CTX phages among toxigenic *Vibrio cholerae* O1 and O139 strains isolated between 1994 and 2002 in an area where cholera is endemic in Bangladesh. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(12):5854–6. doi: 10.1128/JCM.42.12.5854-5856.2004.
46. Faruque S.M., Chowdhury N.M.K., Ahmad K.Q.Sh., et al. Reemergence of epidemic *Vibrio cholerae* O139, Bangladesh 2003. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(9):1116–22. doi: org/10.3201/eid0909.020443.
47. Chowdhury F., Mather A.E., Begum Y.A., et al. *Vibrio cholerae* Serogroup O139: Isolation from Cholera Patients and Asymptomatic Household Family Members in Bangladesh between 2013 and 2014. *PLoS neglected tropical diseases.* 2015; 9(11). doi: 10.1371/journal.pntd.0004183.
48. Parvin I., Shahid B.A.S.M.S., Das S., et al. *Vibrio cholerae* O139 persists in Dhaka, Bangladesh since 1993–2020. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021; 15(9):1–12. doi: org/10.1371/journal.pntd.0009721.
49. Li B.S., Xiao Wu, Wang D.K., et al. Genetic relationship of selected clinical isolates of cholera vibrio O139 from the southern coastal zone of China over a 20-year period. *Epidemiological infection* 2016;144:2679–2687. doi: 10.1017/S095026881610.
50. Jiang S. C., Matte M., Matte G., et al. Genetic diversity of clinical and environmental isolates of *Vibrio cholerae* determined by amplified fragment length polymorphism fingerprinting. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66:148–153. doi: 10.1128/AEM.66.1.148-153.2000.
51. Gyobu Y., Hosorogi S., Shimada T. Molecular epidemiology of *Vibrio cholerae* O139. *Kansenshogakuzasshi. J. Jap. Assoc. Infect. Dis.* 1995; 69(5):501–505. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi.1970.69.50.1
52. Cravioto A., Beltran P., Delgado G., et al. Non-O1 *Vibrio cholerae* O139 Bengal Is Genetically Related to *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa Isolated in Mexico. *The Journal of Infectious Diseases.* 1994; 169(6): 1412–1413, doi.org/10.1093/infdis/169.6.1412.
53. Aktualnyye problemy kholey. Pod red. akademika RAMN, professora VI Pokrovskogo i chlena-korrespondenta RAMN, professora GG Onishchenko GOU VUNMTS. 2000:383. doi:org/10.36233/0372-9311-2016-1-89-101.
54. Moskvitina EA, Mazurcho AB, Adamenko OL et al. Kharakteristika epidemiologicheskoy obstanovki po kholeve v mire (2003–2012 gg.) i prognoz na 2013 g. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; 1:11–17. doi.org/10.21055/0370-1069-2013-1-11-17.
55. Phranzusov AA Podsvirov AW, Dmitrienko WW et al., O sluchajih zavoznoi kholey v Respubliku Kalmikiya za poslednie 30 let. Prirodno-ochagovye osobo- opasnie inphekzii na uge Rossii? ich profilaktika i Laboratornaya diagnostika: sbornik naupnichnykh trudov posvajshennii 100-letiu Astrachanskoi protivophumnoi stanzii. Astrachan: GUPIK «Volgaa»; 2001: 114–115.
56. Yeroshenko GA, Osin AV, Shchelkanova EYU I dr. Svrnitelnyy analiz genomov virulentnykh i avirulentnykh shtammov *Vibrio cholerae* O139. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]* 2004; 2:11–16. (In Russ.).
57. Titova SW, Monakhova YeW. O potentsialnoy opasnosti netoksigennykh shtammov kholelynykh vibriionov, sodержashchikh geny toksin-koreguliruyemykh piley adgezii. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy.* 2016; 5:65–72 *Epidemiology and infectious diseases. Current items.* (In Russ.). doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-89-96.
58. Ramamurthy T., Pragasam A.K., Taylor-Brown A., et al. *Vibrio cholerae* O139 genomes provide a clue to why it may have failed to usher in the eighth cholera pandemic. *Nat Commun.* 2022; 13(1):3864. doi: org/10.1038/s41467-022-31391-4.
59. Wang R, Yu D, Zhu L, et al. IncA/C plasmids harboured in serious multidrug-resistant *Vibrio cholerae* serogroup O139 strains in China. *J Antimicrob Agents.* 2015 Mar; 45(3):249–54. doi: 10.1016/j.jantimicag.2014.10.021.
60. Xiaohong X, Qian J, Ke Q, et al. Bacteremia Caused By a Serotype Ob5 *Vibrio cholerae* Strain in a Cirrhotic Patient in China. *Microbiology Spectrum*, 2023;11.4:e0205423. doi: 10.1128/spectrum.02054-23.

Об авторе

- Эльза Афанасьевна Москвитина – д. м. н, профессор, главный научный сотрудник ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (863) 240-27-03, +7 (863) 234-38-17, Elza_epid@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5020-1466.

Поступила: 13.08.2024. Принята к печати: 20.10.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- Elsa A. Moskvitina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Federal State Health Care Institution «Rostov-on-Don Anti-plague Institute» of the Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia. +7 (863) 240-27-03, +7 (863) 234-38-17, Elza_epid@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5020-1466.

Received: 13.08.2024. Accepted: 20.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-169-176>

Нейтрализующие и ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2: роль при инфекции и в эволюции антигенной структуры

С. К. Пылаева*^{1,2}, А. А. Синюгина¹, Л. И. Козловская^{1,3}, Е. А. Артамонова¹,
А. А. Еровиченков¹, Р. Ф. Сайфуллин², И. В. Гордейчук^{1,3}, А. А. Ишмухаметов^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2, несмотря на завершение пандемии, продолжает оставаться глобальной угрозой для здоровья населения. За четыре года вирус претерпел значительные генетические изменения, особенно в гене поверхностного белка S, что привело к уклонению от иммунного ответа у людей, ранее переболевших или вакцинированных. Это вызывает обеспокоенность по поводу риска тяжелых форм заболевания у населения из этих групп, что подчеркивает необходимость глубокого понимания иммунного ответа на новые варианты вируса. **Цель.** Анализ особенностей формирования, спектра и функциональной активности антител у пациентов с COVID-19. **Выводы.** Антитела, вырабатываемые в ответ на инфекцию или вакцинацию, демонстрируют разнообразие в спектре и функциональной активности. Изменения в геноме вируса могут снижать эффективность антител, что подчеркивает важность мониторинга новых вариантов SARS-CoV-2 и разработки адаптированных к изменениям антигена вакцин. Эти данные имеют ключевое значение для формирования стратегий вакцинации и лечения COVID-19 в условиях изменяющейся эпидемической ситуации.

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

Для цитирования: Пылаева С. К., Синюгина А. А., Козловская Л. И. и др. Нейтрализующие и ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2: роль при инфекции и в эволюции антигенной структуры. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):169-176. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-169-176>

Neutralising and Non-neutralising Antibodies to SARS-CoV-2: Role during Infection and in the Evolution of Antigenic structure

SK Pylaeva**^{1,2}, AA Sinyugina¹, LI Kozlovskaya^{1,3}, EA Artamonova¹, AA Erovichenkov¹, RF Sayfullin²,
IV Gordeychuk^{1,3}, AA Ishmukhametov^{1,3}

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

Abstract

Relevance. COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, remains a global public health threat despite the end of the pandemic. In the four years since the onset of the pandemic, the SARS-CoV-2 genome has undergone significant changes, particularly in the gene encoding the spike (S) protein. These changes resulted from the accumulation of immune responses in the human population, allowing the virus to evade the immune response. A significant proportion of the population was infected early in the pandemic or vaccinated with vaccines based on earlier variants of the virus. The emergence of new mutant variants raises concerns about the potential for severe COVID-19 in previously infected or vaccinated individuals. **Aim.** To examine the specifics of antibody formation, as well as the spectrum and functional activity of these antibodies in patients with COVID-19. **Conclusions.** Antibodies produced in response to infection or vaccination show diversity in spectrum and functional activity. Changes in the viral genome may reduce

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

** For correspondence: Pylaeva Sofya K., junior researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences, Russia, Moscow. +7 (916) 853-74-94, pylaevava@gmail.com. ©Pylaeva SK, et al.

antibody effectiveness, highlighting the importance of monitoring new SARS-CoV-2 variants and developing adapted vaccines. These data will be key in shaping COVID-19 vaccination and treatment strategies in a changing epidemiological situation.

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

No conflict of interest to declare.

For citation: Pylaeva SK, Sinyugina AA, Kozlovskaya LI et al. Neutralising and non-neutralising antibodies to SARS-CoV-2: role during infection and in the evolution of antigenic structure. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):169-176 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-169-176>

Введение

COVID-19 – это системное воспалительное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2. За 4 года, прошедшие с начала пандемии, геном вируса SARS-CoV-2, изначально мало адаптированного к циркуляции в человеческой популяции, претерпел довольно большое количество изменений. Заболевание, в начале пандемии характеризовавшееся развитием тяжелой пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), эволюционировало в инфекцию с более легкой клинической картиной, в основном сопровождающуюся гриппоподобными симптомами с лихорадкой, болью в горле, головной болью, снижением аппетита, мышечной слабостью, усталостью, кашлем и насморком, иногда с потерей обоняния [1]. В течение 2024 г. количество случаев госпитализации пациентов в реанимацию и смертей, связанных с COVID-19, имеет устойчивый тренд к снижению [2], что также указывает на изменение клинической картины COVID-19 в сторону смягчения симптомов. Таким образом, SARS-CoV-2 стал полноправным участником циркуляции респираторных вирусов, опасных для человека. При этом наблюдается всесезонная заболеваемость COVID-19 с пиками (рис. 1), связанными с появлением и распространением новых вариантов.

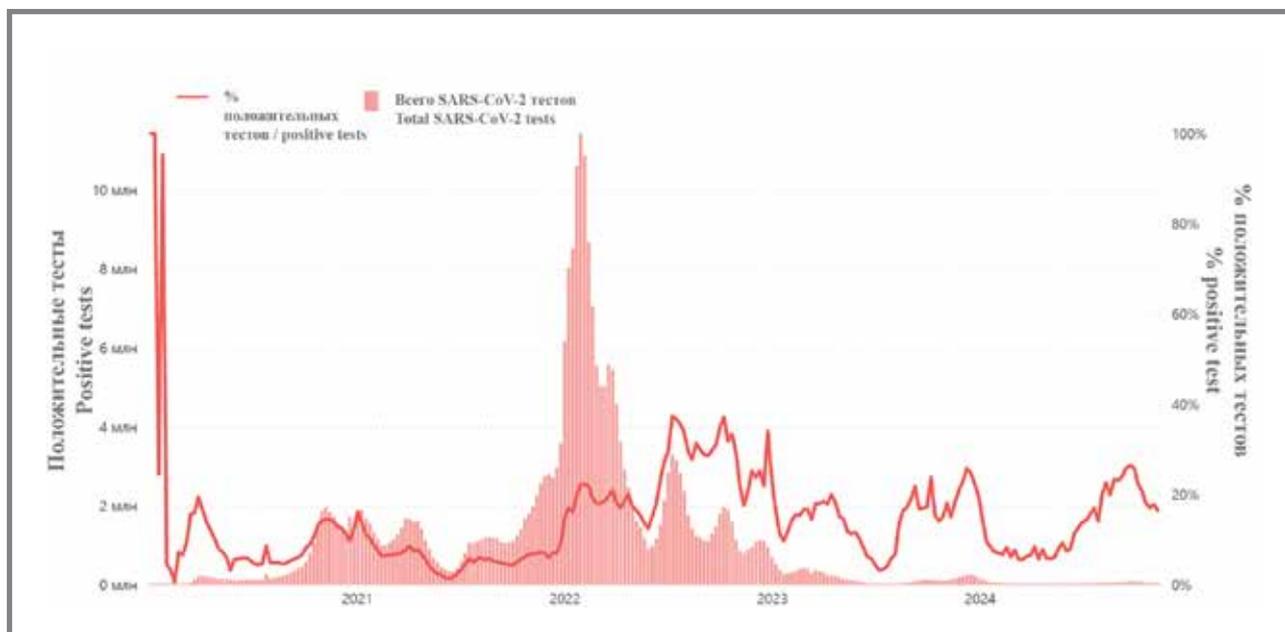
Эволюция генома вируса SARS-CoV-2 на ранних этапах развития пандемии шла путем адаптации к человеческой популяции с частой сменой вариантов, а с 2021 г. – в основном под воздействием растущей иммунной прослойки, которая резко увеличилась благодаря глобальному применению вакцин [4]. Таким образом, подробная характеристика постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунного ответа важна не только для оценки защищенности человека и популяции от COVID-19, но и для понимания эволюции вируса SARS-CoV-2.

В рамках данного обзора будут рассмотрены особенности формирования, спектр и функциональная активность постинфекционных против SARS-CoV-2.

Изменчивость поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2

Вирионы SARS-CoV-2 представляют собой сферические оболочечные частицы (~ 120 нм), содержащие нуклеокапсид из множества копий белка N и молекулы РНК. Он окружен липидной мембраной, в которую встроены гомотриммеры гликопротеина S, образующие «корону» вирусной частицы. Также в мембрану встроено множество копий мембранного белка М и небольшое количество копий

Рисунок 1. Частота выявления SARS-CoV-2 в пробах методом ПЦР в мире с 05.01.2020 по 17.11.2024 [3]
Figure 1. Frequency of detection of SARS-CoV-2 in PCR specimens worldwide from 05.01.2020 to 17.11.2024 [3]



малого оболочечного белка Е [5]. Белок S играет основную роль на первых этапах взаимодействия вириона с клеткой. Цикл репликации вируса начинается со взаимодействия рецептор-связывающего домена (RBD) субъединицы S1 белка S с рецепторными молекулами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) на мембране клетки; затем происходит разрезание белка S клеточными протеазами фурином и TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2, трансмембранная сериновая протеаза 2) на поверхности плазматической мембраны или катепсином L внутри эндосом (в случае активации эндосомального пути). Это расщепление запускает перестройку субъединицы S2, экспонирование пептида слияния и слияние вирусной и клеточной мембран с образованием поры, через которую вирусный капсид высвобождается в цитоплазму. Важность белка S для связывания с рецептором и проникновения вируса в клетку делает этот белок основной мишенью для нейтрализующих антител иммунной системы хозяина.

За время активной циркуляции геном SARS-CoV-2 приобрел более 160 нуклеотидных мутаций и 60 делеций относительно исходного варианта, выявленного в Ухане в 2019 г. (рис. 2А). Большая часть изменений произошла в гене белка S (рис. 2В) по мере накопления иммунной прослойки в человеческой популяции и обуславливает отклонение вируса от иммунного ответа человека [4]. Некоторые мутации также определяют трансмис-

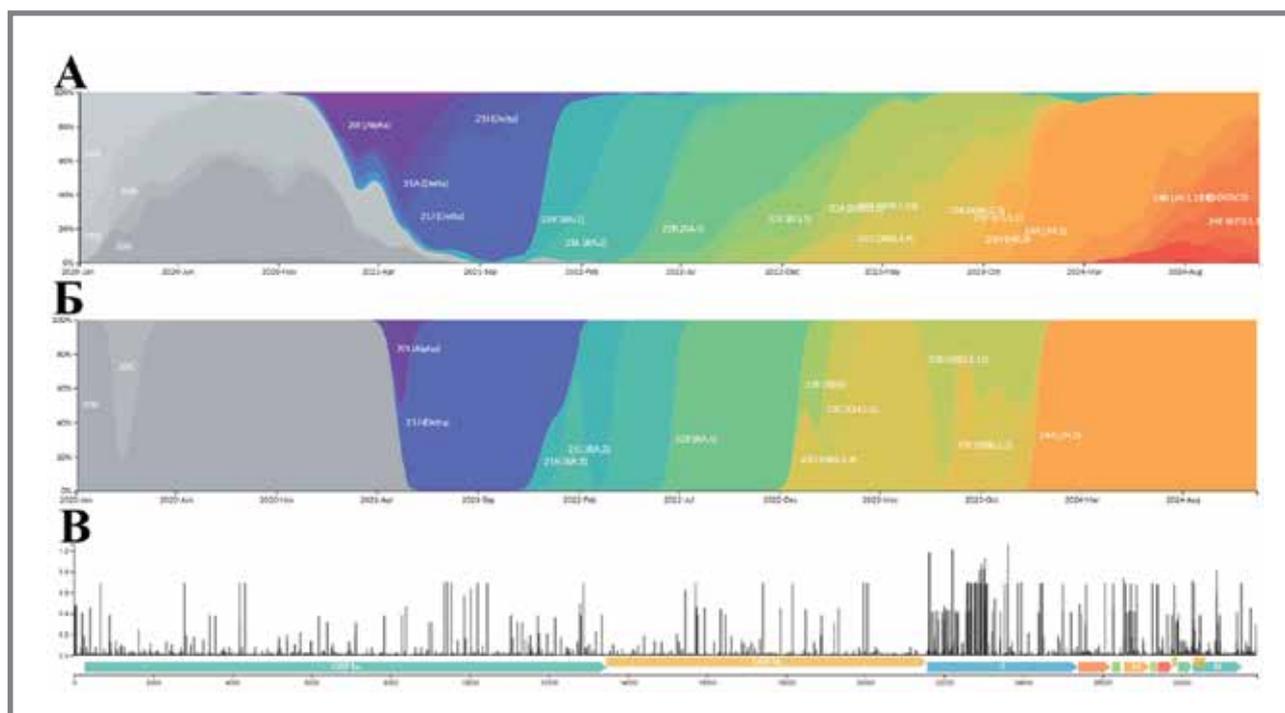
сивность вируса, его патогенетические и другие свойства [6].

По мере накопления мутаций выделяют новые генетические варианты SARS-CoV-2, которые распространяются в человеческой популяции и, в зависимости от свойств вируса, способны вытеснить старые варианты из циркуляции. Однако не все варианты распространялись глобально (рис. 2А-Б), особенно в первые два года циркуляции SARS-CoV-2: наблюдалось быстрое появление новых вариантов и их совместная циркуляция в разных странах до появления варианта Дельта, который вытеснил остальные варианты из глобальной циркуляции. На смену варианту Дельта пришел вариант Омикрон, производные линии BA.2 которого циркулируют и до сих пор. В настоящее время ВОЗ отслеживает несколько вариантов SARS-CoV-2, включая два варианта, представляющих интерес (VOI): BA.2.86 и JN.1, а также семь вариантов, находящихся под наблюдением (VUM). JN.1 остается наиболее распространенным VOI, зарегистрированным в 144 странах и составляющим 12,2% выделяемых последовательностей, при этом распространенность вариантов KP.3, KP.2, JN.1.18 и LB.1 снизилась [2].

На территории РФ смена циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 в целом соответствовала общемировым тенденциям (см. рис. 2Б): до середины 2021 г. большая часть выделенных изолятов относилась к прототипным вариантам, несущим менее

Рисунок 2. Распределение циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 по времени с декабря 2019 г. по ноябрь 2024 г. в мире (А, 3381 геном) и в России (Б, 74 генома), а также частота возникновения мутаций в различных позициях генома вируса (В, 3381 геном)

Figure 2. Distribution of circulating SARS-CoV-2 variants over time from December 2019 to November 2024 in the world (A, 3381 genomes) and in Russia (Б, 74 genomes), as well as the frequency of mutations at different positions in the viral genome (B, 3381 genomes) [7].



20 мутаций на геном; в июне 2021 г. в РФ был импортирован и быстро распространился вариант Дельта, вызвавший резкий подъем заболеваемости COVID-19; с конца декабря 2021 г. началось распространение варианта Омикрон, к февралю 2022 г. его производные составляют более 98% всех последовательностей. В 2023 г. основная часть выделенных вирусов относилась к вариантам линий ХВВ.1.5-1.16 SARS-CoV-2 с появлением к концу года линии JN.1. А в 2024 г. в РФ преобладали варианты JN.1 (75%), KP.2.3 (24%) и KP.3.1.1 (3%) [7].

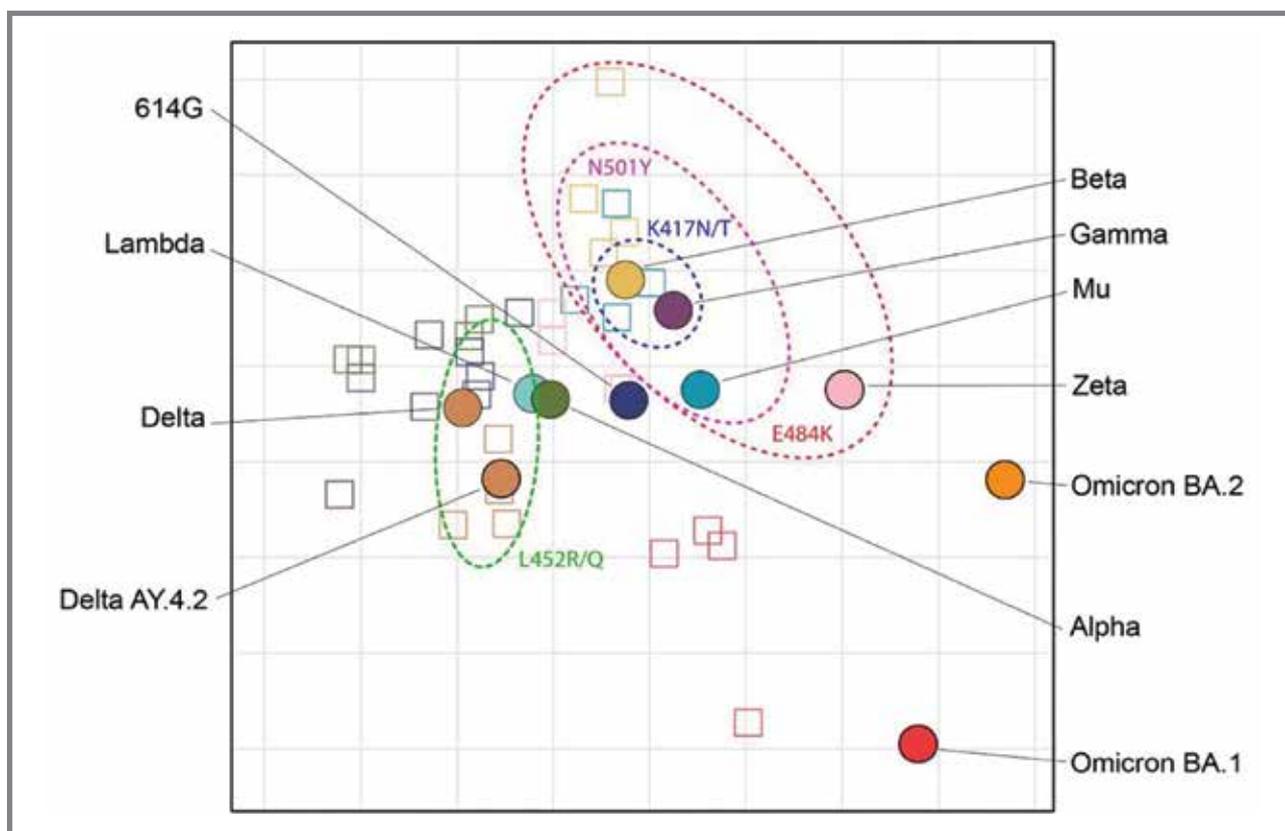
Эволюция антигенной структуры белка S SARS-CoV-2

Эволюция антигенной структуры SARS-CoV-2 является критическим фактором, определяющим репродуктивный успех и приспособленность вариантов вируса. SARS-CoV-2 продолжает развиваться и избегать связывания со специфическими антителами, поэтому необходимо понимать антигенные взаимодействия между вариантами и замены, лежащие в основе антигенных изменений. Метод антигенных карт (рис. 3) на основе результатов реакции нейтрализации с сыворотками иммунизированных хомячков выявил центральный кластер

вариантов SARS-CoV-2, которые сгруппированы на основе мутаций в белке S. Ранние варианты вируса (614G, Альфа, Бета, Гамма, Зета, Дельта и Мю) антигенно сходны и группируются относительно близко друг к другу в антигенном пространстве, тогда как линии варианта Омикрон BA.1 и BA.2 развились как два отдельных антигенных варианта. Эти варианты успешно уклоняются от взаимодействия с антителами, индуцированными вакцинами, созданными на основе исходного варианта вируса, выделенного в Ухане в 2019 г., из-за различных антигенных характеристик [8]. Таким образом, антигенные карты позволяют оценивать антигенные свойства циркулирующих и будущих вариантов SARS-CoV-2, и эти данные могут быть использованы для принятия решений об антигенном составе новых вакцинных препаратов.

Постоянно меняющийся популяционный иммунитет создает динамичный ландшафт приспособленности для множества вариантов SARS-CoV-2, поскольку их приспособленность зависит как от приобретенного иммунитета хозяина, так и от набора уникальных мутаций. Распространенность и длительность противовирусного иммунитета являются важными факторами, приводящими к тому, что популяция становится гораздо менее воспри-

Рисунок 3. Антигенная карта, построенная с использованием титров реакции нейтрализации SARS-CoV-2 в клетках эпителия дыхательных путей Calu-3
Figure 3. Antigenic map constructed from SARS-CoV-2 neutralization titres in Calu-3 respiratory epithelial cells



Примечание: Вирусы показаны цветными кружками, а сыворотки – квадратами с тем же цветом контура, что и соответствующие вирусы. Сетка на заднем плане соответствует 2-кратному разведению сыворотки при титровании [8]
 Note: Viruses are shown as coloured circles and sera as squares with the same outline colour as the corresponding viruses. The grid in the background corresponds to a twofold dilution of serum in the titration [8]

имчивой к большинству циркулирующих и циркулировавших вариантов с постоянно уменьшающимся числом восприимчивых хозяев [4].

Вирус-нейтрализующие антитела (ВНА), формирующиеся в результате инфекции SARS-CoV-2

В течение инфекции SARS-CoV-2 возможно формирование антител к структурным белкам, входящим в состав вириона, а также к некоторым неструктурным белкам, образующимся в инфицированных клетках. Наибольшей протективной активностью в отношении повторного заражения обладают антитела к белку S, обеспечивая более высокий уровень иммунной защиты, по сравнению с антителами к мембранному (M), оболочечному (E) и нуклеокапсидному (N) белкам [9].

Основной защитной функцией антител является их нейтрализующая способность, которая блокирует проникновение вируса в клетки-мишени, таким образом обеспечивая защиту организма. Вируснейтрализующие антитела (ВНА) против SARS-CoV-2 могут связываться с поверхностным белком S вириона и блокировать его проникновение в клетку, останавливая заражение [10]. При этом все ВНА можно разделить на 3 больших группы: связывающиеся с RBD и блокирующие взаимодействие с рецептором ACE2 [11]; связывающиеся N-концевым доменом S1 субъединицы и связывающиеся с S2 субъединицей, что мешает осуществлению конформационных перестроек, необходимых для слияния мембран и проникновения вируса в клетку (рис. 4) [10,12,13].

Вируснейтрализующие антитела выявляются на 1–2 сутки у 41,3% пациентов с COVID-19, а к 4–9 дню они обнаруживаются в крови всех пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом [14,15].

На ранних сроках заболевания только у 3,5% пациентов с IgG к белкам S или RBD выявлено наличие вируснейтрализующих антител. В исследовании Игнатъева Г. М. с соавт. из десяти пациентов с детектируемыми IgG к белку N трое пациентов продемонстрировали наличие ВНА в определяемых количествах. У 3,2% госпитализированных пациентов выявляются ВНА при отсутствии детектируемых IgG к белкам SARS-CoV-2 в сыворотке крови [15]. Это также доказывает наличие нейтрализующих эпитопов не только в RBD белка S вируса SARS-CoV-2.

Тем не менее, у пациентов с диагнозом COVID-19 ВНА выявляются совместно с IgG к RBD и существует прямая корреляция между этими параметрами [14,16–21]. Более того, во время циркуляции прототипных вариантов SARS-CoV-2 случаев повторного заболевания среди лиц, сформировавших IgG к RBD (в том числе и утративших их через 4–5 мес. после заболевания), не было зарегистрировано в течение 8 месяцев наблюдения [22]. Эти факты позволили использовать уровень

IgG к RBD для косвенной оценки содержания нейтрализующих антител при проведении исследований постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунного ответа методами ИФА и ИХЛА.

Однако само наличие антител класса G не является 100% защитой от инфицирования [23]. У реконвалесцентов, у которых обнаруживаются только IgG, без дополнительных IgA, нейтрализующие свойства сыворотки ниже [24]. Отсутствуют достоверные корреляты протекции в отношении COVID-19, и нет четкого понимания того, какой уровень антител различных классов к S-белку SARS-CoV-2 и его фрагментам защищает от инфицирования и от дальнейшей передачи инфекции.

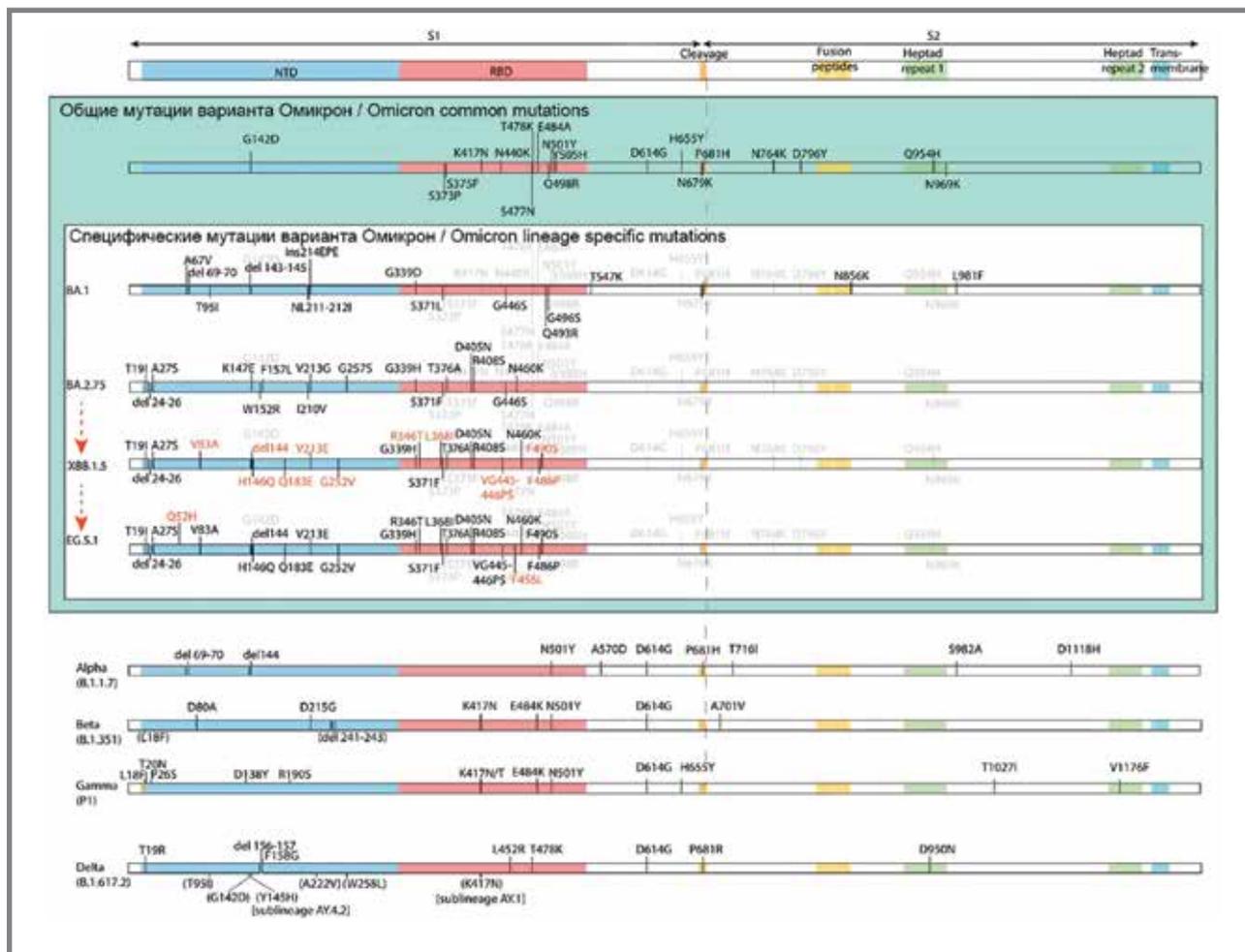
Высокий уровень изменчивости коронавируса создает условия для спонтанного появления новых вариантов, в том числе с повышенной вирулентностью, способных избежать иммунитет, сформировавшийся в человеческой популяции. С распространением варианта Дельта появились данные о том, что этот вирус хуже нейтрализуется сыворотками переболевших COVID-19 [25,26]. Именно проникновение варианта Дельта в Россию в условиях, когда вакцинацию прошли менее 14% населения (в июне 2021 г), вызвало третью волну COVID-19. Таким образом, размер иммунной прослойки (вследствие вакцинации и перенесенного заболевания) оказался недостаточным для предотвращения новой волны пандемии [27].

Использование корреляции между ВНА и IgG к RBD как параметра оценки протективности иммунного ответа создает неверное ощущение полного отсутствия нейтрализующей активности у антител, сформированных инфекцией или вакцинацией прототипными вариантами SARS-CoV-2, против новых, актуально циркулирующих вариантов.

Спектр возможных мутаций предположительно ограничен конформацией белка S, необходимой для связывания с ACE2, однако вариант Омикрон показал повышенное количество новых мутаций, в отличие от предыдущих вариантов: выявлено 50 мутаций во всем геноме, из которых 26–32 имели место в белке S вируса [28]. Эти мутации опосредовали увеличение контагиозности и трансмиссивности варианта Омикрон, по сравнению с вариантом Дельта, что привело к увеличению скорости распространения вируса. При этом большинство мутаций, обеспечивших уход вируса от нейтрализующих антител, наблюдалось в RBD (см. рис. 4) [29,30]. Несмотря на высокую изменчивость вируса, N-концевой домен S1-субъединицы и S2-субъединица белка S менее подвержены накоплению мутаций, несмотря на наличие нейтрализующих эпитопов. Можно полагать, что часть нейтрализующих эпитопов присутствует в белках всех вариантов SARS-CoV-2 и обеспечивает широту нейтрализующей активности [31,32].

Оценка спектра нейтрализующей активности антител у лиц, переболевших COVID-19 в разные периоды пандемии, требует отдельного изучения.

Рисунок 4. Мутации в различных доменах белка S разных линий варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2 [33]
Figure. Mutations in different domains of the S protein of different omicron variants of the SARS-CoV-2 virus [33]



Ввиду широкой циркуляции вируса люди постоянно сталкиваются с новой инфекцией и могут получать бустерную иммунизацию, что может изменять гуморальный иммунный ответ. Поэтому для изучения особенностей иммунитета, индуцированного инфекцией определенными вариантами, возможно проведение ретроспективных исследований с использованием коллекций сывороток пациентов с COVID-19.

У первично госпитализированных невакцинированных пациентов с диагнозом COVID-19 в 2020–2021 гг., титры ВНА к вирусам, циркулировавшим в момент заболевания (прототипная линия B.1.1, вариант Дельта), выше, чем к вариантам SARS-CoV-2, появившимся позже (Омикрон линия BA.1 и линия XBB.1.9). При этом в среднем титры ВНА к различным вариантам SARS-CoV-2 в сыворотках пациентов, переболевших в период циркуляции варианта Дельта, были выше, чем в период циркуляции ранних вариантов вируса [34]. Несмотря на большое антигенное различие вариантов Дельта и Омикрон и малые различия между вариантом Дельта и прототипными вирусами (см. рис. 3), сыворотки крови людей, переболевших COVID-19 варианта Дельта, содержат более высокие титры ВНА, способных более эффективно нейтрализовать

даже варианты SARS-CoV-2, появившиеся в 2023 г. При этом не менее 10% сывороток крови людей, переболевших COVID-19 в 2020–2021 гг., содержат антитела, нейтрализующие вариант XBB.1.9, циркулировавший в конце 2023 г [34].

Таким образом, SARS-CoV-2 инфекция, перенесенная в период циркуляции прототипных вариантов и варианта Дельта, создает достаточно широкий спектр нейтрализующих антител, способных нейтрализовать вирусы, содержащие более 30 дополнительных мутаций в поверхностном белке вириона SARS-CoV-2. Однако в группе пациентов старше 60 лет доля сывороток без нейтрализующих антител выше, чем в группе пациентов 45–60 лет, независимо от времени заболевания и вируса, использованного в реакции нейтрализации [34,35]

Ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2

Ввиду того, что новые варианты SARS-CoV-2 возникают в условиях сформированной переболевшими или вакцинированными иммунной прослойки, им свойственно наличие мутаций, обеспечивающих ускользание от иммунного ответа человека. В такой ситуации существующие у человека антитела, способные нейтрализовать ранние варианты, оказываются ненейтрализующими для новых вариан-

тов SARS-CoV-2. Это может приводить к двум различным результатам: ненейтрализующие антитела могут приводить к антитело-зависимому усилению инфекции и усугублять симптомы заболевания или, наоборот, обеспечивать частичную защиту от заболевания или смягчать его проявления.

Антитело-зависимое усиление (АЗУ, ADE) представляет собой сложное явление, опосредованное уже существующими ненейтрализующими или субнейтрализующими антителами. Связывание таких антител с вирусом в отсутствие нейтрализации приводит к заражению или избыточной активации иммунных клеток в результате их взаимодействия с Fc-фрагментом антител, ведущего гибели иммунных клеток и/или формированию цитокинового шторма. Таким образом, ADE может быть ответственным за ухудшение клинического течения ряда инфекционных заболеваний [36], включая SARS-CoV-1 и MERS-CoV [37]. Тем не менее, в настоящее время нет оснований полагать, что феномен ADE имеет место при инфекции SARS-CoV-2 и приводит к более тяжелому течению COVID-19 [38].

С другой стороны, ненейтрализующие антитела к белку S, индуцированные вакцинацией инактивированной вакциной от коронавирусной инфекции, обладают частичным защитным эффектом на модели гуманизированных мышей K18-h ACE2 Tg. Их введение животным приводит к более легкому течению инфекции и быстрой элиминации вируса из организма [39]. Также ненейтрализующее антитело DH1052 к N-концевому домену белка S снижает уровень репродукции вируса и признаки поражения легких у мышей и обезьян [40].

Еще одним типом ненейтрализующих антител являются антигликановые антитела (АГА), которые в естественных условиях формируются в организме и составляют значительную часть природного пула иммуноглобулинов. При некоторых инфекциях естественные АГА способствуют развитию заболевания [41]. При COVID-19 выявлена корреляция между уровнями IgG и IgM АГА к гликанам определенной структуры и уровнями ВНА [42], а также показано, что природные АГА связаны с активацией противовирусного иммунного ответа при COVID-19 [42]. Поскольку одним из свойств АГА является их полиреактивность и способность связывать различные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, их роль в противовирусном ответе при COVID-19 и АГА вполне вероятна. Однако четких доказательств их роли в развитии COVID-19 пока нет.

Заключение

Нейтрализующие антитела формируются рано в процессе заболевания COVID-19 и играют важную роль в защите организма от последующего инфицирования. Несмотря на высокую общую изменчивость генома SARS-CoV-2 и его поверхностного белка S, существуют кросс-нейтрализующие эпитопы в более консервативных участках молекулы, сохраняющиеся в новых вариантах вируса. В процессе инфекции, а также, возможно, в процессе вакцинации цельновирионными вакцинами, формируется достаточно широкий спектр нейтрализующих и ненейтрализующих антител, способный обеспечить протективный эффект от инфицирования вариантами SARS-CoV-2, которые сформируются в ближайшем будущем.

Литература/References

- Zhu, J., Ji, P., Pang, J., Zhong, Z., Li, H., He, C., Zhang, J., & Zhao, C. (2020). Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92, 1902–1914. <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>
- WHO. COVID-19 epidemiological update – 6 November 2024. Доступно на \Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-173>
- WHO. Influenza and SARS-CoV-2 tested specimens reported to FluNet from countries, areas and territories. Доступно на \Available: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJoiNzc4YTlxZjQ1MzE1My00YjYxLWlxMDItNzEzZjY2E1MzU1IiwidCI6ImY2MTBjMG13LWJkMjQ1InGlzOS04MTBlTnkYzI4MGFmYjU5MCIslmMiOj99>
- Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, et al. COVID-19 Genomics UK Consortium; Peacock SJ, Barclay WS, de Silva TI, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):162–177.
- Perlman S, Masters PS. Coronaviridae: The Viruses and Their Replication in *Fields Virology: Emerging Viruses*, 7th Ed., Eds.: Howley PM, Knipe DM, Whelan S, Wolters Kluwer, 2020:410–448.
- ВОЗ/WHO. Доступно на \Available: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- Next strain, Доступно на \Available: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time>,
- Mykytyn AZ, Rissmann M, Kok A, et al. Antigenic cartography of SARS-CoV-2 reveals that Omicron BA.1 and BA.2 are antigenically distinct. *Sci Immunol*. 2022;7(75):eabq4450.
- 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>
- Li D, Sempowski GD, Saunders KO, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies for COVID-19 Prevention and Treatment. *Annu Rev Med*. 2022;73:1–16.
- 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
- Huang Q, Han X, Yan J. Structure-based neutralizing mechanisms for SARS-CoV-2 antibodies. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(11):2412–2422.
- Li CJ, Chang SC. SARS-CoV-2 spike S2-specific neutralizing antibodies. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(2):2220582.
- Lampasona V, Secchi M, Scavini M, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*. 2020;63(12):2548–2558.
- Ивантеев Г. М., Козловская Л. И., Мефед К. М., и др. Определение антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):21–27. \Ignatiev G. M., Kozlovskaya L. I., Mefed K. M., et al. Determination of antibodies to the SARS-CoV-2 virus in patients with a new coronavirus infection. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2022;11(1):21–27 (In Russ.).
- 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;27(7):1205–1211
- 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;27(11):2032–2040.
- Yang Y, Yang M, Peng Y, et al. Longitudinal analysis of antibody dynamics in COVID-19 convalescents reveals neutralizing responses up to 16 months after infection. *Nat Microbiol*. 2022;7(3):423–433
- Earnest R, Uddin R, Matluk N, et al. Comparative transmissibility of SARS-CoV-2 variants Delta and Alpha in New England, USA. *Cell Rep Med*. 2022;3(4):100583.
- Генералова Л. В., Бургазова О. А., Гуцин В. А. и др. Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19. *Врач*. 2021;32(12):5–11. \Generalova L. V., Burgasova O. A., Gushchin V. A., et al. Features of the humoral response in patients with COVID-19. *Doctor*. 2021;32(12):5–11 (In Russ.).

21. Шокина В. А., Матюшкина Д. С., Кривонос Д. В. др. Гуморальный иммунный ответ на линейные и конформационные эпитопы SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19. *Иммунология*. 2023;44(1):38–52. \Shokina V. A., Matyushkina D. S., Krivonos D. V., et al. Humoral immune response to linear and conformational epitopes of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Immunology*. 2023;44(1):38–52 (In Russ.).
22. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Карбовнича Е. А., Смирнова С. С. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):20–25. \Platonova T. A., Golubkova A. A., Karbovnichaya E. A., Smirnova S. S. Features of the formation of humoral immunity in individuals with various clinical manifestations of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):20–25 (In Russ.).
23. Федоров В. С., Иванова О. Н., Карпенко И. Л., Иванов А. В. Иммунный ответ на новую коронавирусную инфекцию. *Клиническая практика*. 2021;12(1):33–40. \Fedorov V.S., Ivanova O.N., Karpenko I.L., Ivanov A.V. Immune response to a new coronavirus infection. *Clinical practice*. 2021;12(1):33–40 (In Russ.).
24. Zeng, W., Ma, H., Ding, C., et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients reveals highly potent neutralizing IgA. *Sig Transduct Target Ther* 6, 35 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00478-7>
25. 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.
26. Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, et al. Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG); Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; CITIID-NIHR Bio-Resource COVID-19 Collaboration; Mavousian A, Lee JH, Bassi J, Silacci-Fegni C, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021;599(7883):114–119.
27. Сизикова Т. Е., Лебедев В. Н., Кутаев Д. А., Борисевич С. В. Характеристики варианта дельта (B.1.617) вируса SARS-CoV-2 - доминантного агента третьей и четвертой волн эпидемии COVID-19 в России. *Вестник войск РХБ защиты*. 2021;5(4):353–365 \Sizikova T. E., Lebedev V. N., Kutaev D. A., Borisevich S. V. Characteristics of the delta variant (B.1.617) of the SARS-CoV-2 virus - the dominant agent of the third and fourth waves of the COVID-19 epidemic in Russia. *Bulletin of the RCB Defense Forces*. 2021;5(4):353–365 (In Russ.).
28. Арумания А. М. Сравнительный анализ морфологических особенностей штаммов «Omicron» и «Delta» SARS-CoV-2. *European Scientific Conference, Пенза, 07 апреля 2022 года*. – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2022. – С. 168–174. \Arumanyan A. M. Comparative analysis of morphological features of the Omicron and Delta strains of SARS-CoV-2. *European Scientific Conference, Penza, April 7, 2022*. – Penza: Science and Education (IP Gulyaev G.Yu.), 2022. – P. 168–174 (In Russ.).
29. 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.
30. Qi 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.
31. Liu H, Wilson IA. Protective neutralizing epitopes in SARS-CoV-2. *Immunol Rev*. 2022;310(1):76–92.
32. Chen Y, Zhao X, Zhou H, Zhu H, Jiang S, Wang P. Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(3):189–199.
33. Sars-CoV-2 circulating variants. Доступно на Available: <https://viralzone.expasy.org/9556>,
34. Пылаева С. К., Козловская Л. И., Еровиченков А. А. и др. Спектр вируснейтрализующих антител у пациентов с COVID-19, заболевших во время циркуляции различных вариантов SARS-CoV-2. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2024;23(5):63–72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-63-72>
35. Morderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, 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.
36. Wen J, Cheng Y, Ling R., et al. Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;100:483–489.
37. Lee N, Chan PK, Ip M, et al. Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. *J Clin Virol*. 2006;35(2):179–84.
38. Zanella I, Degli AM, Marchese V, et al. Non-neutralizing antibodies: Deleterious or propitious during SARS-CoV-2 infection? *Int Immunopharmacol*. 2022;110:108943.
39. Kruglov AA, Bondareva MA, Gogoleva VS, et al. Inactivated whole virion vaccine protects K18-hACE2 Tg mice against the Omicron SARS-CoV-2 variant via cross-reactive T cells and nonneutralizing antibody responses. *Eur J Immunol*. 2024 Mar;54(3):e2350664. doi: 10.1002/eji.202350664. Epub 2023 Dec 31. PMID: 38088236.
40. Li D, Edwards RJ, Manne K, et al. In vitro and in vivo functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. *Cell*. 2021;184(16):4203–4219.e32.
41. DBello-Gil D, Manez R. Exploiting natural anti-carbohydrate antibodies for therapeutic purposes. *Biochemistry*. 2015;80:836–845.
42. Ziganshina MM, Shilova NV, Khalitulina EO, et al. Antibody-Dependent Enhancement with a Focus on SARS-CoV-2 and Anti-Glycan Antibodies. *Viruses*. 2023;15(7):1584.

Об авторах

- **София Константиновна Пылаева** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». pylaevava@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>.
- **Александра Александровна Синюгина** – руководитель направления по качеству и инновационным разработкам ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». asina78@mail.ru. <https://orcid.org/0000-00026416-257>.
- **Любовь Игоревна Козловская** – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории полиомелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомелитом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»; доцент кафедры организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). lovub_i_k@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3029-1035>.
- **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>.
- **Александр Анатольевич Еровиченков** – д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН». erovichenkov_aa@chumakovs.su. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Руслан Фаридович Сайфуллин** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. +7 (926) 162-15-36, ppsfullin@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>.
- **Илья Владимирович Гордейчук** – к. м. н., заведующий отделом инновационных биотехнологических препаратов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН». gordeychuk_iv@chumakovs.su. <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН». sue_polio@chumakovs.su. <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Поступила: 05.10.2024. Принята к печати: 05.11.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Sofya K. Pylaeva** – junior researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. pylaevava@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>.
- **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>.
- **Lubov I. Kozlovskaya** – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences; associate professor I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University). lovub_i_k@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3029-1035>.
- **Evgenya A. Artamonova** – junior researcher 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>.
- **Alexandr 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.su. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Ruslan F. Sayfullin** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. +7 (926) 162-15-36, ppsfullin@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>.
- **Ilya V. Gordeychuk** – Cand. Sci. (Med.), Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. gordeychuk_iv@chumakovs.su. <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences. sue_polio@chumakovs.su. <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Received: 05.10.2024. Accepted: 05.11.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

~ **8**
КАЖДЫЙ
заболевший ГФМИ* в РФ умирает².

~ **20%**
ПАЦИЕНТОВ
выживших после перенесенной
инфекции, сталкиваются
с необратимыми серьезными
осложнениями³.

**МЕНИНГОКОККОВАЯ
ИНФЕКЦИЯ
МОЖЕТ УНЕСТИ
ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА
ЗА 24 ЧАСА¹**



Вакцинация является одним из основных способов борьбы с менингококковой инфекцией⁴.



Ранняя иммунизация против менингококковой инфекции (в 9 и 12 месяцев жизни) направлена на защиту детей до 5 лет, которые наиболее уязвимы к менингококковой инфекции среди всех возрастных групп^{5, 6}.



Согласно СанПин 3686-21, в условиях большого серогруппового разнообразия циркулирующих штаммов *N. meningitidis*, иммунизацию населения следует проводить вакцинами с наибольшим набором серогрупп возбудителя, что, в свою очередь, нацелено на достижение максимальной эффективности иммунизации и формирование популяционного иммунитета⁷.

* Генерализованная форма менингококковой инфекции.

1. Thompson M.J., Ninis N., Perera R. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // Lancet. 2006. Vol. 367 (9508). P. 397–403. 2. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2021 г. Информационно-аналитический обзор. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, 2022. 3. Sadarangani M et al., Clin Infect Dis. 2015;60(8):e27-e35. 4. Позиция ВОЗ по менингококковым вакцинам, 2011 // Еженедельный эпидемиологический отчет. № 47, том 86. С. 521–540. 5. Сайт Союза педиатров России. Информация для родителей. Вакцинация. Идеальный календарь вакцинации // Электронный ресурс: https://www.pediatr-russia.ru/parents_information/vaksinatsiya/kalendar-vaksinatsii/index.php (дата обращения: 29.05.2023). 6. Методические рекомендации «Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей», Союз педиатров России, 2019. 7. СПЗ 3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXIX «Профилактика менингококковой инфекции».

АО «Санофи Россия». 125375, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495)721-14-00, факс: (495)721-14-11. СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. MAT-RU-2203460_v2.0_12_2022.

ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ РАСЩЕПЛЕННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА



🏭 ПРОИЗВОДСТВО

Российское производство полного цикла по стандартам GMP. Действующие вещества-антигены вирусов гриппа получают из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных отдельно в развивающихся куриных эмбрионах.

📄 СОСТАВ

Первая российская четырехвалентная вакцина для профилактики гриппа, отвечающая всем рекомендациям ВОЗ по составу и количеству гемагглютинаина каждого штамма вируса гриппа — 15 мкг антигена каждого штамма. Всего в одной дозе вакцины содержится 60 мкг антигенов. Без консервантов, стабилизаторов, адъювантов.

✚ РЕЗУЛЬТАТ

Соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации.

📌 ПРИМЕНЕНИЕ

Однократное введение вакцины «Ультрикс.Квадри» формирует стойкий длительный иммунитет. Разрешена детям с 6 месяцев и беременным женщинам.