

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)

2025

ЯНВАРЬ–ФЕВРАЛЬ
JANUARY–FEBRUARY

Том 24, № 1

Vol. 24, No 1

|| Эпидемиологическое межрегиональное
многоцентровое исследование инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи,
в отделениях реанимации и интенсивной
терапии (ЭММИ). Первые результаты

4

|| Генетическое разнообразие вируса
эпидемического паротита
в Российской Федерации

10

|| Оценка популяционного иммунитета к вирусу
клещевого энцефалита в Свердловской области

31

|| РЕЗОЛЮЦИЯ
всероссийской научно-практической
конференции с международным участием
«Актуальные вопросы профилактики
инфекционных и неинфекционных
болезней: эпидемиологические,
организационные и гигиенические аспекты»

113

12+

www.epidemvac.ru

Эпидемиология Вакцинопрофилактика

Научно-практический журнал

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

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

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

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

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

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

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION Scientific and Practical Journal

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

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

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

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

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

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

A. M. Saardak – editor-in-chief.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: www.epidemvac.ru. Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru). DOI: 10.31631/2073-3046. Журнал входит в Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus.

Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate of Science should be published. Recommendations for authors can find out on the website: www.epidemvac.ru/jour Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus.

ISSN (Print) 2073-3046

ISSN (Online) 2619-0494



В НОМЕРЕ

Оригинальные статьи

Эпидемиологическое межрегиональное многоцентровое исследование инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ЭММИ). Первые результаты

Р. В. Полибин, Е. Б. Брусина, О. В. Ковалишена, Е. В. Глушкова, А. А. Гридина, Б. И. Асланов, Н. И. Брико ... 4

Генетическое разнообразие вируса эпидемического паротита в Российской Федерации

Т. С. Рубальская, Д. В. Ерохов, О. В. Цвиркун, И. Э. Мизаева, Н. В. Тураева, Н. Т. Тихонова ... 10

Динамика эпидемического процесса COVID-19 и других ОРВИ на Российском Дальнем Востоке (2019 –2023 гг.)

А. А. Яковлев, А. В. Шафигуллин, А. Ф. Попов2, М. Ю. Щелканов 18

Оценка популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита в Свердловской области

В. А. Мищенко, И. П. Быков, Н. Г. Попкова, А. М. Орлов, И. В. Вялых 31

Генотипическое разнообразие вируса гепатита С среди больных туберкулезом в Томской области

К. А. Свирин, О. Г. Половкова, Е. С. Федорова, М. Н. Камалов, А. С. Железнова, М. Ю. Карташов 42

Оценка эпизоотической активности природных очагов туляремии на трех территориях Арктической зоны

Т. В. Михайлова, Я. С. Подобедова, М. И. Кормилицына, А. В. Амирханян, В. В. Баранюк, С. Б. Розенфельд, А. Е. Дмитриев 50

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Модельная оценка эффективности своевременной изоляции пациентов с признаками респираторной инфекции в детском стационаре

Н. В. Саперкин, Л. Ю. Послова, М. Ю. Кириллин, М. Е. Гарбуз, О. В. Ковалишена 59

Исследование общетоксических свойств вакцины КовиВак у неполовозрелых крыс

А. А. Синюгина, А. А. Сапрыкина, Н. А. Лычева, К. Л. Крышень, А. С. Лунин, В. Д. Аполохов, А. Д. Чернавцева, А. А. Ковпак, Ю. Ю. Ивин, А. Н. Пиняева, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, А. А. Ишмухаметов 68

Оценка охвата и своевременности иммунизации против отдельных вакциноуправляемых инфекций детей в России в 2019–2022 годах

И. В. Кочешкова, С. А. Румбешт, А. Я. Миндлина 80

Обзор

Обзор управляемых факторов риска развития злокачественных новообразований органов пищеварения

Н. К. Даuletназаров, Ю. Е. Вязовиченко, Н. В. Торчинский 90

О ситуации с заболеваемостью гемофильной инфекцией в некоторых странах регионов ВОЗ

С. О. Высочанская, С. Ю. Комбарова, Р. В. Полибин, А. А. Басов 101

Информация НАСКИ

РЕЗОЛЮЦИЯ
всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» 113

Юбилей

Владимир Леонидович Стасенко 116

Информация для авторов:

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

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

©Учредители: ООО "Нумиком", ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. ©Издатель

ООО «Нумиком»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика». Макет и верстка – О. Н. 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

Original Articles

Epidemiological Interregional Multicenter Study of Healthcare-Associated Infections in the Intensive Care Units. First Results RV Polibin, EB Brusina, OV Kovalishena, EV Glushkova, AA Gridina, BI Aslanov, NI Briko.....	4
Genetic Diversity of Mumps Virus in Russian Federation TS Rubalskaia, DV Erokhov, OV Tsvirkun, IE Mizaeva, NV Turaeva, NT Tikhonova	10
Dynamics of the COVID-19 Epidemic Process and other Acute Respiratory Viral Infection in the Russian Far East (2019–2023) AA Yakovlev, AV Shafigullin, AF Popov, MYu Shchelkanov.....	18
Analysis of Population Immunity to Tick-Borne Encephalitis Virus in the Sverdlovsk Region AA Yakovlev, AV Shafigullin, AF Popov, MYu Shchelkanov.....	31
Genotypic Diversity of Hepatitis C Virus in Tuberculosis Patients in the Tomsk Region KA Svirin, OG Polovkova, ES Fedorova, MN Kamalov, AS Zheleznova, MYu Kartashov	42
Epizootic Activity of Natural Foci of Tularemia in Three Territories of the Arctic Zone TV Mikhailova, YaS Podobedova, MI Kormilitsyna, AV Amirkhanyan, VV Baranyuk, SB Rozenfeld3, AE Dmitriev	50

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Effectiveness of Timely Isolation of Patients with Respiratory Infection in a Children's Hospital: a Simulation Study NV Saperkin, LJU Poslova, MJU Kirillin, ME Garbu1, OV Kovalishena	59
--	----

Study of the General Toxic Properties of the Vaccine Covivac in Immature Rats AA Siniugina, AA Saprykina, NA Lycheva, KL Kryshen, AS Lunin, VD Apolohov, AD Chernavtseva, AA Kovpak, YY Ivin, AN Piniaeva, MN Makarova, VG Makarov, AA Ishmukhametov	68
---	----

Assessment of the Coverage and Timeliness of Immunization against Selected Vaccine-Preventable Infections in Children in Russia in 2019–2022 IV Kocheshkova**, SA Rumbest, AYa Mindlina	80
--	----

Review

Review of Controllable Risk Factors for the Development of Malignant Neoplasms of the Digestive Organs NK Dauletnazarov, YE Vyazovichenko, NV Torchinsky	90
---	----

Epidemic Process of Haemophilus influenzae Infection in WHO Regions SO Vysokochanskaya, SY Kombarova, RV Polibin, AA Basov	101
---	-----

NASC Information

RESOLUTION of the All-Russian scientific and practical conference with international participation "Topical issues of prevention of infectious and non-communicable diseases: epidemiological, organizational and hygienic aspects"	113
---	-----

Anniversary

Vladimir L. Stasenko	116
----------------------------	-----

Information for Authors:

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

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



Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. Том 24, № 1/Epidemiology and Vaccinal Prevention. Vol. 24, No 1

Эпидемиологическое межрегиональное многоцентровое исследование инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ЭММИ). Первые результаты

Р. В. Полибин¹, Е. Б. Брусина^{*2}, О. В. Ковалишена³, Е. В. Глушкова¹,
А. А. Гридина², Б. И. Асланов⁴, Н. И. Брико¹

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

²ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия

⁴ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И..И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Интенсивное развитие медицинских технологий сопровождается столь же быстрыми изменениями проявлений эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). По мнению экспертов, для повышения чувствительности диагностической системы официальная регистрация должна быть дополнена многоцентровыми целевыми исследованиями. **Цель.** Определить частоту ИСМП в отделениях реанимации и интенсивной терапии, выявить доминирующие возбудители и их резистентность к антибиотикам. **Материалы и методы.** Выполнено однодневное попаречное эпидемиологическое межрегиональное многоцентровое исследование ИСМП в ОРИТ Российской Федерации (ЭММИ). В исследовании на добровольной основе 1 августа 2024 г. приняли участие 54 ОРИТ из 50 медицинских организаций 27 субъектов Российской Федерации (25 специализированных медицинских организаций и 25 – общего профиля) всех федеральных округов. **Результаты.** Распространенность ИСМП в ОРИТ на 1 августа 2024 г. (превалентность момента) составила 19,88% [13,94–25,5]. Плотность инцидентности ИСМП составила 19,72[15,5–25,1] случаев и 28,52 [23,3–34,8] эпизодов на 1000 пациенто-дней (у взрослых – 22,52 [17,1–29,6] случаев и 32,88 [26,2–41,2] эпизодов ИСМП на 1000 пациенто-дней; у детей – 13,54 [8,3–23,1] случаев и 19,51[12,6–29,8] эпизодов на 1000 пациенто-дней; у детей до 1 года – 11,44 [5,9–21,2] случаев и 17,16 [10,2–28,4] эпизодов на 1000 пациенто-дней). Плотность инцидентности катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) составила 7,12 [6,39–7,81] на 1000 дней катетеризации, катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей – 10,99 [9,99–11,99] на 1000 дней катетеризации, инфекций нижних дыхательных путей – 14,56 [11,0–19,3] на 1000 пациенто-дней и 27,33 [25,77–28,89] на 1000 дней искусственной вентиляции легких. Три микроорганизма лидировали в структуре возбудителей ИСМП: *Klebsiella pneumoniae* (33/35,48%), *Acinetobacter baumannii* (16/17,20%) и *Pseudomonas aeruginosa* (12/12,90%). Среди возбудителей ИВЛ-ассоциированных пневмоний *Klebsiella pneumoniae* обусловила 47,82% всех случаев. Мультирезистентность проявляли 75% штаммов *Klebsiella pneumoniae*. **Заключение.** Многоцентровое одновременное эпидемиологическое исследование позволило уточнить превалентность и плотность инцидентности ИСМП в ОРИТ, а также выявило доминирование мультирезистентной *Klebsiella pneumoniae* на всех территориях, участвовавших в исследовании, в качестве возбудителя различных форм ИСМП в ОРИТ. Выявлена высокая частота пневмоний, связанных с ИВЛ, что требует дополнительных исследований с целью коррекции применяемых профилактических мер с учетом особенностей *Klebsiella pneumoniae*.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, отделения реанимации и интенсивной терапии, превалентность, инцидентность, плотность инцидентности, возбудители, антибиотикорезистентность
Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Брусина Елена Борисовна, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. +7 (905) 962-18-15, brusina@mail.ru.
©Полибин Р. В. и др.

** For correspondence: Elena B. Brusina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Kemerovo State Medical University, 22a Voroshilov str., Kemerovo, 650056, Russia. +7 (905) 962-18-15, brusina@mail.ru. ©Polibin RV, et al.

Для цитирования: Полибин Р. В., Брусина Е. Б., Ковалишена О. В. и др. Эпидемиологическое межрегиональное многоцентровое исследование инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ЭММИ). Первые результаты. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):4-9. <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9>

Конфликт интересов не заявлен.

Благодарность

Авторы благодарят сотрудников отделений реанимации и интенсивной терапии, врачей-эпидемиологов из 50 медицинских организаций 27 субъектов всех федеральных округов Российской Федерации за содействие в проведении исследований.

Epidemiological Interregional Multicenter Study of Healthcare-Associated Infections in the Intensive Care Units.

First Results

RV Polibin¹, EB Brusina^{**2}, OV Kovalishena³, EV Glushkova⁴, AA Gridina², BI Aslanov⁴, NI Briko¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

The intensive development of medical technologies is accompanied by equally rapid changes in the epidemic process of healthcare-associated infections (HAIs). According to experts, in order to increase the sensitivity of the surveillance system, official registration should be supplemented by multicenter targeted studies. **Aim.** To determine the prevalence and incidence of HAIs in the intensive care units (ICUs) of the Russian Federation, the dominant pathogens and their antibiotic resistance. **Materials and Methods.** A one-day epidemiological interregional multicenter cross-section survey of HAIs in the ICUs of the Russian Federation (EMMI) was carried out. 54 ICUs from 50 medical organizations in 27 subjects of the Russian Federation (25 specialized and 25 general hospitals) of all federal districts voluntarily participated in the study. **Results.** The prevalence of HAI in the intensive care unit (Ward-Specific Point Prevalence) was 19.88% [13.94–25.5]. The Incidence Density of HAI was 19.72 [15.5–25.1] cases and 28.52 [23.3–34.8] episodes per 1000 patient-days (in adults – 22.52 [17.1–29.6] cases and 32.88 [26.2–41.2] episodes of HAI per 1000 patient-days; in children – 13.54 [8.3–23.1] cases and 19.51 [12.6–29.8] episodes per 1000 patient-days; in children under 1 year – 11.44 [5.9–21.2] cases and 17.16 [10.2–28.4] episodes per 1000 patient-days). The Device-specific Incidence Density of catheter-associated bloodstream infections (CLABSI) was 7.12 [6.39–7.81] per 1000 catheterization days, catheter-associated urinary tract infections (CAUTI) – 10.99 [9.99–11.99] per 1000 catheterization days, lower respiratory tract infections – 14.56 [11.0–19.3] per 1000 patient-days and 27.33 [25.77–28.89] per 1000 days of mechanical ventilation (VAP). Three microorganisms were in the lead: *Klebsiella pneumoniae* (33/35.48%), *Acinetobacter baumannii* (16/17.20%) and *Pseudomonas aeruginosa* (12/12.90%). In the group of ventilator-associated pneumonia, *Klebsiella pneumoniae* caused 47.82% of all cases. Multidrug resistance was demonstrated by 75% of *Klebsiella pneumoniae* strains. **Conclusion.** A multicenter One-day point-prevalence survey allowed to clarify the prevalence and incidence density of HAIs in the ICU, and also revealed the dominance of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in all regions as a causative agent of various forms of HAIs in the ICU. A high level of VAP was revealed, which requires additional research in order to adjust the preventive measures taken into account the characteristics of *Klebsiella pneumoniae*.

Keywords: healthcare-associated infections, intensive care units, prevalence, incidence density, pathogens, antibiotic resistance

No conflict of interest to declare.

For citation: Polibin RV, Brusina EB, Kovalishena OV, et al. Epidemiological Interregional Multicenter Study of Healthcare-Associated Infections in the Intensive Care Units. First Results. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):4-9 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9>

Acknowledgment

The authors are grateful to the staff of intensive care units and epidemiologists from 50 medical organizations in 27 subjects of all federal districts of the Russian Federation for their assistance in conducting the research

Введение

В мире инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), – актуальная проблема здравоохранения. Их частота варьирует от 2,5 до 28,15 на 1000 пациенто-дней [1,2]. Профилактика ИСМП основывается на данных эпидемиологической диагностики, и ее эффективность в значительной степени зависит от полноты регистрации случаев ИСМП [3]. Системы мониторинга ИСМП

существенно отличаются в разных странах. Эти различия обусловлены отличающимися подходами к классификации, стандартным эпидемиологическим определениям случая ИСМП, особенностями организации систем здравоохранения, экономическими и другими причинами [4].

В нашей стране обязательная регистрация ИСМП закреплена на законодательном уровне и впервые введена в 1993 г. Она была основана на

принципах, применявшимся по отношению к классическим инфекциям, и в последнее десятилетие усовершенствована, однако остается недостаточно диагностически чувствительной. Кроме того, интенсивное развитие медицинских технологий сопровождается столь же быстрыми изменениями проявлений эпидемического процесса ИСМП. По мнению экспертов, для повышения диагностической чувствительности официальная регистрация должна быть дополнена многоцентровыми целевыми исследованиями, а также исследованиями, направленными на оценку различных параметров риска ИСМП [5,6]. Отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) характеризуются наиболее высоким риском ИСМП, поскольку в этих подразделениях наблюдаются самая высокая интенсивность применения инвазивных технологий и контакт медицинского персонала с пациентами.

Именно в этих отделениях происходит первичное формирование популяций госпитальных штаммов возбудителей ИСМП, а пациенты, требующие интенсивной терапии, часто имеют полиорганную недостаточность, сопровождающуюся дисфункцией эпителиальных барьеров, нарушение регуляции органов и систем центральной нервной системой, критическое состояние витальных функций. В нашей статье мы излагаем общие данные о распространенности и инцидентности различных видов ИСМП и некоторые характеристики доминирующих возбудителей [7].

Цель – определить частоту ИСМП в отделениях реанимации и интенсивной терапии, выявить доминирующие возбудители и их резистентность к антибиотикам.

Материалы и методы

Выполнено однодневное поперечное эпидемиологическое межрегиональное многоцентровое исследование (ЭММИ) ИСМП в реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В исследовании на добровольной основе приняли участие 54 ОРИТ из 50 медицинских организаций 27 субъектов всех федеральных округов Российской Федерации (25 специализированных медицинских организаций и 25 – общего профиля).

Исследование предполагало сбор данных о каждом пациенте, находившемся на лечении в ОРИТ на 9 утра локального времени 1 августа 2024 г., без его персонификации и медицинской организации при анализе данных. Каждому исследователю присваивался уникальный идентификационный номер, пациенты автоматически получали цифровой код. Исследователи имели квалификацию врача-эпидемиолога и предварительно прошли обучение по методам исследования.

Форма для сбора данных включала:

- общие сведения о медицинской организации и ОРИТ, необходимые для расчета показателей превалентности и плотности инцидентности;

- сведения о пациенте (без персонификации);
- информацию о применяемых медицинских технологиях, которые могут сопровождаться риском присоединения ИСМП;
- данные лабораторных исследований, результаты лучевых, эндоскопических и других методов исследования;
- клинические симптомы инфекции;
- данные микробиологических исследований с результатами определения чувствительности возбудителя ИСМП к антибиотикам.

Всего оценивалось 129 параметров.

Для заполнения форм и формирования таблиц использовались возможности сервиса Yandex.

После предварительной оценки полученных данных и исключения дублирующих форм в эпидемиологический анализ были включены данные о 327 пациентах ОРИТ (сплошные данные), из них 260 взрослых и 67 детей, в том числе 44 ребенка в возрасте до 1 года. Женщин – 139, мужчин – 188. По типу госпитализации в медицинскую организацию 38 пациентов госпитализировались для планового лечения, 289 – по экстренным показаниям. Суммарное число дней в ОРИТ для 327 пациентов составило 3296, среднее количество дней лечения в ОРИТ – 10,08 (от 1 дня до 81 дня).

Принадлежность инфекции к ИСМП оценивалась на основании соответствия стандартному эпидемиологическому определению случая ИСМП и не включала инфекции, присоединившиеся до госпитализации пациента и в первые 48 часов после пребывание в ОРИТ. При присоединении ИСМП разных локализаций у одного и того же пациента они обозначились термином «эпизод».

Для характеристики частоты ИСМП использовали показатели превалентности момента для ОРИТ и плотности инцидентности:

Превалентность момента (*Ward-specific Point Prevalence*) рассчитывалась как число пациентов ОРИТ, имевших ИСМП на день проведения исследования, деленное на общее число пациентов ОРИТ и умноженное на 100.

Плотность инцидентности (*Incidence Density*) рассчитывалась как число пациентов, имевших как минимум один эпизод ИСМП, деленное на общее число пациенто-дней в ОРИТ и умноженное на 1000.

Плотность инцидентности, ассоциированная с устройством (*Device-specific Incidence Density*), рассчитывалась как число пациентов, имевших как минимум один эпизод ИСМП, ассоциированный с устройством (катетером, ИВЛ), деленное на общее число дней катетеризации (ИВЛ) и умноженное на 1000.

Все полученные данные были стратифицированы, определен 95% биномиальный доверительный интервал к показателям. Предварительно выявив ненормальный характер распределения показателей с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, в дальнейшем использовали непараметрический кри-

терий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации для оценки различий между группами. Критический уровень значимости принимался равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распространенность ИСМП в ОРИТ (превалентность момента на 1 августа 2024 г.) составила 19,88% [13,94–25,5], что соответствует данным ВОЗ 2024 г., согласно которым этот показатель достигает 30% [8].

При этом 34,25% пациентов поступили в ОРИТ с уже имеющимися внебольничными инфекциями.

Плотность инцидентности ИСМП составила 19,72 [15,5–25,1] случаев и 28,52 [23,3–34,8] эпизодов на 1000 пациенто-дней (у взрослых – 22,52 [17,1–29,6] случаев и 32,88 [26,2–41,2] эпизодов ИСМП на 1000 пациенто-дней; у детей – 13,54 [8,3–23,1] случаев и 19,51 [12,6–29,8] эпизодов на 1000 пациенто-дней; у детей до 1 года – 11,44 [5,9–21,2] случаев и 17,16 [10,2–28,4] эпизодов на 1000 пациенто-дней). Несмотря на отличающийся показатель плотности инцидентности ИСМП в 1,7 раза у взрослых и детей, статистическая значимость не была достигнута.

Плотность инцидентности катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) составила 7,12 [6,39–7,81] на 1000 дней катетеризации, что несколько выше, чем аналогичный показатель ВОЗ [8]. Центральный венозный доступ в день проведения исследования имели 63,91% пациентов ОРИТ, максимальное количество дней катетеризации у пациента составило 72 суток. Сравнивая показатели, надо учесть, что ВОЗ приводит суммарные данные плотности инцидентности КАИК по отделениям разного профиля, а не только для ОРИТ, что безусловно имеет значение. Вероятно, дополнительным показателем при оценке риска КАИК в эпидемиологическом мониторинге должен быть средний показатель времени риска (средняя продолжительность катетеризации центральной вены в днях).

Плотность инцидентности катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей – 10,99 [9,99–11,99] на 1000 дней катетеризации, что в 3 раза выше опубликованного ВОЗ показателя (3,16 на 1000 дней катетеризации) и требует дополнительного изучения.

Среди возбудителей с равной частотой выявлялись *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*, на долю которых пришлось 73,68% всех случаев КАИМП.

Плотность инцидентности инфекций нижних дыхательных путей составила 14,56 [11,0–19,3] на 1000 пациенто-дней и 27,33 [25,77–28,89]

на 1000 дней искусственной вентиляции легких (11,47 на 1000 дней ИВЛ по данным ВОЗ).

Всего выделено 93 штамма возбудителей ИСМП. Установлено выраженное преобладание грамотрицательных бактерий (71/76,34%). Три микроорганизма лидировали в структуре возбудителей ИСМП: *Klebsiella pneumoniae* (33/35,48%), *Acinetobacter baumannii* (16/17,20%) и *Pseudomonas aeruginosa* (12/12,90%). Среди возбудителей ИВЛ-ассоциированных пневмоний доля *Klebsiella pneumoniae* составила 47,82%.

Безусловный интерес представляет ассоциированная устойчивость клебсиелл к антимикробным препаратам разных групп, которая приводит к формированию штаммов с фенотипом множественной и экстремальной резистентности.

Фенотипом экстремальной резистентности (устойчивость к пенициллинам, аминогликозидам, цефалоспоринам и фторхинолонам) обладали 40,63% выделенных штаммов от пациентов с ИСМП. Неизвестно, относились ли какие-либо из них к фенотипу панрезистентных, поскольку чувствительность к тигециклину и колистину не определялась.

Выявлено, что 21,88% штаммов *Klebsiella pneumoniae* были резистентными к 4 группам антибиотиков, 75% штаммов – мультирезистентными, и ни в одном случае не было полностью чувствительных к антибиотикам штаммов. Следует обратить внимание, что 73,33% штаммов были резистентны ко всем тестируемым препаратам группы карбапенемов и 100% – к фторхинолонам.

Широкое распространение резистентных к антибиотикам возбудителей описано в многочисленных публикациях и не является новым фактом [9–13]. Однако надо отметить, что подобные характеристики *Klebsiella pneumoniae* были типичны для всех ОРИТ, участвующих в исследовании. Эти данные должны быть дополнены полногеномным секвенированием.

Заключение

Многоцентровое одномоментное поперечное эпидемиологическое исследование позволило уточнить показатели превалентности и плотности инцидентности ИСМП в ОРИТ, а также выявило доминирование мультирезистентной *Klebsiella pneumoniae* на всех территориях, участвовавших в исследовании, в качестве возбудителя различных форм ИСМП в ОРИТ. Выявлены высокая частота пневмоний, связанных с ИВЛ, что требует дополнительных исследований с целью коррекции применяемых профилактических мер с учетом особенностей *Klebsiella pneumoniae*.

Литература

- Stewart S, Robertson C, Pan J, Kennedy S, et al. Epidemiology of healthcare-associated infection reported from a hospital-wide incidence study: considerations for infection prevention and control planning. *J Hosp Infect*. 2021;114:10–22.
- Ali S, Birhane M, Bekele S, et al. Healthcare associated infection and its risk factors among patients admitted to a tertiary hospital in Ethiopia: longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:1–9.

Original Articles

3. Nasiri N, Sharifi A, Ghasemzadeh I, et al. Incidence, accuracy, and barriers of diagnosing healthcare-associated infections: a case study in southeast Iran. *BMC Infect Dis* 23, 171 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08122-1>
4. Munier-Marion E, Bénet T, Vanhems P. Definition of healthcare-associated influenza: A review and results from an international survey. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(5):367–371. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12460>
5. Huerta-Gutiérrez R, Braga L, Camacho-Ortiz A, et al. One-day point prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in four countries in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2019;86:157–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.016>
6. Metsini A, Vazquez M, Sommerstein R, et al. The Swissnos Network. Point prevalence of healthcare-associated infections and antibiotic use in three large Swiss acute-care hospitals. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14617. doi: <https://doi.org/10.4414/smwy.2018.14617>
7. Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П. и др. Госпитальный штамм — непознанная реальность. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; № 1 (68), С. 30–35.
8. Surveillance of health care-associated infections at national and facility levels: practical handbook. ISBN 978-92-4-010145-6 (electronic version); ISBN 978-92-4-010146-3 (print version)/World Health Organization, 2024.
9. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Antimicrobial Resistance Collaborators t. The Lancet. Vol. 399, ISSUE 10325, P629-655, FEBRUARY 12, 2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
10. Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, et al. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jan 10;15(1):e0227139. doi: 10.1371/journal.pone.0227139. PMID: 31923281; PMCID: PMC6953842
11. Pulingam T, Parumavam T, Gazzali AM, et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci*. 2022 Mar 1;170:106103. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106103. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34936936.
12. Butler MS, Gigante V, Sati H, et al. Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Mar 15;66(3):e0199121. doi: 10.1128/AAC.01991-21. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35007139; PMCID: PMC8923189.
13. Khokhlova, O.E., Vladimirov, I.V., Kozlov, R.S., et al. Molecular-Genetic Mechanisms of Resistance to Antibiotic of the Pathogens in Patients with Thermal Burns and Infection. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 37, 187–193 (2022). <https://doi.org/10.3103/S0891416822040024>.

References

1. Stewart S, Robertson C, Pan J, et al. Epidemiology of healthcare-associated infection reported from a hospital-wide incidence study: considerations for infection prevention and control planning. *J Hosp Infect*. 2021;114:10–22.
2. Ali S, Birhane M, Bekele S, et al. Healthcare associated infection and its risk factors among patients admitted to a tertiary hospital in Ethiopia: longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:1–9.
3. Nasiri N, Sharifi A, Ghasemzadeh I, et al. Incidence, accuracy, and barriers of diagnosing healthcare-associated infections: a case study in southeast Iran. *BMC Infect Dis* 23, 171 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08122-1>
4. Munier-Marion E, Bénet T, Vanhems P. Definition of healthcare-associated influenza: A review and results from an international survey. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(5):367–371. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12460>
5. Huerta-Gutiérrez R, Braga L, Camacho-Ortiz A, et al. One-day point prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in four countries in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2019;86:157–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.016>
6. Metsini A, Vazquez M, Sommerstein R, et al. The Swissnos Network. Point prevalence of healthcare-associated infections and antibiotic use in three large Swiss acute-care hospitals. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14617. doi: <https://doi.org/10.4414/smwy.2018.14617>
7. Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P., et al. Hospital Strain — Mysterious Reality. Epidemiology and Vaccinal prevention. 2013; No. 1 (68), pp. 30–35. [in Russ.]
8. Surveillance of health care-associated infections at national and facility levels: practical handbook. ISBN 978-92-4-010145-6 (electronic version); ISBN 978-92-4-010146-3 (print version)/World Health Organization, 2024.
9. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Antimicrobial Resistance Collaborators t. The Lancet. Vol. 399, ISSUE 10325, P629-655, FEBRUARY 12, 2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
10. Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, et al. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jan 10;15(1):e0227139. doi: 10.1371/journal.pone.0227139. PMID: 31923281; PMCID: PMC6953842
11. Pulingam T, Parumavam T, Gazzali AM, et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci*. 2022 Mar 1;170:106103. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106103. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34936936.
12. Butler MS, Gigante V, Sati H, et al. Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Mar 15;66(3):e0199121. doi: 10.1128/AAC.01991-21. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35007139; PMCID: PMC8923189.
13. Khokhlova, O.E., Vladimirov, I.V., Kozlov, R.S., et al. Molecular-Genetic Mechanisms of Resistance to Antibiotic of the Pathogens in Patients with Thermal Burns and Infection. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 37, 187–193 (2022). <https://doi.org/10.3103/S0891416822040024>.

Об авторах

- **Роман Владимирович Полибин** – к. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (926) 349-52-43, polibin_r_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-4146-4787.
- **Елена Борисовна Брусина** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а. +7 (905) 962-18-15, brusina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8616-3227.
- **Ольга Васильевна Ковалышена** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, директор Института профилактической медицины и проректор по региональному взаимодействию и дополнительному профессиональному образованию, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603950, Бокс-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. +7 (903) 608-39-08, kovalishena_o@pimunn.net, kovalishena@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>.
- **Екатерина Владимировна Глушкова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (985) 649-13-24, glushkova_e_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-6997-7598.
- **Анна Александровна Гридина** – аспирант кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а. +7 (960) 917-05-65, gridaa@kemcardio.ru. ORCID: 0009-0003-4975-8795.

About the Authors

- **Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Research of F. Erismann Institute of Public Health, Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-based medicine, I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Chief Epidemiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. +7 (926) 349-52-43, polibin_r_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-4146-4787.
- **Elena B. Brusina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Kemerovo State Medical University, 22a Voroshilov str., Kemerovo, 650056, Russia. +7 (905) 962-18-15, brusina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8616-3227.
- **Olga V. Kovalishena** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Director of the Institute of Preventive Medicine and Vice-Rector for Regional Cooperation and Supplementary Professional Education, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, BOX-470, Russia. +7 (903) 6083908, kovalishena_o@pimunn.net, kovalishena@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>.
- **Ekaterina V. Glushkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. +7 (985) 649-13-24, glushkova_e_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-6997-7598.
- **Anna A. Gridina** – Postgraduate, Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. +7 (960) 917-05-65, gridaa@kemcardio.ru. ORCID: 0009-0003-4975-8795.
- **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, 41, Kirochnaya str., St. Petersburg,

- Батырбек Исмелович Асланов** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. +7 (812) 543-13-21, batyra@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6890-8096.
- Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины 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. +7 (499) 248-04-13, nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744.

Поступила: 13.01.2025. Принята к печати: 06.02.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Russian Federation. +7 (812) 543-13-21, batyra@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6890-8096.

- Nikolay I. Briko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-based medicine for Research of F. Erismann Institute of Public Health, I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. +7 (499) 248-04-13, nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744.

Received: 13.01.2025. Accepted: 06.02.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

План online-семинаров на первое полугодие 2025 года

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

**Зоонозные инфекции:
современные методы
лабораторной диагностики
у людей и животных**

12 февраля

**Трансмиссивные инфекции:
диагностика и разбор
клинических случаев**

9 апреля

**Папилломавирусная инфекция
и онкология: в фокусе
внимания современные подходы
к диагностике**

26 февраля

**Современные проблемы
иммунопрофилактики
инфекционных болезней**

29 мая

**Вирусные гепатиты:
эпидемиология, диагностика
и современные возможности
лечения**

19-20 марта

**Актуальные проблемы диагностики,
профилактики и терапии острых
кишечных инфекций**

9 июня

Подробная информация:

ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

НАУКА НА СЛУЖБЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Генетическое разнообразие вируса эпидемического паротита в Российской Федерации

Т. С. Рубальская^{*1}, Д. В. Ерохов¹, О. В. Цвиркун^{1,2}, И. Э. Мизаева¹,
Н. В. Тураева¹, Н. Т. Тихонова¹

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», Москва

Резюме

Актуальность. Одним из компонентов эпидемиологического надзора за корью, краснухой и эпидемическим паротитом является вирусологический мониторинг циркуляции возбудителей этих инфекций. Если в рамках реализации Программы элиминации кори и краснухи единые методы мониторинга циркуляции вирусов кори и краснухи и интерпретации полученных данных рекомендованы ВОЗ и применяются во всем мире, то в отношении вируса эпидемического паротита такой практики нет. Настоящая работа посвящена изучению генетического разнообразия вируса эпидемического паротита в России с применением ранее апробированных авторами методов молекулярно-эпидемиологических исследований. **Цель.** Изучить генетическое разнообразие вируса эпидемического паротита в России в 2022–2023 гг. **Материалы и методы.** Образцы биологического материала от 25 больных с диагнозом «Эпидемический паротит» были получены с территории страны с высокой и низкой заболеваемостью паротитом в 2022–2023 гг. Проведена экстракция вирусной РНК, ОТ-ПЦР, секвенирование по Сэнгеру, биоинформационный анализ данных. Выделенные нуклеотидные последовательности депонированы в базы данных GenBank.

Результаты. По результатам исследования установлено, что в России в 2022–2023 гг. циркулировали вирусы эпидемического паротита генотипа G. Выявлена трансмиссия двух генетических групп – G1 и G2. Геногруппа G1 относится к генетической линии MuVi/Sheffield.GBR/1.05, геногруппа G2 – MuVi/Gloucester.GBR/32.96. Для каждой генетической группы определен ареал циркуляции. **Заключение.** Несмотря на то, что обе геногруппы были представлены преимущественно вирусами, выделенными в России, отсутствие значимой корреляции между матрицами расстояний не позволяет сделать заключение об эндемичной трансмиссии геногрупп G1 и G2 в стране на основании имеющихся молекулярных данных. В рамках реализации Национальной программы «Элиминация кори и краснухи, достижение устойчивой спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом» изучение циркулирующих генотипов вируса ЭП является актуальным и будет продолжено.

Ключевые слова: эпидемический паротит, вирус эпидемического паротита, генотип, генетическое разнообразие
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Рубальская Т. С., Ерохов Д. В., Цвиркун О. В. и др. Генетическое разнообразие вируса эпидемического паротита в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):10-17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-10-17>

Благодарность

Авторы выражают признательность Р. А. Арбухановой (Управление Роспотребнадзора по Республике Дагестан) и А. В. Милихиной и А. А. Гаджиевой (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Дагестан») за предоставление результатов эпидемиологических расследований.

Genetic Diversity of Mumps Virus in Russian Federation

TS Rubalskaiia^{*1}, DV Erokhov¹, OV Tsvirkun^{1,2}, IE Mizaeva¹, NV Turaeva¹, NT Tikhonova¹

¹G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. In the establishment of a unified epidemiological surveillance system for measles, rubella, and mumps, virological monitoring of the circulation of these pathogens is essential. While standardized methods for monitoring the circulation of measles and rubella viruses and interpreting the obtained data are recommended by the WHO and applied globally, no such practice exists for

* Для переписки: Рубальская Татьяна Сергеевна, руководитель лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 414018, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7 (495) 452-28-26, rubalskaiia@gabrich.ru. ©Рубальская Т. С. и др.

** For correspondence: Rubalskaiia Tatiana S., head of laboratory of applied biochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10, admiral Makarov str., Moscow, 414018, Russia. +7 (495) 452-28-26, rubalskaiia@gabrich.ru. ©Rubalskaiia TS, et al.

the mumps virus. This study focuses on examining the genetic diversity of the mumps virus in Russia using molecular epidemiological methods previously validated by the authors. **Aim.** To investigate the genetic diversity of the mumps virus in Russia in 2022–2023.

Materials and methods. Biological material samples from 25 patients diagnosed with "Mumps" were obtained from regions with high and low mumps incidence in 2022–2023. Viral RNA extraction, RT-PCR, Sanger sequencing, and bioinformatic data analysis were conducted. The identified nucleotide sequences were deposited in the GenBank database. **Results.** The study found that mumps viruses of genotype G circulated in Russia in 2022–2023. Transmission of two genetic groups, G1 and G2, was identified. Genogroup G1 belongs to the genetic lineage MuVi/Sheffield.GBR/1.05, and genogroup G2 to MuVi/Gloucester.GBR/32.96. The circulation area for each genetic group was determined. **Conclusions.** Despite both genogroups being predominantly represented by viruses isolated in Russia, the lack of significant correlation between distance matrices does not allow for a conclusion about the endemic transmission of genogroups G1 and G2 in the country based on the available molecular data. Within the framework of the National Program "Elimination of Measles and Rubella, Achieving Sustainable Sporadic Incidence of Mumps," the study of circulating mumps virus genotypes is relevant and will be continued.

No conflict of interest to declare.

For citation: Rubalskaya TS, Erokhov DV, Tsvirkun OV et al. Genetic diversity of mumps virus in Russian Federation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):10-17 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-10-17>

Acknowledgment

The authors express their gratitude to R. A. Arbukhanova (Rospotrebnadzor Office for the Republic of Dagestan) and A. V. Milikhina and A. A. Gadzhieva (Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Dagestan) for providing the results of epidemiological investigations.

Введение

Реализация Национальной программы «Элиминация кори и краснухи, достижение устойчивой спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом (2021–2025 гг.)» (далее Национальная программа) обусловливает необходимость интеграции эпидемиологического надзора за эпидемическим паротитом (ЭП) в существующую систему надзора за корью и краснухой [1]. Для создания единой системы надзора за корью, краснухой и ЭП поэтапно совершенствуется информационное обеспечение мониторинга заболеваемости ЭП. Одним из важных компонентом эпидемиологического надзора является мониторинг циркуляции возбудителя ЭП с соблюдением единых подходов к мониторингу циркуляции вирусов кори, краснухи и ЭП.

Известно, что в настоящее время важную роль приобрели геномные исследования, дополняющие информационное обеспечение эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями. В рамках Программы элиминации кори и краснухи методы, применяемые для изучения циркуляции возбудителей этих инфекций, разработаны и рекомендованы ВОЗ и Глобальной лабораторной сетью ВОЗ по кори и краснухе (Global Measles and Rubella Laboratory Network, GMRLN) [2]. Унифицированные молекулярно-эпидемиологические методы используются практически во всем мире и являются стандартом эпиднадзора в рамках глобальной инициативы ВОЗ по элиминации кори и краснухи. Однако несмотря на то, что в программы вакцинации во многих странах включены комплексные вакцины против кори, краснухи и ЭП, а также осуществляется надзор за ЭП, не существует общепризнанных методов молекулярно-генетического мониторинга циркуляции вируса эпидемического

паротита (ВЭП). Стандартизованный подход ограничивается только номенклатурой ВЭП, предложенной в 2012 г. и применяемой в настоящее время большинством исследователей [3]. Разработка, внедрение и последующая трактовка результатов геномных исследований ВЭП являются существенной составляющей систем эпидемиологического надзора страны.

Согласно Национальной программе, одним из ожидаемых конечных результатов ее реализации является достижение к 2025 г. устойчивой спорадической заболеваемости ЭП на территории Российской Федерации. Ожидается, что внедрение молекулярно-эпидемиологических методов в систему эпидемиологического надзора станет одним из инструментов для более полной оценки проявлений эпидемического процесса. Кроме того, проведение масштабных исследований генетического разнообразия ВЭП позволит накопить массив данных не только для использования в рамках надзорных мероприятий, но и для изучения патогена.

Первые данные, характеризующие генетическое разнообразие ВЭП на территории России, были получены в 2022 г., установлено, что заболеваемость была связана с циркуляцией генотипа G, что согласовывается с данными о доминирующем характере этого генотипа в мире [4]. Однако исследование было проведено только в одном регионе страны – Республике Дагестан. Несмотря на то, что на протяжении длительного времени наибольшее количество случаев ЭП зарегистрировано именно в этом субъекте, характеристика генетического пейзажа патогена в стране не может претендовать на полноту без учета получения и анализа данных о вирусной популяции в других регионах, в том числе с низкой заболеваемостью.

Цель работы – изучение генетического разнообразия ВЭП в России в 2022–2023 гг.

Материалы и методы

Исследование было проведено согласно принципам Хельсинкской декларации [5].

Образцы клинического материала для исследования были отобраны от 25 больных с диагнозом «Эпидемический паротит» в 2022–2023 гг., получены из территорий с максимальной (Республика Дагестан – 19 образцов и г. Новосибирск – 3 образца) и минимальной (Москва – 2 образца и г. Ставрополь – 1 образец). В 19 случаях ЭП классифицирован как «местный», в 6 случаях происхождение неизвестно.

Экстракция РНК из клинических образцов, ОТ-ПЦР для амплификации участка 316 нт гена *SH*, секвенирование и анализ данных секвенирования были проведены по описанной ранее методике [4]. Реконструкцию филогенетических событий проводили в программе MEGA X на основании нуклеотидной последовательности 316 нт гена *SH* с использованием двухпараметрической модели Кимуры по методу максимального правдоподобия. Оптимальная модель замен для построения дерева была выбрана по минимальной величине критерия ВИС для проанализированного набора данных. В качестве показателя устойчивости дерева использовался индекс бутстреп-поддержки при 500 репликациях. Показатель статистической надежности узлов считался достоверным при значении выше 70. Эволюционная дистанция между штаммами для построения матрицы генетических расстояний определена по методу максимального правдоподобия [6]. Для построения матрицы географических расстояний была использована библиотека geodist для языка программирования R. Матрицы были протестираны посредством непараметрического теста Мантелля в GenAIEx [7]. Статистическая значимость ($p < 0,05$) корреляций между матрицами оценивалась по 999 перестановкам (пермутационный тест). Референсные последовательности генотипов ВЭП приведены в соответствии с номенклатурой ВОЗ [3]. Последовательности родственных штаммов (сходство, определенное по алгоритму BLAST, $\geq 98,5\%$), использованные в настоящей работе, обозначены номерами GenBank. Последовательности, полученные авторами, депонированы в GenBank под номерами Q0102499-Q0102509, PP058433-PP058440, PP464866-PP464871.

Результаты

По результатам генотипирования определено, что все выделенные штаммы принадлежали генотипу G. При филогенетическом анализе выявлена принадлежность всех ВЭП, циркулировавших в России, к двум генетическим группам: G1 и G2. В геногруппу G1 вошли девять штаммов, выделенных от больных ЭП из Республики Дагестан ($n = 8$) и Ставропольского края ($n = 1$). Геногруппа

G2 представлена 16 штаммами, изолированными в Республике Дагестан ($n = 11$), г. Новосибирске ($n = 3$) и Москве ($n = 2$). Подробная характеристика выделенных штаммов представлена в таблице 1.

Проведенный филогенетический анализ показал, что две геногруппы ВЭП, циркулировавшие на территории РФ в 2022–2023 гг., принадлежат к разным кластерам (рис. 1). Геногруппа G1 принадлежит кластеру вирусов, относящихся к линии MuVi/Sheffield.GBR/1.05, дистанция Джукса-Кантора ($JK_{дист.}$) между референс-штаммом и G1 составила 0,03. Также установлено, что $JK_{дист.}$ внутри G1 составила 0,03. Принадлежащая линии MuVi/Gloucester.GBR/32.96 более многочисленная геногруппа G2 имеет эволюционную дистанцию с референс-штаммом кластера 0,03, а $JK_{дист.}$ внутри группы составила 0,04.

Для проведения филогенетического анализа использованы в том числе близкородственные последовательности. В геногруппу G1 были включены последовательности, выделенные в 2017–2018 гг.: идентичный на участке 316 нт гена SH вирус, выделенный в Беларуси, и отличающиеся на 1 нт замену штаммы, изолированные в Швеции (G159A) и Нидерландах (T201G). Ближайший родственный геногруппе G2 вирус был выделен в Канаде в 2019 г., однако при реконструкции филогении не наблюдается его кластеризация с российскими последовательностями.

Для проверки предположения, что генетическое разнообразие ВЭП, выделенных в России, может быть географически детерминировано (т.н. гипотеза *isolation-by-distance*; IBD), были построены матрицы географических и генетических расстояний для каждой генетической группы, определен коэффициент Мантелля (r) и построен график линейной регрессии с использованием перестановочных методов Монте-Карло (рис. 2.1, 2.2).

Определено значение коэффициента Мантелля для геногруппы G1 $r = -0,234$ ($p < 0,05$), для геногруппы G2 $r = 0,221$ ($p < 0,05$). Таким образом, выявлена очень слабая корреляция между матрицами генетического и географического расстояния в обоих генетических группах.

Обсуждение

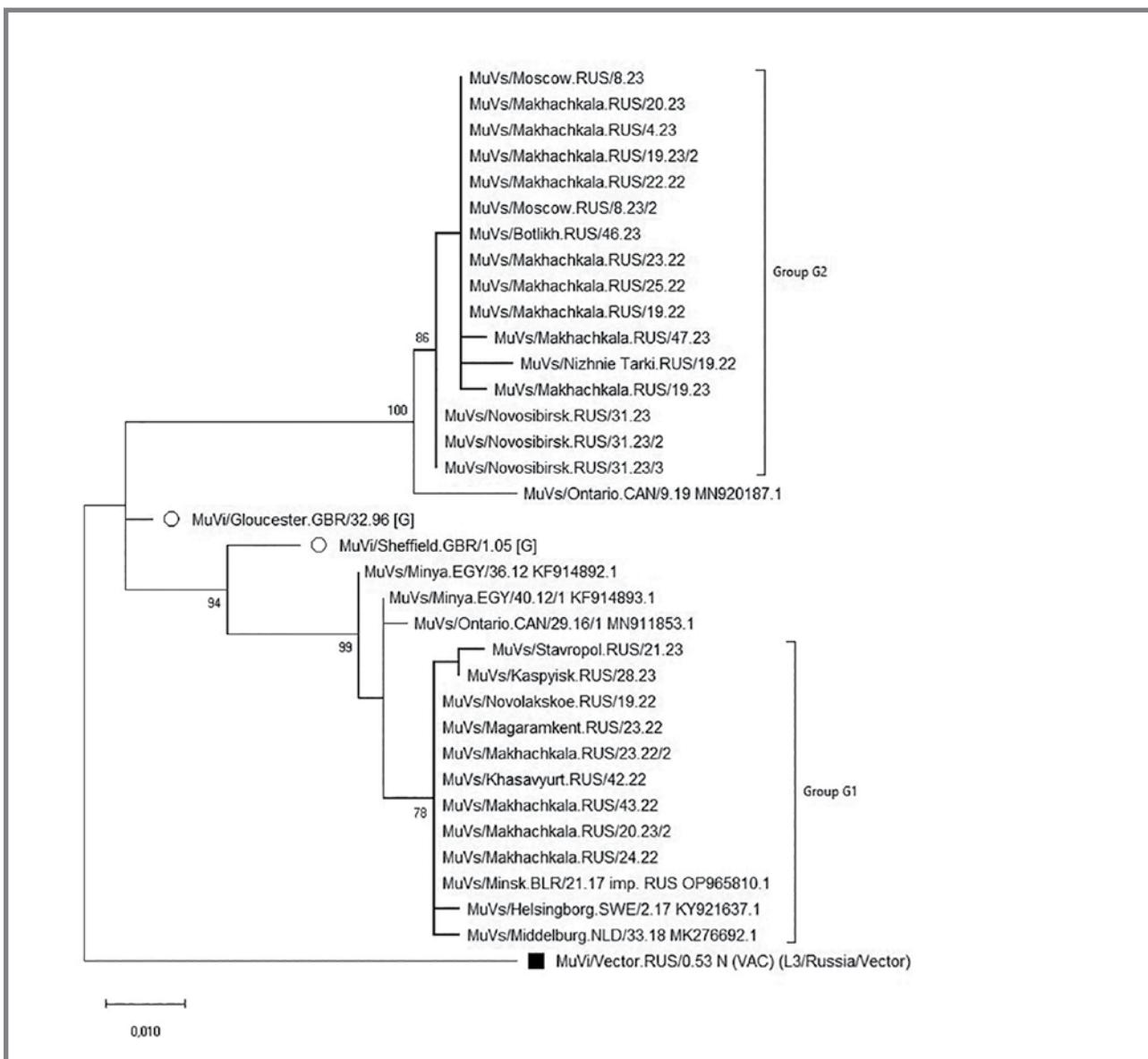
Специфическая профилактика в рамках Национального календаря профилактических прививок позволила добиться снижения и поддержания на низком уровне заболеваемости ЭП в стране, среднемноголетний показатель заболеваемости составлял 0,64 на 100 тыс. населения за последние 14 лет. Последний циклический подъем заболеваемости наблюдался в 2017 г. с максимальным показателем 3,03 на 100 тыс. населения. В 2022 г. начал формироваться новый циклический подъем, когда заболеваемость увеличилась в 2 раза по сравнению с 2021 г. и составила 0,28 на 100 тыс. населения [8]; в 2023 г. рост продолжился (0,9 на 100 тыс. населения). Также

Таблица 1. Штаммы ВЭП, выделенные в России в 2022–2023 гг.

Table 1. MuV strains isolated in Russia in 2022–2023

№	Территория Area	Дата заболевания Case date	Эпид. классификация Epi. classifica- tion	Наименование штамма Strain's name	Геногруппа Genogroup
1	Республика Дагестан, с. Новолакское Republic of Dagestan, v. Novolakskoe	15.05.2022 г.	Местный Local	MuVs/Novolakskoe.RUS/19.22	G1
2	г. Махачкала Makhachkala	07.06.2022 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala. RUS/23.22/2	G1
3	г. Магарамкент Magaramkent	06.06.2022 г.	Местный Local	MuVs/Magaramkent. RUS/23.22	G1
4	г. Махачкала Makhachkala	07.06.2022 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/23.22	G1
5	г. Махачкала Makhachkala	19.06.2022 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/24.22	G1
6	г. Хасавюрт Khasavyurt	17.10.2022 г.	Местный Local	MuVs/Khasavyurt.RUS/42.22	G1
7	г. Махачкала Makhachkala	10.05.2023 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala. RUS/20.23/2	G1
8	г. Ставрополь Stavropol	24.05.2023 г.	Не известно Unknown	MuVs/Stavropol.RUS/21.23	G1
9	г. Каспийск Kaspysk	13.07.2023 г.	Местный Local	MuVs/Kaspyisk.RUS/28.23	G1
10	г. Махачкала Makhachkala	22.01.2023 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/4.23	G2
11	г. Махачкала Makhachkala	11.05.2022 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/19.22	G2
12	Республика Дагестан, с. Нижние Тарки Republic of Dagestan, v. Nizhnie Tarki	17.05.2022 г.	Местный Local	MuVs/Nizhnie Tarki.RUS/19.22	G2
13	г. Махачкала Makhachkala	30.05.2022 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/22.22	G2
14	г. Махачкала Makhachkala	20.06.2022 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/25.22	G2
15	Москва Moscow	22.02.2023 г.	Не известно Unknown	MuVs/Moscow.RUS/8.23	G2
16	Москва Moscow	22.02.2023 г.	Не известно Unknown	MuVs/Moscow.RUS/8.23/2	G2
17	г. Махачкала Makhachkala	12.05.2023 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala. RUS/19.23/2	G2
18	г. Махачкала Makhachkala	08.05.2023 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/19.23	G2
19	г. Махачкала Makhachkala	15.05.2023 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/20.23	G2
20	г. Новосибирск Novosibirsk	01.08.2023 г.	Не известно Unknown	MuVs/Novosibirk. RUS/31.23/2	G2
21	г. Новосибирск Novosibirsk	31.07.2023 г.	Не известно Unknown	MuVs/Novosibirk. RUS/31.23/3	G2
22	г. Новосибирск Novosibirsk	01.08.2023 г.	Не известно Unknown	MuVs/Novosibirk.RUS/31.23	G2
23	Республика Дагестан, с. Ботлих Republic of Dagestan, v. Botlikh	17.11.2023 г.	Местный Local	MuVs/Botlikh.RUS/46.23	G2
24	г. Махачкала Makhachkala	20.11.2023 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/47.23	G2
25	г. Махачкала Makhachkala	07.06.2022 г.	Местный Local	MuVs/Makhachkala.RUS/23.22	G2

Рисунок 1. Филогенетическое дерево ВЭП, выделенных в России в 2022–2023 гг.
Figure 1. Phylogenetic tree of MuV isolated in Russia in 2022–2023



Примечание: ■ – внешняя группа, ○ – референс-штаммы генотипа G.
Note: ■ – out group, ○ – reference strains of genotype G.

отмечалось крайне неравномерное распределение заболеваемости ЭП по стране. Случаи ЭП не регистрировались, либо регистрировались единичные случаи в 2017 г. в 76 субъектах страны и в течение 2020–2022 гг. – в 84 [8]. При этом стабильно высокий уровень заболеваемости ЭП, который не прерывался в течение года, наблюдался в Республике Дагестан, где в 2023 г. было зарегистрировано 77,2% от всех случаев ЭП в стране, показатель заболеваемости – 35,4 на 100 тыс. населения, что в 39,3 раза выше среднероссийского.

В настоящем исследовании проанализировано генетическое разнообразие ВЭП на территориях с высокой – Республика Дагестан, Ставропольский край и низкой заболеваемостью – Москва, г. Новосибирск. По результатам анализа генетического пейзажа ВЭП установлено, что в 2022–

2023 гг. на всех проанализированных территориях циркулировали две геногруппы ВЭП генотипа G: G1 и G2.

Генетическая группа G1 в филогенетическом отношении относится к линии референс-штамма MuVi/Sheffield.GBR/1.05. Вирусы, родственные MuVi/Sheffield.GBR/1.05, эндемичны для США и Канады с начала 2000-х гг. [9,10]. Также, по данным GenBank, вирусы линии MuVi/Sheffield.GBR/1.05, имеющие высокое сходство с российскими штаммами, циркулировали в Египте в 2012 г. Проведенный филогенетический анализ показывает, что кластер, включающий в себя штаммы, выделенные в России в 2022–2023 гг., имеет существенную дистанцию с вирусами, широко распространенными в других странах. При поиске родственных последовательностей в GenBank установлено, что наиболее близкими к российским штаммам

Рисунок 2.1. График линейной регрессии для проверки гипотезы IBD в отношении генетической группы G1
Figure 2.1. Regression line graphs for testing the IBD hypothesis regarding genetic groups G1

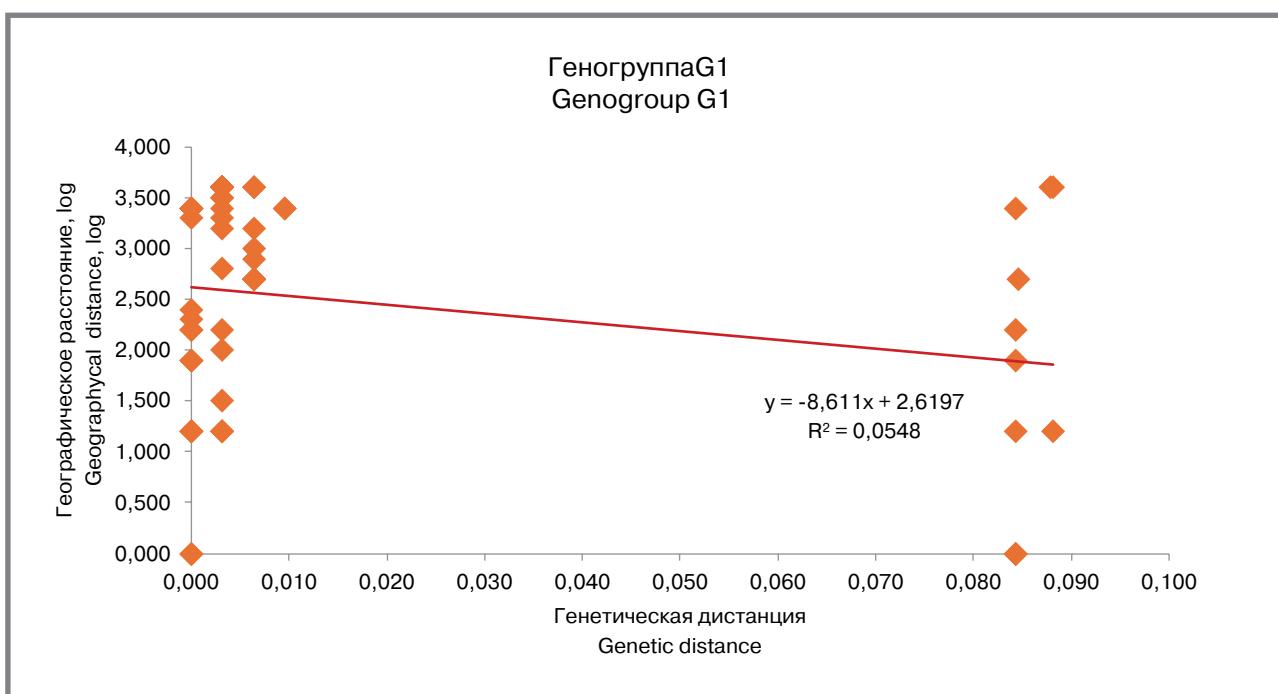
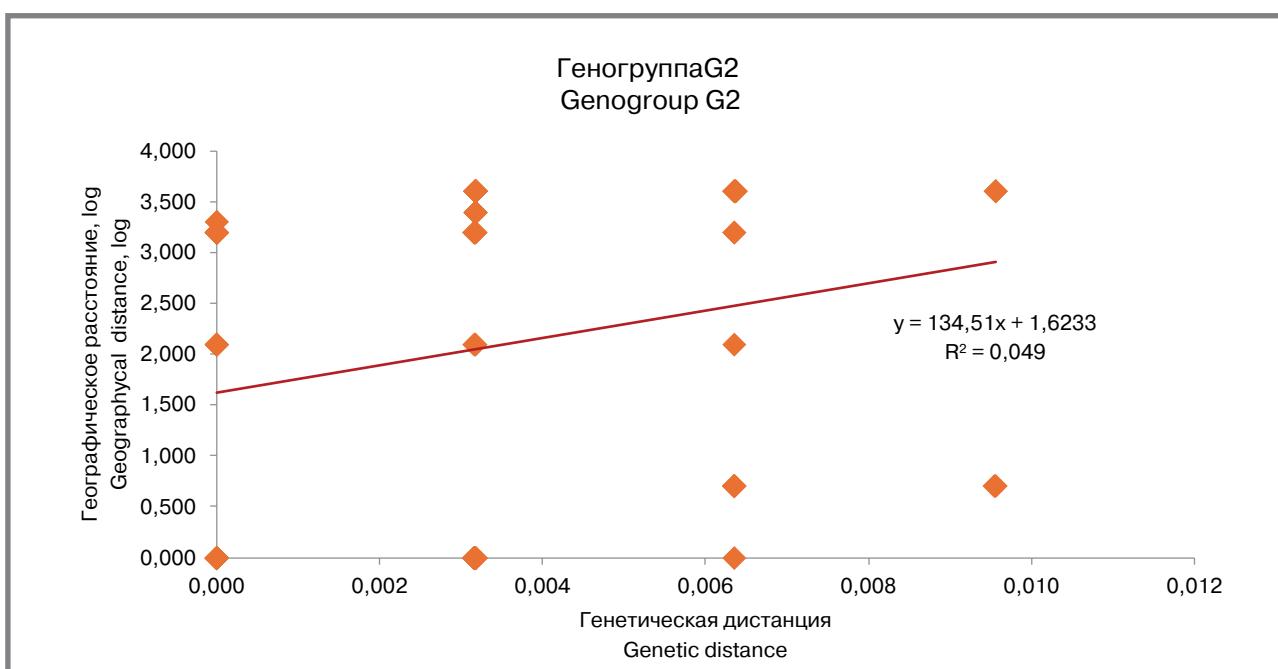


Рисунок 2.2. График линейной регрессии для проверки гипотезы IBD в отношении генетической группы G2
Figure 2.2. Regression line graphs for testing the IBD hypothesis regarding genetic groups G2



являются вирусы, выделенные в странах Западной Европы в 2017–2018 гг. Также обращает на себя внимание тот факт, что в Беларусь в 2017 г. выделен идентичный штамм ВЭП, по данным авторов, импортированный из Чеченской Республики [11]. По всей вероятности, вирусы, принадлежащие геногруппе G1, циркулируют в России уже достаточно продолжительное время. Согласно полученным данным, в 2022–2023 гг. ареал циркуляции G1

был ограничен Ставропольским краем и Республикой Дагестан, в которой ВЭП указанной группы были распространены достаточно широко. Однако, несмотря на отсутствие сведений об изоляции в последние годы идентичных штаммов в других регионах страны или мира, статистический анализ не позволяет сделать выводов в пользу того, что трансмиссия G1 эндемична для вышеперечисленных субъектов РФ. Для оценки степени распро-

странения геногруппы G1 необходимы дальнейшие исследования.

Большинство случаев ЭП в России за период исследования было связано с геногруппой G2, относящейся к линии MuVi/Gloucester.GBR/32.96. Генетическая группа G2 не только более многочисленная, но и более гетерогенная, по сравнению с G1. Вирусы G2, изолированные в Москве и Республике Дагестан, отличаются не более чем на 2 нт замены, тогда как вирусы, связанные со случаями в г. Новосибирске, формируют отдельную ветвь. Стоит принять во внимание то, что все штаммы в г. Новосибирске были получены при исследовании семейного очага. Вероятно, для ВЭП, как и для другого парамиксовируса – вируса кори, может быть справедливо утверждение, что один очаг инфекции связан с одним генетическим вариантом. Отмечается, что на территории с высокой заболеваемостью – Республике Дагестан – выделены штаммы, содержащие нт замены, тогда как на территориях с низкой заболеваемостью все штаммы идентичны на участке 316 нт. Поиск гомологичных последовательностей показал, что ближайший родственный штамм был изолирован в Канаде в 2019 г., куда был импортирован с о. Шри-Ланка [9]. Очевидно, что не только выделенная нами геногруппа G2, но и линия ВЭП MuVi/Gloucester.GBR/32.96 в целом имеет весьма широкую географию распространенности.

Заключение

Заболеваемость ЭП в Российской Федерации в 2022–2023 гг. была связана с доминирующим в глобальной структуре вирусного разнообразия генотипом G. Выявлены вирусы, принадлежащие к обеим линиям генотипа. Геногруппа G1 (линия MuVi/Sheffield.GBR/1.05) была распространена только на территориях СКФО, однако включала в себя не только выделенную в России, но и в других странах. Геногруппа G2 (линия MuVi/Gloucester.GBR/32.96) характеризовалась более высоким генетическим разнообразием и географическим распространением на территории страны. Показано, что в регионе с высокой заболеваемостью происходит одновременная циркуляция вирусов двух генетических групп, а также накопление мутаций в геногруппе G2. Установлено, что, несмотря на то, что обе выявленные геногруппы ВЭП были представлены преимущественно российскими штаммами, выделенными от «местных» больных, в настоящее время нет оснований для оценки их в качестве эндемичных. Более точная характеристика циркуляции ВЭП в России будет возможна при продолжении вирусологического мониторинга в течение всего периода реализации Национальной программы и накоплении достаточного массива данных о филогенетических взаимоотношениях вирусных популяций как в отдельных регионах, так и целом в стране.

Литература

- Национальная программа «Элиминация кори и краснухи, достижение устойчивой спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации (2021–2025 гг.)»
- Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome. Third edition, June 2018. TechNet-21.* Доступно на: <https://www.technet-21.org/en/manual-introduction> (18.04.2024)
- Mumps virus nomenclature update: 2012. Wkly Epidemiol. Rec. Institutional Repository for Information Sharing.* Доступно на: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/241922/WER8722_217-224.PDF?sequence=1&isAllowed=y (18.04.2024)
- Рубальская Т. С., Ерохов Д. В., Жердева П. Е. и др. Генотипирование вируса эпидемического паротита (*Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus*) как элемент лабораторного подтверждения инфекции. Вопросы вирусологии. 2023. Т. 68, № 1. С. 59–65. doi: 10.36233/0507-4088-157
- WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.* World Medical Association. Доступно на: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (18.04.2024)
- Tamura K, Nei M, Kumar S. Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(30):11030–11035. doi:10.1073/pnas.0404206101
- Peakall R, Smouse PE. GenAlEx 6.5: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research—an update. Bioinformatics. 2012;28(19):2537–9. doi: 10.1093/bioinformatics/bts460
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году»
- Hiebert J, Sabouí M, Frost JR, et al. Mumps resurgence in a highly vaccinated population: Insights gained from surveillance in Canada, 2002–2020. Vaccine. 2023;41(25):3728–3739. doi:10.1016/j.vaccine.2023.04.078
- Moncla LH, Black A, DeBolt C, et al. Repeated introductions and intensive community transmission fueled a mumps virus outbreak in Washington State. Elife. 2021;10:e66448. Published 2021 Apr 19. doi:10.7554/Elife.66448
- Semeiko GV, Samoilovich EO, Yermalovich MA. Genotypes of mumps viruses imported from Russia to Belarus. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/OP965810.1> (18.04.2024)

References

- Natsional'naya programma «Eliminatsiya kori i krasnukhi, dostizheniye ustoychivoy sporadicheskoy zabolevayemosti epidemicheskim parotitom v Rossiiyiskoy Federatsii (2021–2025 gg.)»*
- Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome. Third edition, June 2018. TechNet-21.* Available at: <https://www.technet-21.org/en/manual-introduction> (18.04.2024)
- Mumps virus nomenclature update: 2012. Wkly Epidemiol. Rec. Institutional Repository for Information Sharing.* Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/241922/WER8722_217-224.PDF?sequence=1&isAllowed=y (18.04.2024)
- Rubalskai TS, Erokhov DV, Zherdeva PE, et al. Mumps virus (*Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus*) genotyping as a component of laboratory confirmation of infection. Problems of Virology. 2023;68(1):59–65. doi:10.36233/0507-4088-157
- WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.* World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (18.04.2024)
- Tamura K, Nei M, Kumar S. Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(30):11030–11035. doi:10.1073/pnas.0404206101
- Peakall R, Smouse PE. GenAlEx 6.5: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research—an update. Bioinformatics. 2012;28(19):2537–9. doi: 10.1093/bioinformatics/bts460
- Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiiyiskoy Federatsii v 2022 godu»

9. Hiebert J, Saboui M, Frost JR, et al. Mumps resurgence in a highly vaccinated population: Insights gained from surveillance in Canada, 2002–2020. *Vaccine*. 2023;41(25):3728–3739. doi:10.1016/j.vaccine.2023.04.078
10. Moncla LH, Black A, DeBolt C, et al. Repeated introductions and intensive community transmission fueled a mumps virus outbreak in Washington State. *Elife*. 2021;10:e66448. Published 2021 Apr 19. doi:10.7554/elife.66448
11. Semeiko GV, Samoilovich EO, Yermalovich MA. Genotypes of mumps viruses imported from Russia to Belarus. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/OP965810.1> (18.04.2024)

Об авторах

- **Татьяна Сергеевна Рубальская** – руководитель лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (495) 452-28-26, rubalskaia@gabrich.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0838-7353>.
- **Денис Вадимович Ерохов** – научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (495) 452-28-26, erokhov@gabrich.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7163-7840>.
- **Ольга Валентиновна Цвиркун** – руководитель эпидемиологического отдела, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; доцент кафедры инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы». +7 (495) 452-28-26, o.tsvirkun@gabrich.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3810-4804>.
- **Иман Эдалбековна Мизаева** – младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (495) 452-28-26, imaani@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3338-9679>.
- **Наталья Викторовна Тураева** – руководитель лаборатории профилактики вирусных инфекций, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (495) 452-28-26, turaeva@gabrich.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7657-4631>.
- **Нина Тимофеевна Тихонова** – главный научный сотрудник лаборатории цитокинов, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (495) 452-28-26, tikhmail@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8762-4355>.

Поступила: 11.05.2024. Принята к печати: 07.12.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatiana S. Rubalskaia** – head of laboratory of applied biochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 452-28-26, rubalskaia@gabrich.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0838-7353>.
- **Denis V. Erokhov** – researcher of laboratory of applied biochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 452-28-26, erokhov@gabrich.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7163-7840>.
- **Olga V. Tsvirkun** – head of epidemiology department, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; associate professor, Peoples' Friendship University of Russia. +7 (495) 452-28-26, o.tsvirkun@gabrich.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3810-4804>.
- **Iman E. Mizaeva** – junior researcher of laboratory of applied biochemistry, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 452-28-26, imaani@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3338-9679>.
- **Natalia V. Turaeva** – head of laboratory for the prevention of viral infections, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 452-28-26, turaeva@gabrich.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7657-4631>.
- **Nina T. Tikhonova** – senior scientist of laboratory of cytokines, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 452-28-26, tikhmail@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8762-4355>.

Received: 11.05.2024. Accepted: 07.12.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Динамика эпидемического процесса COVID-19 и других ОРВИ на Российском Дальнем Востоке (2019–2023 гг.)

А. А. Яковлев^{*1,2}, А. В. Шафигуллин², А. Ф. Попов², М. Ю. Щелканов¹

¹ФГБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова»
Роспотребнадзора, г. Владивосток

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»,
г. Владивосток

Резюме

Актуальность. В современный период появляется все больше публикаций, в которых показано, что пандемия COVID-19 существенно повлияла на эпидемиологическую ситуацию в отношении самых разных инфекций, причем имеющих и разный механизм передачи. При этом высказываются неоднозначные мнения о причинах данного явления. Поэтому важно понять, в какой степени снижение заболеваемости связано с введением карантинных мероприятий, или же на уровне популяции проявляют свою значимость механизмы конкуренции между различными инфекционными агентами. **Цель.** Оценка динамики эпидемического процесса (ЭП) COVID-19, гриппа и ОРВИ в разных субъектах Дальневосточного федерального округа с 2019 по 2023 гг. с обоснованием гипотезы о причинах (факторах), на нее повлиявших. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили данные о заболеваемости, взятые из государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» по субъектам Дальневосточного федерального округа (ДФО) и в РФ за 2019–2023 гг. Основным методом послужил ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости с применением интеграционного подхода, который позволяет выявить возможное взаимодействие между микроорганизмами. Для удобства восприятия анализ заболеваемости представлен на графиках.

Результаты и обсуждение. В ходе оценки заболеваемости ОРВИ, гриппом и COVID-19 в ДФО и в целом по РФ не выявлено кардинальных особенностей в ее динамике, что свидетельствует о преимущественном влиянии на эпидемический процесс глобально действующего фактора, что согласуется с теоретическими воззрениями Шмальгаузена И.И.(1968), Яковлева А.А. с соавт. (2018).

Заключение. Тенденции в динамике заболеваемости COVID-19, гриппом и другими ОРВИ на большинстве административных территорий ДФО в 2019 –2023 гг., а также в целом в ДФО и РФ, не имеют кардинальных особенностей, что свидетельствует о преимущественном влиянии на эпидемические процессы указанных инфекций глобально действующего фактора. Обоснована гипотеза, в соответствии с которой реализация указанного фактора является следствием процессов самонастройки биогеоценоза.

Ключевые слова: эпидемический процесс, динамика, COVID-19, ОРВИ, взаимодействие, глобальные и региональные факторы, биогеоценоз

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Яковлев А. А., Шафигуллин А. В., Попов А. Ф. и др. Динамика эпидемического процесса COVID-19 и других ОРВИ на Российском Дальнем Востоке (2019–2023 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):18-30. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-18-30>

Dynamics of the COVID-19 Epidemic Process and other Acute Respiratory Viral Infection in the Russian Far East (2019–2023)

AA Yakovlev^{*1,2}, AV Shafigullin², AF Popov², MYu Shchelkanov¹

¹Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov of Rosпотребnadzor, Russia, Vladivostok

²Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok

Abstract

Relevance. In the modern period, there are more and more publications showing that the COVID-19 pandemic has significantly affected the epidemiological situation with regard to a wide variety of infections, and having a different transmission mechanism. At the same time, ambiguous opinions are expressed about the causes of this phenomenon. Therefore, it is important to understand to what extent the reduction in morbidity is associated with the introduction of quarantine measures, or whether the mechanisms

* Для переписки: Яковлев Анатолий Александрович, д. м. н., профессор, зав. лабораторией кишечных инфекций «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова», Роспотребнадзора; профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690080, г. Владивосток, ул. Котельникова, 8, кв. 40. +7 (908) 970 93 37, Yakovlev-epid@yandex.ru. ©Яковлев А. А. и др.

** For correspondence: Yakovlev Anatoly A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head laboratory of Intestinal Infections "G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology", Rosпотребnadzor; Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of the Pacific State Medical University, 8, sq. 40, Kotelnikova str., Vladivostok, 690080, Russia. +7 (908) 970 93 37, Yakovlev-epid@yandex.ru. ©Yakovlev AA, et al.

of competition between various infectious agents are important at the population level. **Aims.** To assess the dynamics of the epidemic process (EP) of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections in the population of different subjects of the Far Eastern Federal District in the period from 2019 to 2023. substantiating the hypothesis about the causes (factors) that influenced it. **Materials and methods.** The material for the study was data on morbidity taken from state reports "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population" for the subjects of the Far Eastern Federal District and in the Russian Federation, and Internet sources for 2019 – 2023. The main method was a retrospective epidemiological analysis of morbidity, using an integration approach (Pozdeeva E.S., Yakovlev A.A., 2012), which allows us to identify possible interactions between microorganisms. For ease of perception and the ability to present several curves in one figure at once, in this work, the incidence is calculated in terms of visibility, on the basis of which graphs are constructed reflecting the dynamics of the incidence of the infections in question. **Results.** The assessment of the dynamics of the incidence of SARS, influenza and COVID-19 in the Far Eastern Federal District did not reveal cardinal features in the dynamics of these infections in different administrative territories, which indicates the predominant influence of globally acting factors on the epidemic process. This probability reflects the theoretical views of Schmalhausen I.I. (1968), Yakovleva A.A. et al. (2018), that the biogeocenosis (global factor) acts as the controlling device in relation to all its constituent populations of species. Its self-adjustment forms the basis for the adaptability of species to their habitat and their mutual adaptation to each other. Therefore, changes in one parasitic system can also affect the parasitic systems of other infections, which are interconnected by integration and competitive relationships. This is reflected in the various manifestations of the epidemic process in different groups of infections.

Conclusions. Trends in the dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and other acute respiratory infections in most administrative territories of the Far Eastern Federal District in the period 2019–2023, as well as in the region of the Far Eastern Federal District and the Russian Federation as a whole, do not have cardinal features. this indicates the predominant influence of a globally active factor on the epidemic processes of these infections. The hypothesis is substantiated, according to which the realization of this factor is a consequence of the processes of self-adjustment of biogeocenosis.

Keywords: epidemic process, dynamics, COVID-19, influenza, COVID-19, interaction, global and regional factors, biogeocenosis, self-regulation

For citation: Yakovlev AA, Shafigulin AV, Popov AF, et al. Dynamics of the COVID-19 epidemic process and other acute respiratory viral infection in the Russian Far East (2019-2023). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):18-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-18-30>

Введение

В эпидемиологии традиционно принято изолированно рассматривать эпидемический процесс (ЭП) отдельных инфекций. Понятно, что при таком подходе выявить какие-либо взаимосвязи в развитии ЭП между отдельными инфекциями весьма сложно. По-видимому, одним из первых, кто обосновал необходимость рассмотрения ЭП как единого целого явления (процесс одновременного распространения различных инфекций) и существование всеобщих согласованных закономерностей совместного их распространения, был Г. П. Надарая [1]. По его мнению, каждая инфекция имеет изначально заданный ритм развития, отраженный в динамике заболеваемости, что, в частности, направлено и на предупреждение формирования микст-форм. Тем не менее, исследования такого плана пока немногочисленны. Между тем, взаимоотношения между микробами, буквально пронизывающие все уровни организации живой материи, – магистральное направление, которое постепенно занимает собственную нишу в мировых научных исследованиях [2–4].

Пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019 – коронавирусное заболевание 2019 г.), этиологически связанного с SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory coronavirus 2 – коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа, Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus) [5], оказала значительное влияние на

многие стороны жизни человечества [6,7]. Не стали исключением и эпидемические процессы других инфекционных заболеваний с различным механизмом передачи [8–12]. В частности, применительно к ОРВИ исследователи отмечают изменения этиологической структуры, некоторых эпидемиологических характеристик, течения болезни и др.

Если до 2020 г. наиболее часто выявляемым возбудителем ОРВИ были вирус гриппа А (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*) и В (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Betainfluenzavirus*) [13], то проникновение SARS-CoV-2 в человеческую популяцию в конце 2019 г. привело к существенному сокращению циркуляции этих и других возбудителей ОРВИ в эпидсезоны 2020 – 2023 гг. [14,15].

За период пандемии COVID-19 во всем мире значительно снизилось число диагностированных случаев гриппа. С начала 2020 г. во время эпидсезонов гриппа в Южном и Северном полушариях случаи смерти от гриппа упали до рекордно низкого уровня [15]. Большинство исследователей склоняются к тому, что основное влияние на эпидемическую ситуацию по гриппу и ОРВИ в период пандемии COVID-19 оказали проводимые в усиленном режиме противоэпидемические мероприятия [16,17]. Однако, наряду с этим, ряд авторов не исключают и возможность интерференции вирусов [18]. Поэтому важно понять, в какой степени снижение заболеваемости связано с введением

ограничительных мероприятий, или же на уровне популяции проявляют свою значимость механизмы конкуренции между различными инфекционными агентами. Хотя общая тенденция к снижению регистрации основных инфекций во время пандемии указывает на масштабы процесса, его универсальность, но пока она никак не позволяет высказать относительно механизмов формирования определенной эпидемиологической закономерности, которая, по-видимому, носит универсальный характер.

Цель настоящей работы – оценка динамики эпидемического процесса COVID-19 и других ОРВИ в разных субъектах Дальневосточного федерального округа с 2019 по 2023 гг. с обоснованием гипотезы о причинах (факторах) на нее повлиявших.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о заболеваемости, которые были взяты из государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» по субъектам ДФО и в РФ в 2019–2023 гг. [19–30]. Основной метод исследования – ретроспективно-аналитический. Проведен эпидемиологический анализ многолетней динамики заболеваемости COVID-19 и других ОРВИ для определения силы действия предполагаемого фактора на ЭП в анализируемый временной период [31], с применением интеграционного подхода [32], т.е. сопряженного анализа заболеваемости указанными нозоформами, который в большей степени позволяет выявить возможное взаимодействие между микроорганизмами.

Величина критического уровня значимости при проверке статистических гипотез принималась равной 0,05.

Для удобства восприятия и возможности представить на одном рисунке сразу несколько кривых в настоящей работе заболеваемость рассчитана в показателях наглядности, т. е. [33], на основе которых и построены графики, отражающие динамику заболеваемости рассматриваемых инфекций. Для COVID-19 за основу (100%) был взят 2020 г. (год начала пандемии в РФ), а для других инфекций – 2019 г. (последний предпандемический год). При этом мы учитывали, что в форму государственного статистического наблюдения за заболеваемостью ОРВИ в 2020 г. входили также случаи COVID-19 с клинической картиной ОРВИ. Учет COVID-19 отдельно проводится только с 2021 г. Кроме того, в начале первого зимне-весеннего эпидемического подъема заболеваемости, когда еще не были разработаны методы лабораторной диагностики и не наложено производство диагностических тест-систем, значительная часть не подтвержденных лабораторно заболеваний COVID-19 регистрировалась как ОРВИ и внебольничные пневмонии.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа показали, что по РФ в целом (рис. 1) подъем заболеваемости COVID-19 начался в 2020 г. и достиг максимума к 2022 г., увеличившись на 285,4%. Затем началось выраженное снижение заболеваемости, которая уменьшилась в 2023 г. на 46%, по сравнению с годом начала пандемии. На этом фоне увеличение заболеваемости ОРВИ до 2022 г. было не столь выраженным, с максимумом в 2022 г., увеличившись на 42,8%, затем она тоже начала снижаться в 2023 г., достигнув исходных значений. При этом динамика заболеваемости гриппом в 2021–2022 гг. имела обратную COVID-19 тенденцию. Минимальная заболеваемость гриппом зарегистрировалась в 2021 г. (снижение на 60%), а с 2021 по 2022 гг. тенденция в динамике заболеваемости была практически идентичной и для гриппа, и для COVID-19. Вместе с тем в 2023 г. заболеваемость COVID-19 стала резко снижаться (до 50% от исходного уровня), тогда как гриппом, напротив, увеличиваться (на 164,3%).

Как видно на рисунке 2, аналогичным образом развивался ЭП анализируемых инфекций и в ДФО. При этом визуальное сопоставление рисунков свидетельствует о том, что на развитие их эпидемических процессов определяющее влияние оказали общие факторы.

На большинстве территорий субъектов, входящих в ДФО: Приморский, Хабаровский, Забайкальский края, Еврейская автономная область, Республика Саха (Якутия) характер кривых, представляющих динамику заболеваемости в показателях наглядности (рис. 3–7) был довольно похож, за некоторым исключением для отдельных нозоформ, существенно не повлиявшим на общую тенденцию в их динамике за анализируемые годы. Как мы полагаем, полученные результаты свидетельствуют о том, что и на указанных территориях преимущественное влияние на ЭП анализируемых инфекций оказали общие факторы.

На других территориях наблюдалась более выраженные отличия в динамике заболеваемости. Так, в Республике Бурятия (рис. 8) наиболее выраженным был рост заболеваемости ОРВИ, который был аналогичен COVID-19. Тем не менее, в целом кривые, отражающие тенденцию в динамике этих инфекций имели ту же конфигурацию, что и по ДФО в целом, за исключением гриппа, ЭП которого развивался в Республике Бурятия аналогично ДФО в целом до 2022 г., а в 2023 г. заболеваемость гриппом, в отличие от других территорий, начала снижаться почти достигнув исходного уровня (115%).

В целом динамика заболеваемости рассматриваемыми инфекциями в Камчатском крае (рис. 9) существенно не отличалась от ДФО, но прирост заболеваемости в этом регионе COVID-19 в 2022 г. был значительно меньше (104,6%), чем по ДФО в целом. Примерно одинак-

Рисунок 1. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ, отраженная в показателях наглядности (%), в РФ

Figure 1. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections, reflected in indicators of visibility (%), in the Russian Federation

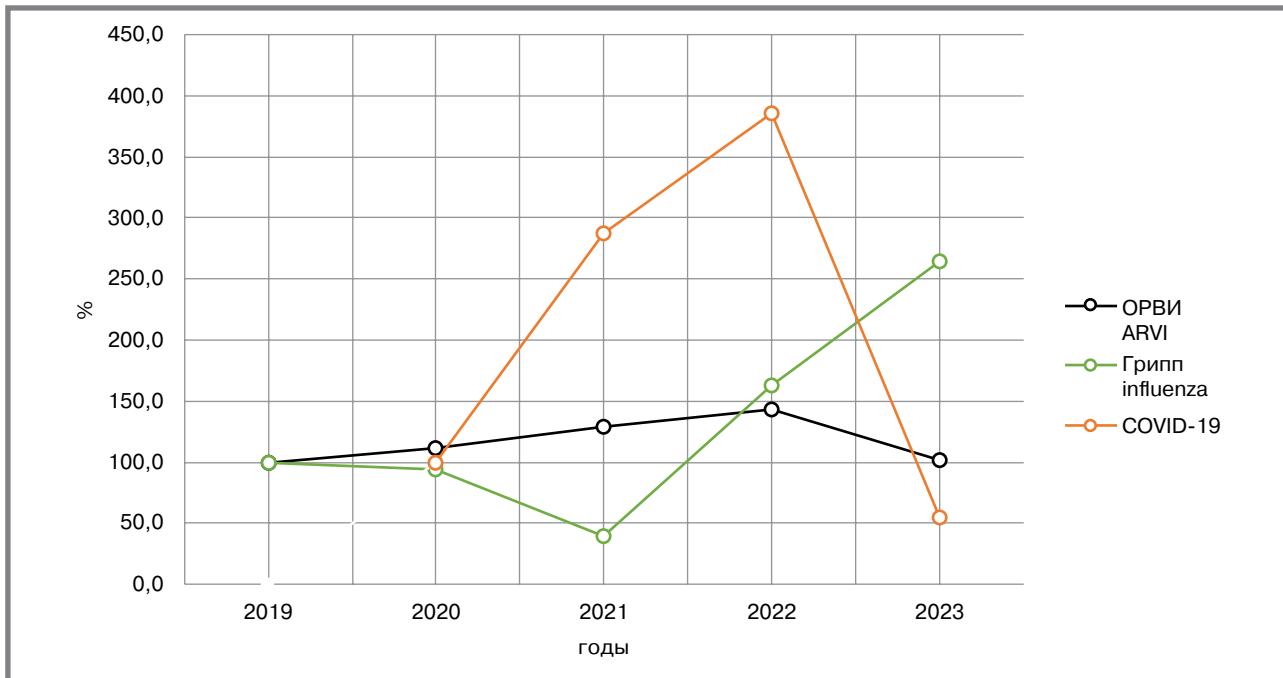
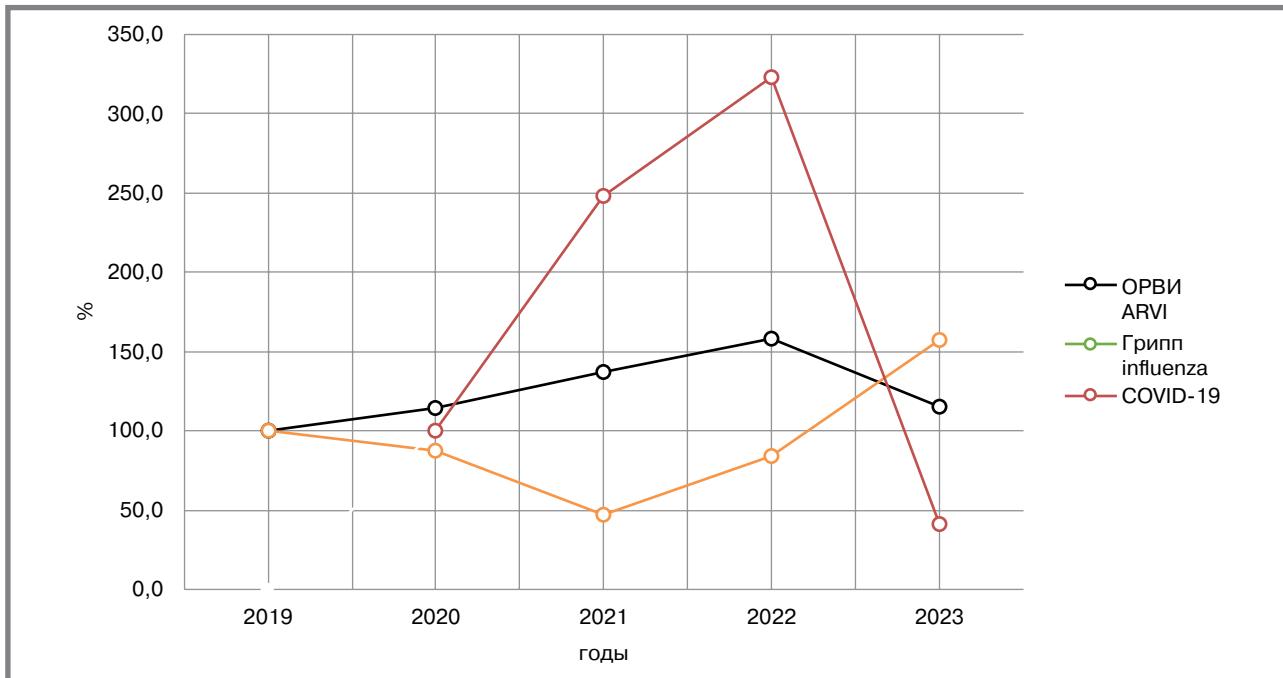


Рисунок 2. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ, отраженная в показателях наглядности (%), в ДФО

Figure 2. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections, reflected in indicators of visibility (%), in the Far Eastern Federal District



ковой с COVID-19 была и конфигурация кривой, отражающей динамику заболеваемости ОРВИ. Кривая заболеваемости гриппом, как и на большинстве других территорий, имела тенденцию обратную динамике COVID-19, а показатели заболеваемости гриппом отличались большей стабильностью на протяжении анализируемых лет, за исключением 2023 г.

В отличие от других территорий, в Амурской области заболеваемость COVID-19 достигла максимума уже в 2021 г., а затем началось ее стремительное снижение (рис. 10). Динамика заболеваемости ОРВИ существенно не отличалась от таковой по ДФО. Максимум заболеваемости гриппом пришелся на 2023 г., на 483,7% превысив исходный уровень, значительно больше, чем на других территориях.

Рисунок 3. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Забайкальском крае, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом

Figure 3. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections, reflected in indicators of visibility (%), in the Far Eastern Federal District

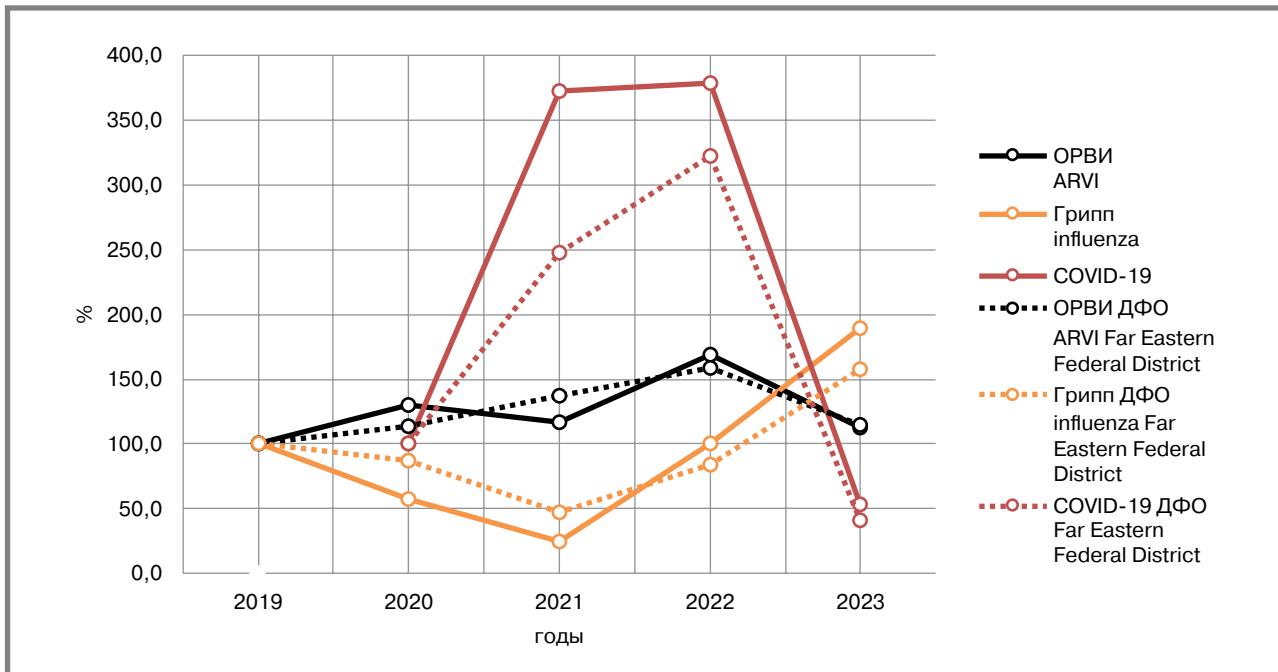
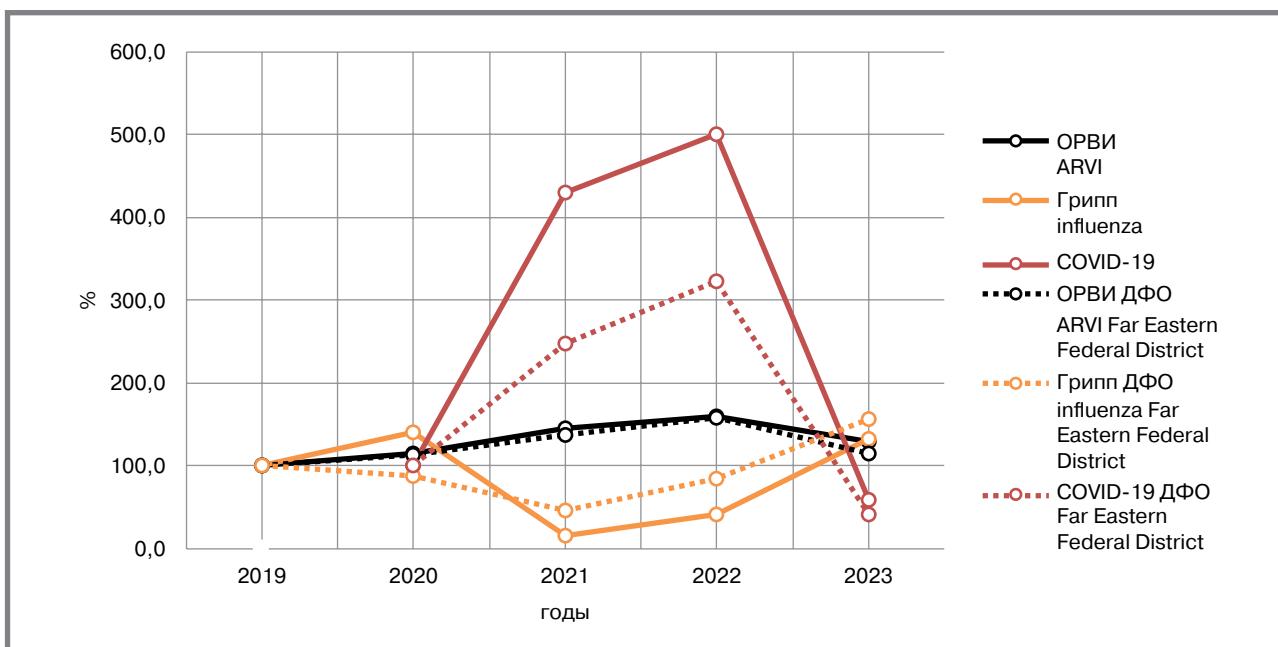


Рисунок 4. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Приморском крае, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом

Figure 4. Dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections in Primorsky Krai, reflected in indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole



Заболеваемость COVID-19 достигла максимального уровня (69,3%) в 2021 г. и в Сахалинской области, начав интенсивное снижение с 2022 г. Кривые, отражающие заболеваемость COVID-19 и гриппом, по динамике носили разнонаправленный характер. При этом заболеваемость гриппом в 2023 г. была выше исходного уровня (168,4%), тогда как заболеваемость COVID-19 оказалась значительно ниже исходного уровня (14,8%).

Динамика заболеваемости ОРВИ была практически тождественна таковой по ДФО в целом.

Значительно меньшим был прирост заболеваемости COVID-19 до максимального (24,2%) в Магаданской области. При этом заболеваемость, достигнув пика к 2022 г., начала снижаться в 2023 г. В отличие от других территорий, кривые, отражающие заболеваемость COVID-19 и гриппом, по динамике были практически тождественны. При этом

Рисунок 5. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Хабаровском крае, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом
Figure 5. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections in the Khabarovsk Territory, reflected in indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole

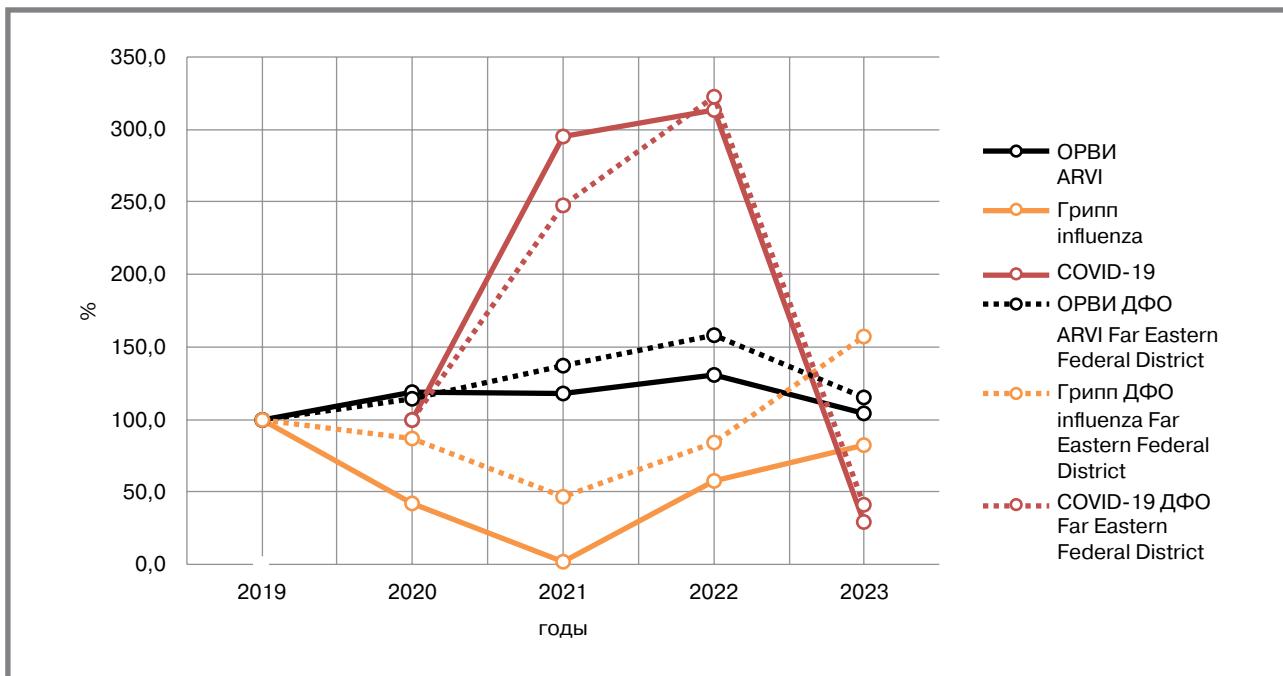
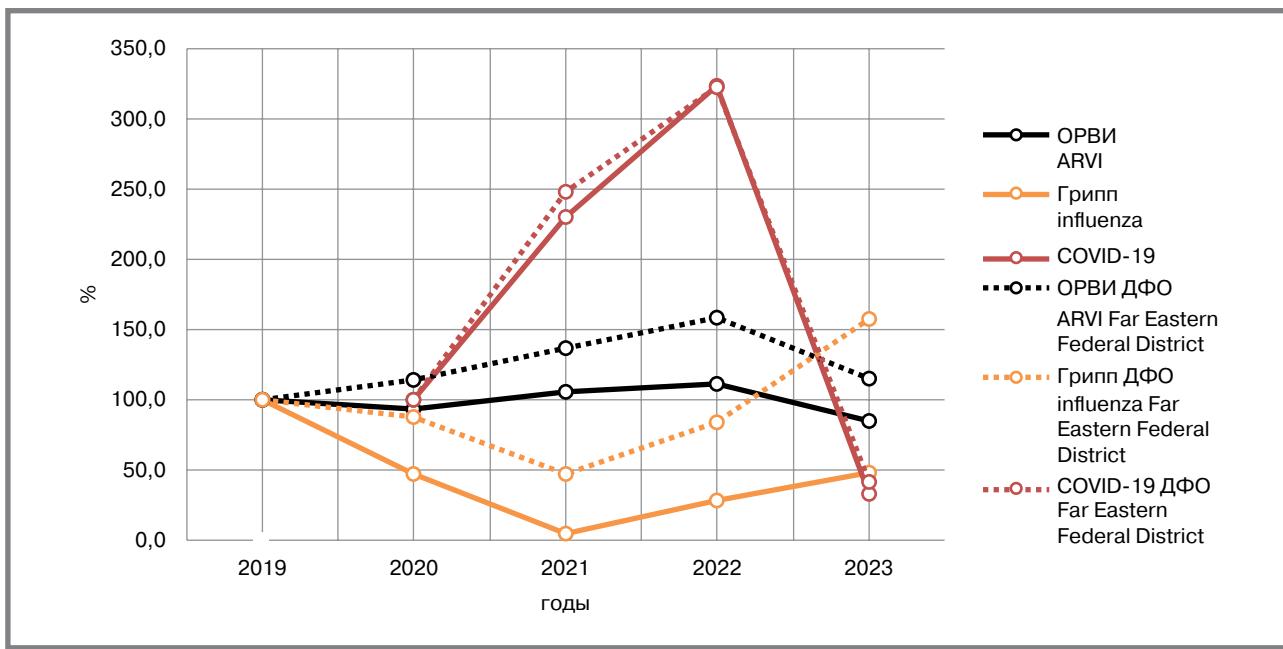


Рисунок 6. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Еврейской автономной области, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом
Figure 6. Dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and ARVI in the Jewish Autonomous Region, reflected in indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole



показатель заболеваемости гриппом в 2023 г. был ниже исходного уровня (26,8%) и совпадал с показателем COVID-19. Относительно заболеваемости ОРВИ существенных различий в сравнении с ДФО в целом не наблюдалось.

Как видно на рисунке 13, самые выраженные визуальные различия в графиках заболеваемости анализируемыми инфекциями проявились на Чукотке и были прежде всего обусловлены ха-

рактером кривой, отражающей заболеваемость гриппом. В отличие от других территорий, она демонстрирует непрерывный рост и достижение максимальных значений в 2023 г. (2638,8%). Вместе с тем динамика заболеваемости COVID-19 и ОРВИ была довольно близка по конфигурации таковой по ДФО в целом, но динамика COVID-19 отличалась большей выраженностью (максимум в 2022 г. – 936,1%).

Рисунок 7. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Республике Саха (Якутия), отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом

Figure 7. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections in the Republic of Sakha (Yakutia) reflected in indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole

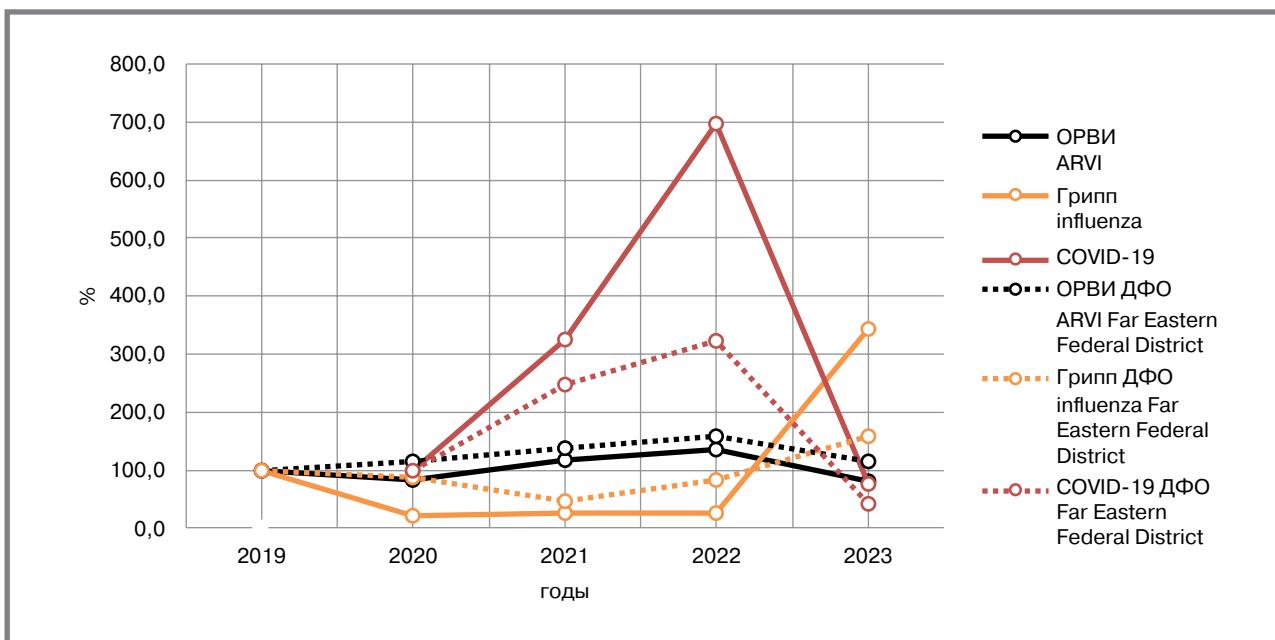
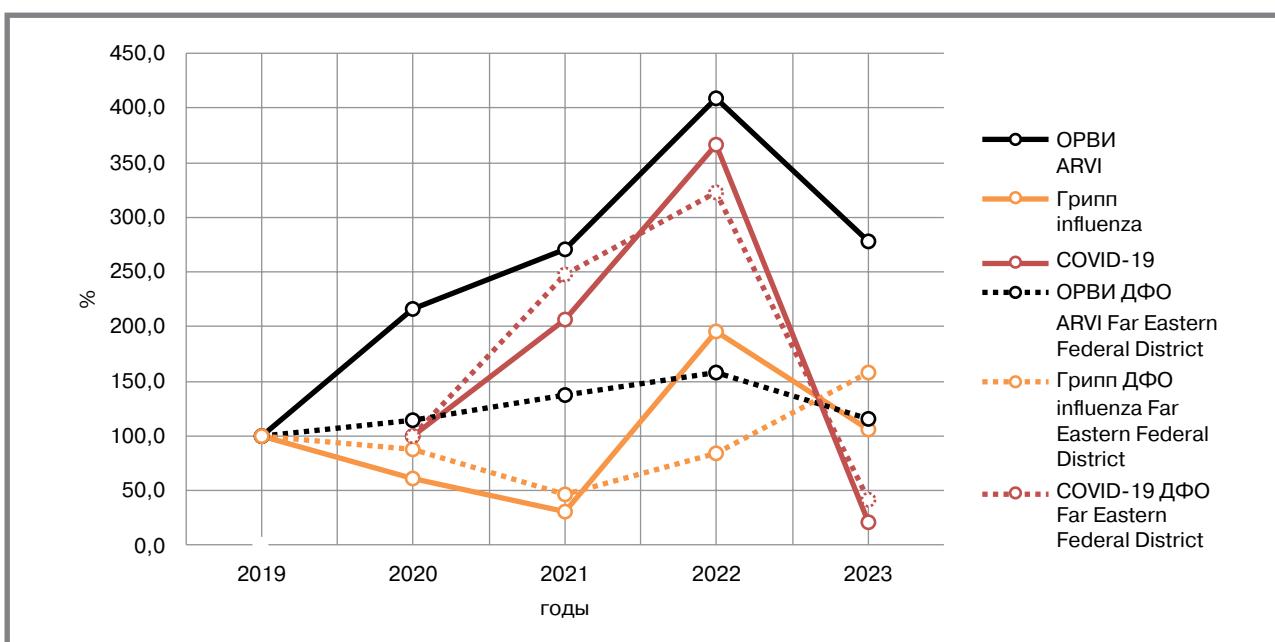


Рисунок 8. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Республике Бурятия, отраженная в показателях наглядности (%), в Республике Бурятия в сравнении с ДФО в целом

Figure 8. Dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections in the Republic of Buryatia, reflected in indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole



Таким образом, судя по конфигурации кривых, отражающих динамику заболеваемости на территориях разных субъектов, входящих в ДФО, эпидемический процесс гриппа, ОРВИ и COVID-19 развивался практически одинаково, что соответствует концепции Н. И. Брико с соавт. [34] об универсальности проявлений ЭП при разных инфекциях на разных территориях. Как мы полагаем, выявленные различия в заболеваемости, характеризуемые кри-

выми на отдельных территориях, во-первых, могли быть обусловлены качеством диагностики анализируемых заболеваний, клинические проявления которых весьма похожи. Кроме того, на территориях с небольшим населением и низкой его плотностью более вероятно проявление влияния на ЭП случайных или локально действующих факторов, которые, возможно, и оказались на характере кривых, отражающих развитие ЭП (статистические причины).

Рисунок 9. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Камчатском крае, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом

Figure 9. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections in the Kamchatka Territory, reflected in indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole

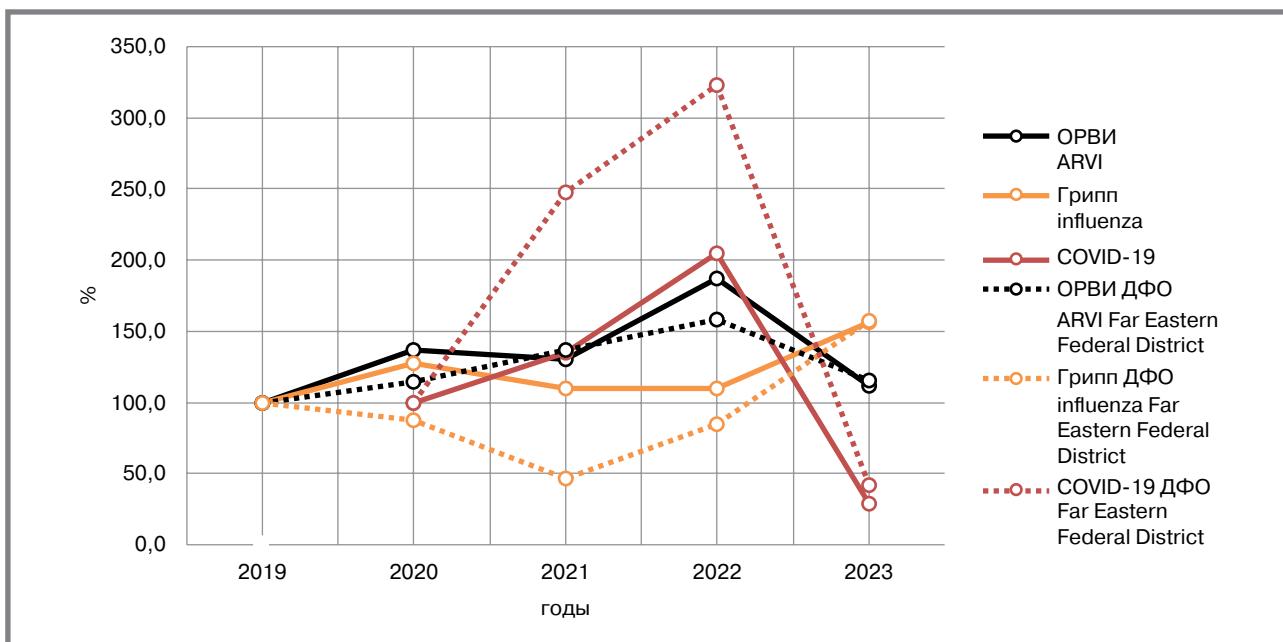
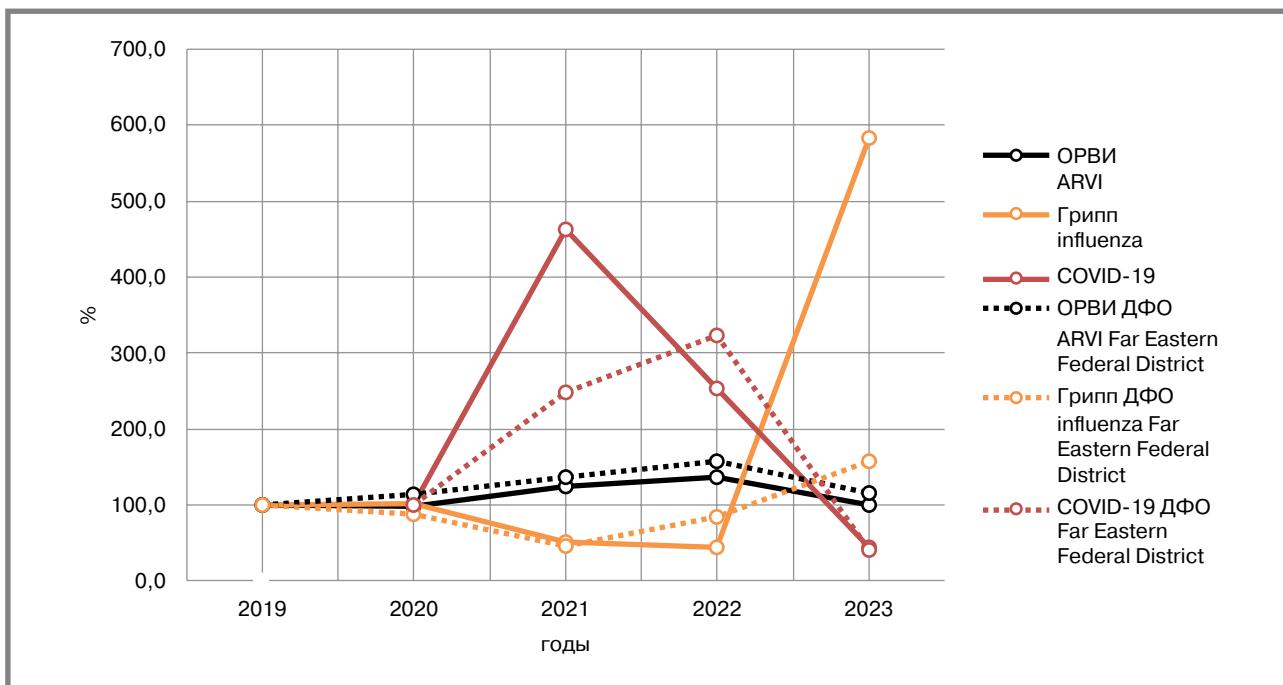


Рисунок 10. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Амурской области, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом

Figure 10. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and ARVI in the Amur region, reflected in the indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole



Обсуждение

Эпидемиологическая оценка тенденций в динамике заболеваемости ОРВИ, гриппом и COVID-19 в ДФО в 2019–2023 гг. не выявила кардинальных ее особенностей как на большинстве административных территорий, входящих в ДФО, так и в регионе ДФО и РФ в целом. Это свидетельствует о преимущественном влиянии на ЭП гло-

бально действующего фактора. Анализ данных литературы [35,36] свидетельствует о том, что только влияние глобальных факторов на ЭП носит устойчивый характер, определяя тенденцию в многолетней динамике заболеваемости, тогда как факторы региональные могут определять уровень заболеваемости, интенсивность ее подъема и спада в регионе. В настоящее время природа гло-

Рисунок 11. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Сахалинской области, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом

Figure 11. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and acute respiratory viral infections in the Sakhalin region, reflected in the indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole

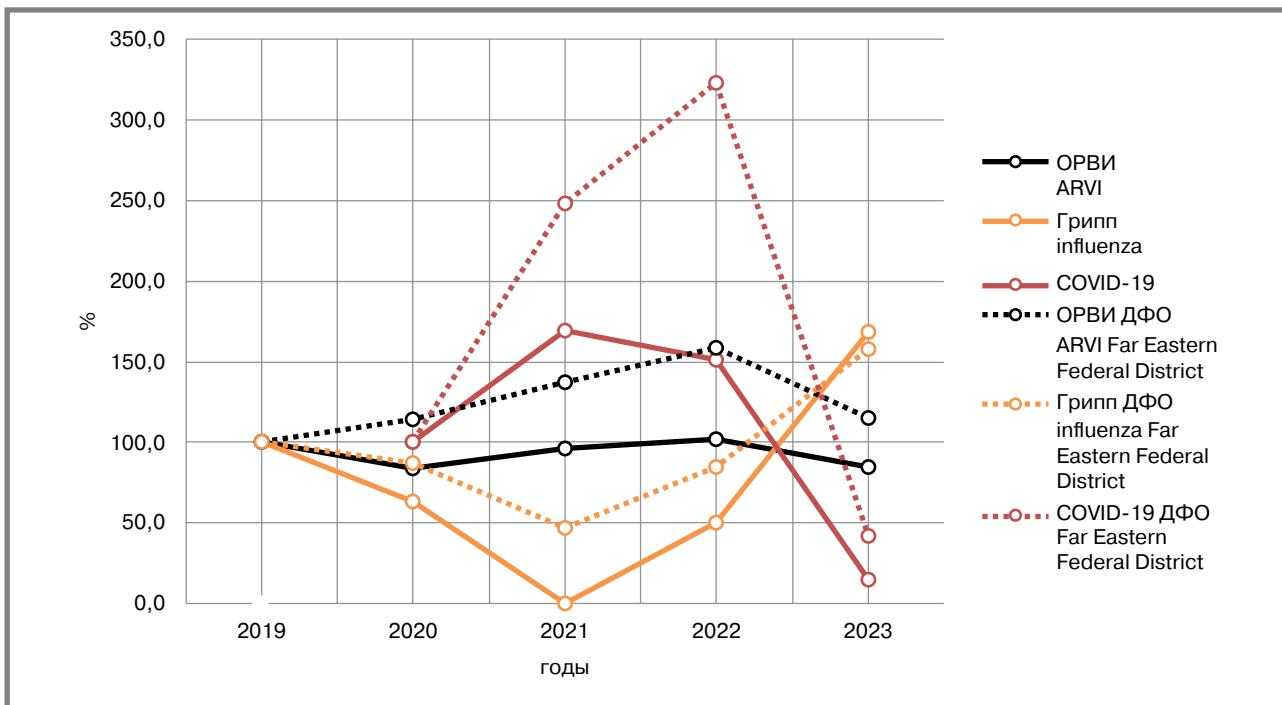
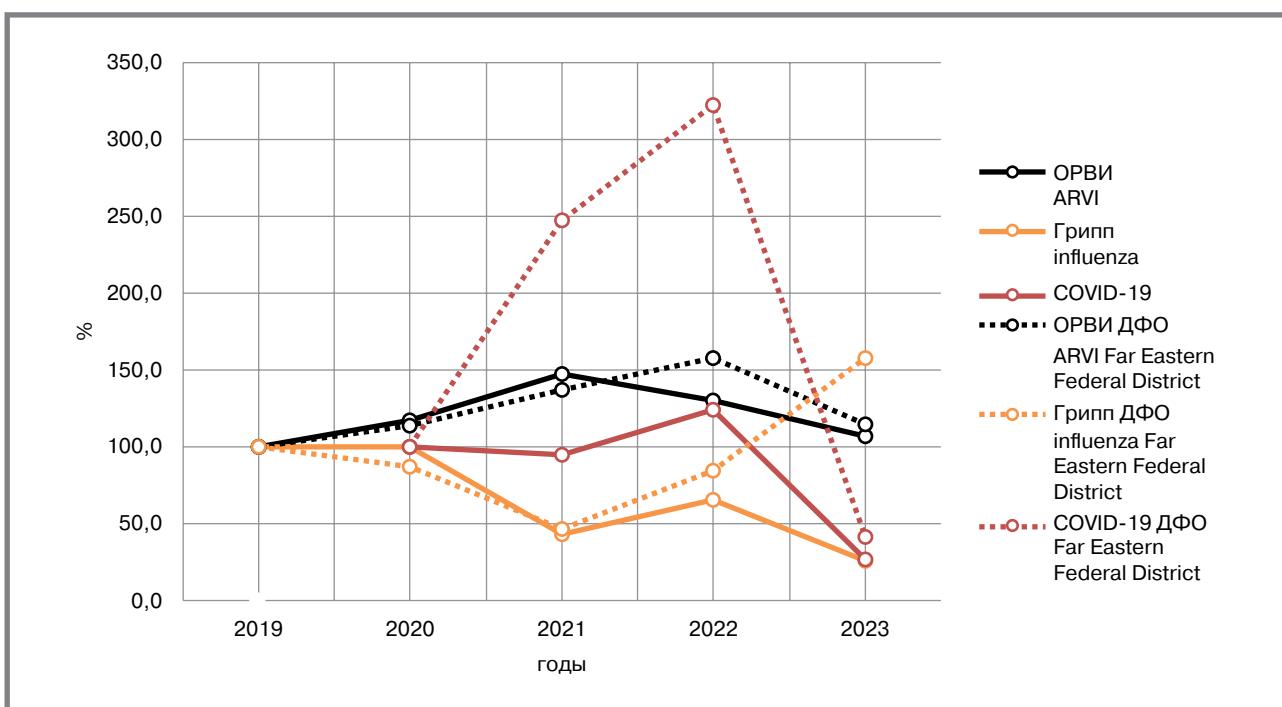


Рисунок 12. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Магаданской области, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом

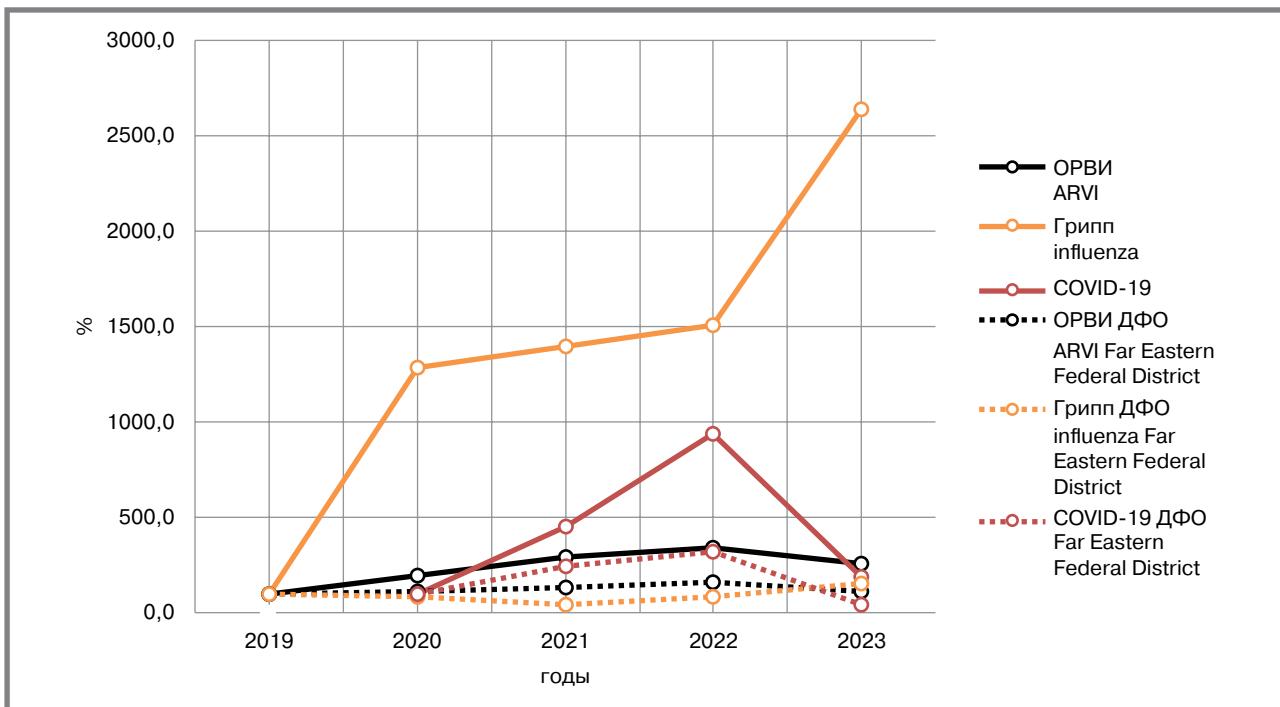
Figure 12. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and ARVI in the Magadan region, reflected in the indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole



бального фактора пока остается предметом дискуссий. Тем не менее применительно к COVID-19 многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов доказано, что именно распространение того или иного геноварианта вируса,

наблюдаемое в ходе развития пандемии, и явилось основным триггером, определившим тенденции развития ЭП и его проявления. Эволюция вируса SARS-CoV-2 и процесс формирования новых вариантов, как известно, носит глобальный и слож-

Рисунок 13. Динамика заболеваемости COVID-19, гриппом и ОРВИ в Чукотском автономном округе, отраженная в показателях наглядности (%), в сравнении с ДФО в целом
Figure 13. The dynamics of the incidence of COVID-19, influenza and ARVI in the Chukotka Autonomous Okrug, reflected in the indicators of visibility (%), in comparison with the Far Eastern Federal District as a whole



ный мультифакторный характер. В ходе пандемии на всех территориях себя проявляли одни и те же возникавшие в результате мутаций геноварианты SARS-CoV-2 [37–40]. В соответствии с концепцией Б. Л. Черкасского о многоуровневом характере ЭП [41], процессы, протекающие на суборганизменном уровне, отражаются на уровне популяционном [4].

Как показывают результаты экспериментальных исследований *in vitro*, преимущество репликации при сочетанных вирус-вирусных инфекциях, как правило, имеет вирус, первый занявший клетку. При одновременном заражении может поддаваться репликация обоих вирусов [42]. Вместе с тем, по данным Kieran D. et al. [43], риновирусы в культуре клеток, будучи внесенными туда как до, так и после вируса SARS-CoV-2, активно ингибируют репликацию последнего. Вероятно, поэтому динамика заболеваемости ОРВИ в период пандемии была более стабильной, нежели гриппом, поскольку риновирусы и риносинцитиальные вирусы могут занимать большую нишу (до 60%) в структуре ОРВИ [9].

Следует заметить, что заболеваемость гриппом на большинстве анализируемых территорий начала снижаться уже в 2019 г., продолжив свое снижение до минимального уровня в 2021 г. с последующим подъемом до первоначальных значений. В то же время динамика COVID-19 практически находилась в противофазе динамике заболеваемости гриппом. В этой связи весьма значимыми, применительно к развитию пандемии COVID-19, нам представляются экспериментальные исследования китайских ученых, показавших, что предваритель-

ное инфицирование вирусами гриппа А значительно повышало инфекционную способность SARS-CoV-2, усиливая проникновение вируса в клетки, увеличивая вирусную нагрузку и способствуя более тяжелому повреждению легких у инфицированных мышей [44]. Поэтому снижение циркуляции вируса гриппа с эволюционных позиций вполне объяснимо, ибо одновременная циркуляция среди населения высоковирулентных штаммов SARS-CoV-2 и вируса гриппа способна оказать еще более неблагоприятное влияние на жизнедеятельность населения, нежели при моноциркуляции SARS-CoV-2. Это явление отражает реализацию конкурентных взаимодействий между возбудителями, что, в свою очередь, свидетельствует об эволюционной мудрости природы, в определенной мере предохраняющей от сочетанных форм инфекций [1] в период циркуляции наиболее вирулентных вариантов SARS-CoV-2.

Не умаляя значения проводимых в этот период противоэпидемических мероприятий, которые, по мнению ряда авторов, в силу разных обстоятельств, могли повлиять на заболеваемость не только COVID-19, но и других инфекций [16,17], тем не менее, мы считаем необходимым отметить, что противоэпидемические мероприятия в основном относятся к факторам регионально действующим и, соответственно, могут влиять на уровень заболеваемости, интенсивность ее подъема и спада в регионе, но не на тенденции ЭП в многолетней динамике [38]. К тому же заметим, что паразитарные системы отдельных инфекций существуют не изолированно, а являются од-

ной из составляющих биогеоценоза в целом [45]. По мнению И. И. Шмальгаузена [46], крупного отечественного ученого-биолога XX века, «...именно биогеоценоз выступает по отношению ко всем составляющим его популяциям видов как управляющее устройство» (глобальный фактор). Поэтому, как показывают наши исследования, можно полагать, что изменения в одной паразитарной системе могут оказаться и на паразитарных системах других инфекций, связанных между собой интеграционно-конкурентными взаимоотношениями [45]. Поэтому тенденции в динамике заболеваемости отдельных нозоформ, трансформация структуры инфекционной патологии в разные временные периоды и другие проявления эпидемического процесса, как мы

полагаем, обусловлены процессами саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе.

Заключение

Тенденции в динамике заболеваемости COVID-19, гриппом и другими ОРВИ на большинстве административных территорий ДФО в 2019–2023 гг., а также в регионе ДФО и РФ в целом, не имеют кардинальных особенностей, что свидетельствует о преимущественном влиянии на ЭП рассмотренных инфекций глобально действующего фактора.

Обоснована гипотеза, в соответствии с которой реализация глобального фактора является следствием процессов самонастройки биогеоценоза.

Литература

- Надарая Г. П. Проблема одновременного распространения различных инфекций (интеграционная эпидемиология). Тбилиси: Сабгота Сакартавелла, 1980.
- Comolli L.R. Intra- and inter-species interactions in microbial communities. *Front. Microbiol.* 2014;5:629. doi:10.3389/fmicb.2014.00629
- Almand E.A., Moore M.D., Jaykus L.-A. Virus-bacteria interactions: an emerging topic in human infection. *Viruses*. 2017;9(3):58. doi:10.3390/v9030058
- Giaouris E., Heir E., Desvaux M., et al. Intra- and inter-species interactions within biofilms of important foodborne bacterial pathogens. *Front. Microbiol.* 2015;6:841. doi:10.3389/fmicb.2015.00841
- Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Бургасова О. А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 3. С. 421 – 445. DOI: 10.15789/2220-7619-CES-1473
- Кеашнина И. А. Влияние пандемии COVID-19 на мировую экономику и потоки прямых иностранных инвестиций. *Вестник Института экономики Российской академии наук*. 2020. № 4. С. 166 – 175. DOI: 10.24411/2073-6487-2020-10049
- Кочетков В. В. Влияние пандемии COVID-19 на глобальную политику. *Век глобализации*. 2022. № 4. С. 73–84. DOI: 10.30884/vglob/2022.04.05
- Беляков Н. А., Боец Е. В., Симакина О. Е. и др. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России . ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022. Т. 14, №1. С. 7-24.
- Киселева И. В., Ксенонтафов А. Д., Рино- и РС-вирусы в пандемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, №4. С. 624–638.
- Belser J.A. Assessment of SARS-CoV-2 replication in the context of other respiratory viruses. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 7, pp. 651–652. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30227-7
- Bengoechea J.A., Bamford C.G.G. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol. Med.*, 2020, vol. 12, no. 7: e12560. doi: 10.15252/emmm.202012560
- Любимова А. В., Самосова Н. В., Кицбабашвили Р. В. Особенности эпидемического процесса сальмонеллезной инфекции в период пандемии COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023. Т. 22, №2. С. 95–102.
- Львов Д. К., Бурцева Е. И., Мукашева Е. А. и др. Активность вирусов гриппа в сезон 2017–2018 гг. в России и странах Северного полушария: конфликт по В-вирусному компоненту вакцин. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019. Т. 18, №3. С. 13–21. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-13-21
- Щелканов М. Ю., Попова А. Ю., Дедков В. Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (*Nidovirales: Coronaviridae*). *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, №2. С. 221–246. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412
- Птиченич Н. Ю., Попов А. Ф., Бурцева Е. И. и др. Грипп в эпоху пандемии COVID-19. Руководство для врачей. Москва, 2023.
- Гарина А. А., Заплатников А. Л., Бурцева Е. И. и др. Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021. № 17. С. 111–120.
- Лаврик Е. П., Кравченко А. Г., Трухина Г. М. и др. Влияние противоэпидемических (карантинных) мероприятий в условиях пандемии COVID-19 на снижение и распространение инфекций с аэрогенным механизмом передачи (на примере ветряной оспы). *Здоровье населения и среда обитания*. 2021. Том 29, №8. С. 55–62.
- Соминина А. А., Даниленко Д. М., Столяров К. А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021. Т. 20, № 4. С. 28–39.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения по Амурской области в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Благовещенск. Управление Роспотребнадзора по Амурской области; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Еврейской автономной области в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Биробиджан. Управление Роспотребнадзора по Еврейской автономной области; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Забайкальском крае в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Чита. Управление Роспотребнадзора по Забайкальскому краю; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Камчатского края в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Петропавловск-Камчатский. Управление Роспотребнадзора Камчатского края; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Магаданской области в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Магадан. Управление Роспотребнадзора по Магаданской области; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Владивосток. Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Бурятия в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Улан-Удэ. Управление Роспотребнадзора по Республике Бурятия; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Якутск. Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия); 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Сахалинской области в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Южно-Сахалинск. Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Хабаровском крае в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Хабаровск. Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Чукотском автономном округе в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Анадырь. Управление Роспотребнадзора по Чукотскому автономному округу; 2020–2023.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019–2023 годах: Государственный доклад. Москва. Роспотребнадзор; 2020–2023.
- Коллаков С. Л. Методология изучения эпидемического процесса статистическими и аналитическими методами. Владивосток. Медицина ДВ, 2023. – 308 с.
- Поздеева Е. С., Яковлев А. А. Интеграционный подход в эпидемиологической диагностике гепатитов В и С на модели Приморского края. Saarbrücken.2012
- Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учебное пособие для практических занятий. В.З. Кучеренко, ред. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004. – 192 с.
- Брико Н. И., Миндлина А. Я., Полибян Р. В. Универсальность изменений в проявлениях эпидемического процесса антропонозных инфекций за последние десятилетия. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015. №5, С. 12–20.

35. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий. Ленинград: Медицина; 1981.
36. Яковлев А. А. О роли глобальных и региональных факторов в развитии эпидемического процесса антропонозных инфекций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. Т.19, №6. С. 86–99.
37. Акимкин В. Г., Попова А. Ю., Хафизов К. Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022. Т. 99, № 44. С. 81–96.
38. Попова А. Ю., Щелканов М. Ю., Крылова Н. В. и др. Генотипический портрет SARS-CoV-2 на территории Приморского края в период пандемии COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024. Т.101, №1. С. 19–35.
39. Фельдблум И. В., Девятков М. Ю., Репин Т. М. и др. Изменчивость вируса SARS-CoV-2 и восприимчивость населения в динамике развития эпидемического процесса. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023. Т.22, №5. С. 4–11.
40. Карпова К. С., Пелих М. Ю., Поповцева Н. М. и др. Коронавирусная инфекция, вызванная вариантом «омикрон» и его дочерними геновариантами в России (2022–2023 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024.Т.23, №2. С. 36–49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-36-49>
41. Черкасский Б. Л. Системный подход в эпидемиологии. М.: Медицина; 1988.
42. Яковлев А. А., Раков А. В., Поздеева Е. С. Значение межвидовых и внутривидовых взаимодействий микрорганизмов как суборганизменного уровня в иерархии эпидемического процесса. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020; 25 (3): 118–130. DOI:<https://doi.org/10.17816/EID50013>
43. Kieran D., Golifarb D.M., Haney J. et all. Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication Within the Respiratory Epithelium: Implications for COVID-19 Epidemiology. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(1): 31–8. DOI: [10.1093/infdis/jiab147](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab147)
44. Bai L., Zhao Y., Dong J. et al. Co-infection of influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. *bioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.335893>
45. Яковлев А. А., Поздеева Е. С. О возможных механизмах саорегуляции паразитарных систем в биогеоценозе. Вестник РАМН. 2018.Т.73, №3. С. 184–194.
46. Шмальгаузен И. И. Кибернетические вопросы биологии. Новосибирск. Наука. 1968.

References

- Nadaraya G.P. The problem of simultaneous spread of various infections (integration epidemiology). *Tbilisi: Sabgota Sakartavella*, 1980 (In Russ.)
- Comolli L.R. Intra- and inter-species interactions in microbial communities. *Front. Microbiol.* 2014;5:629. doi:[10.3389/fmicb.2014.00629](https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00629)
- Almand E.A., Moore M.D., Jaykus L.-A. Virus-bacteria interactions: an emerging topic in human infection. *Viruses*. 2017;9(3):58. doi: [10.3390/v9030058](https://doi.org/10.3390/v9030058)
- Giaouris E., Heir E., Desvaux M., et al. Intra- and inter-species interactions within biofilms of important foodborne bacterial pathogens. *Front. Microbiol.* 2015;6:841. doi:[10.3389/fmicb.2015.00841](https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00841)
- Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., et al. COVID-19: etiology, clinic, treatment. *Infection and immunity*. 2020. Vol. 10, No. 3. pp. 421 – 445. DOI: [10.15789/2220-7619-CEC-1473](https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473) (In Russ.)
- Kvashnina I.A. The impact of the COVID-19 pandemic on the world economy and foreign direct investment flows. *Bulletin of the Institute of Economics of the Russian Academy of Sciences*. 2020. No. 4. pp. 166–175. DOI: [10.24411/2073-6487-2020-10049](https://doi.org/10.24411/2073-6487-2020-10049) (In Russ.)
- Kochetkov V.V. The impact of the COVID-19 pandemic on global politics. *The age of globalization*. 2022. No. 4. pp. 73 – 84. DOI: [10.30884/vglob/2022.04.05](https://doi.org/10.30884/vglob/2022.04.05) (In Russ.)
- Belyakov N. A., Boeva E. V., Simakina O. E., et al. The COVID-19 pandemic and its impact on the course of other infections in Northwestern Russia. HIV infection and immuno-suppression. 2022. Vol. 14, No. 1. pp. 7–24. (In Russ.)
- Kiseleva I. V., Ksenofontov A.D. Rhino and RS viruses in the covid-19 pandemic. *Infection and immunity*. 2022. Vol. 12, No. 4. pp. 624 – 638. (In Russ.)
- Belser J.A. Assessment of SARS-CoV-2 replication in the context of other respiratory viruses. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 7, pp. 651 – 652. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30227-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30227-7)
- Bengoechea J.A., Bamford C.G.G. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol. Med.*, 2020, vol. 12, no. 7: e12560. doi: [10.15252/emmm.202012560](https://doi.org/10.15252/emmm.202012560)
- Lyubimova A.V., Satosova N.V., Kitsbabashvili R.V. Features of the epidemic process of salmonella infection during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023. Vol.22, No.2. pp. 95–102 (In Russ.)
- Lvov D.K., Burtseva E.I., Mukasheva E.A., et al. The activity of influenza viruses in the 2017–2018 season in Russia and the countries of the Northern Hemisphere: the conflict over the B-virus component of vaccines *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019. Vol. 18, No. 3. pp. 13 – 21. DOI: [10.31631/2073-3046-2019-18-3-13-21](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-13-21) (In Russ.)
- Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., et al. The history of the study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infection and immunity*. 2020. Vol. 10, No. 2. pp. 221 – 246. DOI: [10.15789/2220-7619-HOI-1412](https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412) (In Russ.)
- Pshenichnaya N.Yu., Popov A.F., Burtseva E.I., et al. Influenza in the era of the COVID-19 pandemic. A guide for doctors. Moscow, 2023. (In Russ.)
- Girina A. A., Zaplatnikov A. L., Burtseva E. I., et al. Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the covid-19 pandemic. Medical advice. 2021. No. 17. pp. 111 – 120 (In Russ.)
- Lavrik E.P., Kravchenko A.G., Trukhina G.M., et al. The impact of anti-epidemic (quarantine) measures in the context of the pandemic with VID19 on the reduction and spread of infections with an aerogenetic transmission mechanism (on the example of chickenpox). *Public health and habitat*. 2021. Vol. 29, No.8. pp. 55–62 (In Russ.)
- Sominina A. A., Danilenko D. M., Stolyarov K. A., et al. Interference of SARS-CoV-2 with other pathogens of respiratory viral infections during the pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021. Vol. 20, No. 4. pp. 28–39 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya po Amurskoi oblasti v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Blagoveshchensk. Upravlenie Rospotrebnadzora po Amurskoi oblasti* 2020–2023 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Evrejskoj avtonomnoj oblasti v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad Birobidzhan. Upravlenie Rospotrebnadzora po Evrejskoj avtonomnoj oblasti* 2019–2023 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Zabajkal'skom krae v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Chita. Upravlenie Rospotrebnadzora po Zabajkal'skomu krayu*. 2020–2023 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya po Kamchatskomu krayu v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Petropavlovsk-Kamchatskij. Upravlenie Rospotrebnadzora po Kamchatskomu krayu*. 2020–2023 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Magadanskoj oblasti v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Magadan. Upravlenie Rospotrebnadzora v Magadanskoj oblasti*. 2020–2023 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Primorskem krae v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Vladivostok. Upravlenie Rospotrebnadzora po Primorskemu krayu*. 2020–2023. (In Russ.)
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Respublike Buryatiya v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Ulan-Ude. Upravlenie Rospotrebnadzora po Respublike Buryatiya*. 2020–2023. (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Respublike Buryatiya v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad . Yakutsk/ Upravlenie Rospotrebnadzora po Respublike Saha*. 2020–2023. (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sahalinskij oblasti v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Yuzhno-Sahalinsk. Upravlenie Rospotrebnadzora po Sahalinskij oblasti*. 2020–2023 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Habarovskom krae v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Habarovsk. Upravlenie Rospotrebnadzora po Habarovskomu krayu*. 2020–2023 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Chukotskom avtonomnom okruge v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Anadyr. Upravlenie Rospotrebnadzora po Chukotskomu avtonomnomu okrugu*. 2020–2023 (In Russ.).
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiskoj Federacii v 2019–2023 godah. *Gosudarstvennyj doklad. Moskva. Rospotrebnadzor*. 2020–2023 (In Russ.).
- Kolpakov S.L. Methodology of studying the epidemic process by statistical and analytical methods. *Vladivostok: Medicine DV*, 2023 (In Russ.).
- Posdejeva E.S., Yakovlev A.A. Integrationsansatz bei der epidemiologischen Diagnose von ViS-Hepatitis auf dem Modell der Region Primorje. Saarbrücken, 2012 (In Russ.).
- Application of statistical analysis methods for the study of public health and public health: A textbook for practical training. Ed.: V.Z. Kucherenko – M.: GEOTAR-MED. 2004 (In Russ.).
- Briko N.I., Mindlina A.Ya., Polybin R.V. Universality of changes in the manifestations of the epidemic process of anthropozotic infections in recent decades. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2015. №5, 12–20. (In Russ.)
- Belyakov V.D., Degtyarev A.A., Ivannikov Yu.G. Quality and effectiveness of antiepidemic measures. Leningrad : Meditsina; 1981 (In Russ.).
- Yakovlev A.A. On the role of global and regional factors in the development of the epidemic process of anthroponotic infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020. Vol. 19, No. 6. pp. 86–99 (In Russ.).
- Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F., et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of circulation of SARS-CoV-2 virus genovariants. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2022. Vol. 99, No. 4. pp. 81–96 (In Russ.).
- Popova A.Yu., Shchelkanov M.Yu., Krylova N.V., et al. Genotypic portrait of SARS-CoV-2 on the territory of Primorsky Krai during the COVID-19 pandemic. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024. Vol. 101, No. 1. pp. 19–35 (In Russ.).
- Feldblum I. V., Devyatkov M.Yu., Repin T.M., et al. The variability of the SARS-CoV-2 virus and the susceptibility of the population in the dynamics of the epidemic process. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023. Vol. 22, No. 5. pp. 4–11 (In Russ.).

40. Karpova L. S., Pelikh M. Yu., Popovtseva N. M., et al. *Coronavirus infection caused by the omicron variant and its daughter genovariants in Russia (2022-2023)*. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2024. vol.23, No.2. pp. 36–49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-36-49> (In Russ.).
41. Cherkassky B.L. *A systematic approach in epidemiology*. - M.: Medicine; 1988 (In Russ.).
42. Yakovlev A.A., Rakov A.V., Pozdeeva E.S. *The importance of interspecific and intraspecific interactions of microorganisms as a suborganizational level in the hierarchy of the epidemic process. Epidemiology and infectious diseases*. 2020. Vol.25, No.3. From 118–130 (In Russ.).
43. Kieran D., Golifarb D.M., Haney J, et all. *Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication Within the Respiratory Epithelium: Implications for COVID-19 Epidemiology*. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(1): 31 – 8. DOI: 10.1093/infdis/jiab147
44. Bai L., Zhao Y., Dong J, et al. *Co-infection of influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity*. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/335893
45. Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S. *On possible mechanisms of self-regulation of parasitic systems in biogeocenosis*. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2018.T. 73, No.3. pp. 184 – 194 (In Russ.).
46. Schmalhausen I.I. *Cybernetic issues of biology*. Novosibirsk. Science. 1968. (In Russ.).

Об авторах

- **Анатолий Александрович Яковлев** – д. м. н., профессор, зав. лабораторией кишечных инфекций «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток, Россия. +7 (908) 970-93-37, Yakovlev-epid@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7008-3804>.
- **Алексей Владимирович Шафигулин** – студент 6-го курса Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток, Россия. +7 (914) 328-29-49, lekha-shafigullin@mail.ru.
- **Александр Федорович Попов** – д. м. н, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета; профессор школы медицины Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток, Россия. +7 (914) 704-56-20, doctor.popov@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5166-5569>.
- **Михаил Юрьевич Щелканов** – д. б. н, директор «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора; зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии с Международным научно-образовательным Центром биологической безопасности Роспотребнадзора. г. Владивосток, Россия. +7 (903) 268-90-98, adorob@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-762>.

Поступила: 22.08.2024. Принята к печати: 15.12.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anatoly A. Yakovlev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head laboratory of Intestinal Infections «G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology» Rospotrebnadzor; Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of the Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia. +7 (908) 970-93-37, Yakovlev-epid@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7008-3804>.
- **Alexey V. Shafigulin** – 6th year student of the Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia. +7 (914) 328-29-49, lekha-shafigullin@mail.ru.
- **Alexander F. Popov** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of the Pacific State Medical University; Professor at the School of Medicine of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia. +7 (914) 704-56-20, doctor.popov@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5166-5569>.
- **Mikhail Yu. Shchelkanov** – Dr. Sci. (Biol.), Director of the G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology Rospotrebnadzor; Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Parasitology with the International Scientific and Educational Center for Biological Safety of Rospotrebnadzor . Vladivostok, Russia. +7 (903) 268-90-98, adorob@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-762>.

Received: 22.08.2024. Accepted: 15.12.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Оценка популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита в Свердловской области

В. А. Мищенко¹, И. П. Быков¹, Н. Г. Попкова², А. М. Орлов², И. В. Вялых*¹

¹ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

²ГАУЗ Свердловской области «Областная станция переливания крови», г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Изучение популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита на эндемичных территориях способствует выявлению циркуляции вируса, дает возможность оценить динамику активности природных очагов и определить ареал возбудителя инфекции. **Цель работы** – анализ популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита на территории Свердловской области. **Материалы и методы.** В течение 2019–2021 гг. исследовали на наличие специфических антител класса IgG к вирусу клещевого энцефалита методом ИФА плазму крови, собранной от взрослого трудоспособного населения (доноров крови) 5 муниципальных образований Свердловской области, расположенных в различных ландшафтно-географических зонах. Защитным считали титр антител 1:800 и выше. **Результаты и обсуждение.** Количество лиц с наличием защитного титра антител в группах из различных муниципальных образований варьировало от 42,0 до 68,1%. Среди лиц, получивших ревакцинацию в последние 3 года, защитные титры IgG к ВКЭ определялись у 79,8%, при сроке после вакцинации с 3 до 6 лет – у 61,3%, по прошествии более 6 лет после вакцинации – 47,5%. Весной специфические антитела в защитном титре выявлены у 58,6% обследованных, осенью – у 55,1%. Подтверждено возрастозависимое снижение уровня гуморального иммунитета к ВКЭ. **Заключение.** Определяющим фактором, формирующим иммунную структуру населения в отношении клещевого энцефалита, является вакцинация, также существенную роль в становлении популяционного иммунитета необходимо отвести естественному проэпидемичанию населения на эндемичных территориях, а также возрастным особенностям. В условиях массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита на эндемичных территориях рациональным является увеличение интервала между ревакцинациями с использованием персонифицированного подхода с предварительным определением уровня специфических IgG в сыворотке крови.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, вирус клещевого энцефалита, популяционный иммунитет, ИФА, антитела, доноры, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Мищенко В. А., Быков И. П., Попкова Н. Г. и др. Оценка популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита в Свердловской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):31-41. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-31-41>

Analysis of Population Immunity to Tick-Borne Encephalitis Virus in the Sverdlovsk Region

VA Mishchenko¹, IP Bykov¹, NG Popkova², AM Orlov², IV Vyalykh**

¹Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Ekaterinburg, Russia

²State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Regional Blood Transfusion Station», Ekaterinburg, Russia

Abstract

Relevance. The study of population immunity to the tick-borne encephalitis virus in endemic areas helps to identify the circulation of the virus, makes it possible to assess the dynamics of the activity of natural foci and determine the area of distribution of the virus.

The aim of this work was to analyze the level of population immunity to the tick-borne encephalitis virus in the Sverdlovsk region.

Materials & Methods. Blood plasma from the adult working population (blood donors) was examined for the presence of specific IgG antibodies to the tick-borne encephalitis virus by ELISA during 2019–2021 in five municipalities of the Sverdlovsk region, located in different landscape and geographical zones. An antibody titer of 1:800 or higher was considered protective. A statistical analysis of the obtained data was carried out. **Results.** The number of individuals with a protective antibody titer in groups from various

* Для переписки: Вялых Иван Владимирович, к. в. н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620030, Россия, г. Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23. +7 (343) 261-99-47 (доб. 105), +7 (912) 240-35-87, vyalykh_iv@niivirom.ru. ©Мищенко В. А. и др.

** For correspondence: Vyalykh Ivan V., Cand. Sci. (Vet.), Leading Researcher the Laboratory of Vector-Borne Viral Infections and Tick-Borne Encephalitis, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 23, Letnyaya str., Ekaterinburg, 620030, Russia. +7 (343) 261-99-47 (add. 105), +7 (912) 240-35-87, vyalykh_iv@niivirom.ru. ©Mishchenko VA, et al.

municipalities varied from 42.0 to 68.1%. Among persons who received revaccination over the past 3 years, IgG titers to TBEV of 1:800 and higher were determined in 79.8% of cases, when the vaccination period was from 3 to 6 years - in 61.3% of cases, and when the period from the last vaccination was more than 6 years – 47.5%. In the spring, specific antibodies in a protective titer were detected in 58.6% of those examined, in the fall they were detected in 55.1%. The data obtained confirm an age-dependent decrease in the level of humoral immunity to TBEV. **Conclusions.** The determining factor shaping the immune structure of the population in relation to tick-borne viral encephalitis is vaccination, and a significant role in the formation of population immunity must be given to the natural pro-epidemic of the population in endemic areas, as well as age characteristics. In conditions of mass immunization of the population against tick-borne encephalitis in endemic areas, it is rational to increase the interval between revaccinations using a personalized approach with preliminary determination of the level of specific IgG in the blood serum.

Keywords: tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, population immunity, ELISA, antibodies, donors, vaccination
No conflict of interest to declare.

For citation: Mishchenko VA, Bykov IP, Popkova NG, et al. Analysis of Population Immunity to Tick-Borne Encephalitis Virus in the Sverdlovsk Region. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):31-41 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-31-41>

Введение

Вызываемая вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ) инфекция была и остается серьезной проблемой здравоохранения многих стран мира. Ареал распространения ВКЭ простирается от Северной и Восточной Азии через Россию до Северной и Центральной Европы. Основным способом профилактики клещевого энцефалита (КЭ) является вакцинация населения эндемичных районов. В настоящее время в России широко используют вакцины на основе вакцинных штаммов дальневосточного подтипа Софьин и 205 производства Института полимиелита им. Чумакова (Москва) и АО НПО «Микроген» (г. Томск).

В государствах, в которых проводится иммунизация населения с использованием вакцинных препаратов против ВКЭ, формируется иммунная прослойка населения, также иммунная защита к ВКЭ формируется и естественным образом при контакте с возбудителем. О естественной иммунизации населения, проживающего вблизи природных очагов и подвергающегося неоднократным укусам клещей либо алиментарному заражению при употреблении сырого молока коз и коров, может свидетельствовать обнаружение специфических антител к ВКЭ. Предполагается, что легкие и субклинические формы КЭ часто остаются не диагностированными в связи с отсутствием явных клинических признаков [1]. Считается, что около двух третей случаев КЭ могут протекать бессимптомно [2–4]. Кроме того, есть мнение, что у части невакцинированных лиц (3,1%) происходит неучтенный контакт с зараженным клещом [5–8].

В последние десятилетия в ряде стран предприняты серьезные меры по массовой вакцинации населения. Несомненным лидером является Австрия, одна из стран, в которой впервые на государственном уровне была принята программа по массовой вакцинации против ВКЭ [9–11]. Охват вакцинацией с 6% в 1986 г. достиг 86% к 2001 г., достигая в отдельных высокояндемичных районах Австрии 95%. К 2000–2011 гг. общая эпидемиологическая эффективность составила 96–99% для регулярно

вакцинируемых лиц и 91–92% при нерегулярной схеме вакцинации [10,12].

Так же, как и в Австрии, высокая эффективность вакцинопрофилактики показана при выполнении ряда региональных программ в России [13,14]. Особо следует отметить опыт массовой вакцинации в Свердловской области, где в 1995 г. впервые в России была разработана и внедрена в практику областная программа мероприятий по профилактике КЭ, ведущим направлением которой стала вакцинопрофилактика. С 1990 по 1996 гг. проводилась иммунизация декретированных контингентов. Селективная иммунизация профессиональных групп риска не могла повлиять на уровень заболеваемости КЭ в связи с тем, что охват прививками составлял лишь 35% населения. В результате проведения в 1996–2000 гг. массовой иммунизации населения КЭ к 2000 г. охват прививками населения области превысил 50%, что привело к снижению заболеваемости КЭ. С 2007 г. для оценки уровня популяционного иммунитета населения области в отдельных возрастных группах, а также контроля соблюдения схемы иммунизации в практику была внедрена тактика плановой иммунизации населения против КЭ. В рамках реализации Регионального календаря профилактических прививок Свердловской области и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (календарь школьника) была введена плановая вакцинация детей с семилетнего возраста, а с 2009 г. внедрена программа плановой иммунизации детей с 15-месячного возраста, в сочетании с «догоняющей» иммунизацией остальных групп населения.

В результате проведенных мероприятий с 2000 г. отмечается тенденция к снижению заболеваемости. Охват населения области прививками против КЭ в 2022 г. достиг 87,9% при 100% охвате в профессиональных группах риска. Однако за последнее десятилетие на фоне ежегодного увеличения доли привитого населения отмечается существенное замедление темпов снижения заболеваемости. На 80% административных

территорий области продолжают регистрироваться случаи КЭ. В 2018 г. показатель заболеваемости КЭ составил 2,35%^{оооо}, в 2019 г. – 2,39%^{оооо}, в 2020 г. – 1,03%^{оооо} (нельзя рассматривать в качестве показательного в связи с мероприятиями против COVID-19), в 2021 г. – 2,36%^{оооо}, в 2022 г. – 4,50%^{оооо}, при этом заболеваемость обычно превышает общероссийскую.

Таким образом, на формирование специфического иммунитета в популяции оказывают влияние естественное инфицирование и вакцинопрофилактика, которые могут действовать одновременно. Изучение популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита на эндемичных территориях способствует выявлению циркуляции вируса, дает возможность оценить динамику активности природных очагов и контролировать ареал возбудителя инфекции.

Цель – анализ популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита на территории Свердловской области.

Материалы и методы

Исследования по изучению состояния популяционного иммунитета населения Свердловской области с различным иммунным статусом, в том числе привитого отечественными вакцинами, проведены в течение 2019–2021 гг. В исследование включали взрослое трудоспособное население 5 городских округов (муниципальных образований) Свердловской области, расположенных в различных ландшафтно-географических зонах. Образцы плазмы крови привитых лиц предоставлены ГАУЗ СО «Областная станция переливания крови» и его филиалами в г. Екатеринбург, г. Каменск-Уральский, г. Нижний Тагил, г. Первоуральск и г. Краснотурьинск. От участвующих в исследовании лиц получено добровольное информированное согласие. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора. Кровь от участников исследования была получена в 2019–2021 гг. в периоды до (март–апрель) и после (октябрь–ноябрь) эпидемического сезона, всего исследовано 2794 сыворотки. Критериями отбора вакцинированных для взятия крови были: возраст не моложе 18 лет на момент обследования, отсутствие заболевания КЭ в прошлом и инфекционных заболеваний в настоящем. Для иммунизации использовали использовали следующие вакцины: вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная ЭнцеВир® (АО НПО «Микроген», РФ), вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная Клещ-Э-Вак®, вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (Федеральный научный центр исследований и разработки имму-

нобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), РФ).

Для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления IgG применяли «Набор реагентов для иммуноферментного выявления и количественного определения иммуноглобулинов класса G к вирусу клещевого энцефалита «ВектовКЭ-IgG» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Защитным считали титр специфических IgG 1:800 и выше. Учет результатов реакции проводили на планшетном анализаторе Stat Fax® 4200 с компьютерным обеспечением.

Статистический анализ

С целью количественной оценки влияния факторов на динамику формирования IgG к ВКЭ рассчитывали шансы обнаружения у доноров антител в защитном титре – 1:800. Шансы – отношение числа доноров с титром IgG 1:800 и выше (N_1) к числу доноров, у которых титр был менее 1:800 (N_0). Это позволяет использовать стандартный аппарат теории обобщенных линейных моделей (GLM) [15] – логит-регрессию:

$$\ln(N_1/N_0) = b_0 + b_i X_i \quad (1)$$

Оценивали эффекты следующих предикторов (X): сезон года («весна», «осень»), городские образования (Екатеринбург, Нижний Тагил, Первоуральск, Каменск-Уральский, Краснотурьинск), интервал после последней вакцинации («1–3 года», «3–6 лет», «более 6 лет», «без вакцинации»), пол, год проведения исследования (2019, 2020, 2021), возраст (интервальная шкала).

Отношения шансов (odds ratio – OR) и шансы (odds) приведены после преобразования: OR (или $odds$) = $\exp(b)$ или OR^{-1} (или $odds^{-1}$) = $1/\exp(b)$, где b – параметры логит-регрессии (логарифмы отношения шансов). Отношения шансов для редких событий (частота < 10%) могут быть непосредственно интерпретированы как отношения рисков.

Для корректной интерпретации моделей, в которых присутствует взаимодействие факторов (interaction), необходимо рассчитать скорректированные логарифмы отношения шансов (скор. $\log OR$), суммируя все логарифмы отношений шансов, участвующих в конкретном взаимодействии:

$$\text{скор. } \log OR = \text{ФакторI} [\text{уровень_X}] + \text{ФакторII} [\text{уровень_Y}] + \text{ФакторI} [\text{уровень_X}] \times \text{ФакторII} [\text{уровень_Y}] \quad (2)$$

Для расчета логарифмических шансов ($\log odds$) необходимо к скор. $\log OR$ прибавить логарифм отношения шансов для базового уровня (b_0). После преобразования указанной величины в шансы (odds), появляется возможность перейти к интуитивно понятной шкале вероятностей, применив формулу:

Таблица 1. Отбор оптимальных (min CAIC) моделей логит-регрессии для описания динамики шансов наличия защитного титра антител (1:800) к ВКЭ

Table 1. Selection of optimal (min CAIC) logit regression models to describe the dynamics of the odds of having a protective antibody titer (1:800) to TBEV

№ мод. Model No	Предикторы/ Predictors	K	CAIC	Δ_{CAIC}	w _i
Титр: $\geq 1:800 (N_i = 1), < 1:800 (N_i = 0)$ к ВКЭ; $\ln(N_i/N_0) = b_0 + \sum b_i X_i + \varepsilon$; логит-регрессия, n = 2794/ Titre: $\geq 1:800 (N_i = 1), < 1:800 (N_i = 0)$ to TBEV; $\ln(N_i/N_0) = b_0 + \sum b_i X_i + \varepsilon$; logit regression, n = 2794					
32	Сезон × Город × Интервал × Пол × Возраст (пятифакторное взаимодействие) Season × City × Interval × Sex × Age (five-way interaction)	160	4405,54	1134,17	~ 0
31	Сезон × Город × Интервал × Пол × Возраст/ Season × City × Interval × Sex × Age	148	4311,30	1039,93	~ 0
...	...				
13	Сезон + Город + Интервал + Пол + Возраст + Сезон×Город + Сезон×Интервал + Город×Интервал + Город×Пол + Сезон×Возраст + Город×Возраст + Интервал×Возраст + Сезон×Интервал×Возраст Season + City + Interval + Sex + Age + Season×City + Season×Interval + City×Interval + City×Sex + Season×Age + City×Age + Interval×Age + Season×Interval×Age	45	3496,89	546,14	–
12	Сезон + Город + Интервал + Пол + Возраст + Сезон×Город + Сезон×Интервал + Город×Интервал + Город×Пол + Сезон×Возраст + Город×Возраст + Интервал×Возраст Season + City + Interval + Sex + Age + Season×City + Season×Interval + City×Interval + City×Sex + Season×Age + City×Age + Interval×Age	42	3476,90	205,52	–
11	Сезон + Город + Интервал + Пол + Возраст + Сезон×Город + Город×Интервал + Город×Пол + Сезон×Возраст + Город×Возраст + Интервал×Возраст Season + City + Interval + Sex + Age + Season×City + City×Interval + City×Sex + Season×Age + City×Age + Interval×Age	39	3452,08	180,70	~ 0
10	Сезон + Город + Интервал + Пол + Возраст + Сезон×Город + Город×Интервал + Город×Пол + Город×Возраст + Интервал×Возраст Season + City + Interval + Sex + Age + Season×City + City×Interval + City×Sex + City×Age + Interval×Age	38	3445,01	173,63	~ 0
9	Сезон + Город + Интервал + Пол + Возраст + Сезон×Город + Город×Пол + Город×Возраст + Интервал×Возраст Season + City + Interval + Sex + Age + Season×City + City×Sex + City×Age + Interval×Age	26	3360,92	89,55	~ 0
8	Сезон + Город + Интервал + Пол + Возраст + Сезон×Город + Город×Возраст + Интервал×Возраст/ Season + City + Interval + Sex + Age + Season×City + City×Age + Interval×Age	22	3336,06	64,69	~ 0
7	Сезон + Город + Интервал + Возраст + Сезон×Город + Город×Возраст + Интервал×Возраст Season + City + Interval + Age + Season×City + City×Age + Interval×Age	21	3329,84	58,47	~ 0
6	Сезон + Город + Интервал + Возраст + Сезон×Город + Город×Возраст Season + City + Interval + Age + Season×City + City×Age	18	3314,77	43,40	~ 0
4	Сезон + Город + Интервал + Возраст + Сезон×Город Season + City + Interval + Age + Season×City	14	3293,32	42,75	~ 0
2**	Сезон + Город + Интервал + Возраст Season + City + Interval + Age	10	3277,59	6,21	0,043
1***	Город + Интервал + Возраст City + Interval + Age	9	3271,38	0,00	0,957
3*	Город + Интервал City + Interval	8	3287,26	15,89	0,0003
5	Интервал Interval	4	3314,13	42,75	~ 0
15	H_0 – нулевая модель [®] H_0 – null-model [®]	1	3644,01	372,64	~ 0

Примечание: CAIC – состоятельный критерий Акаике; Δ_{CAIC} – разность CAIC (относительно «лучшей» модели); w_i – относительное правдоподобие («вес») i-ой модели; K – число параметров; знак «–» – удаление предикторов (факторов и их взаимодействий) из моделей; [®] – только один параметр – b_0 ; b_0 – свободный член (базовый уровень); № мод. – номер (ранг) лучшей модели; ***, **, * – первые три лучшие модели (по CAIC).

Note: CAIC – Consistent Akaike Information Criterion; Δ_{CAIC} – CAIC difference (relative to the «best» model); w_i – relative likelihood («weight») of the i-th model; K – number of parameters; sign “–” – removal of predictors (factors and their interactions) from the models; [®] – only one parameter – b_0 ; b_0 – intercept (base level); Mod. No. – number (rank) of the best model; ***, **, * – first three best models (according to CAIC)

Таблица 2. Оценки параметров двух оптимальных моделей для описания динамики шансов наличия защитного титра антител (1:800) к ВКЭ в Свердловской области

Table 2. Estimates of the parameters of two optimal models for describing the dynamics of the odds of having a protective antibody titer (1:800) to TBEV in the Sverdlovsk region

Группы/ Groups	Предикторы/ Predictors	b некор. (uncor.) LnOR	b скор. (adj.) LnOR	p-значе- ние / p-value	OR	log шансов (odds)	Шансы (odds)	P(X)
Модель № 1 (см. таблицу 1)/ Model No. 1 (see table 1): LR (8) = 444,12; p < 0,001; R² = 0,12								
1–3 года/ 1-3 years	b_0	2,16	1,37	< 0,001	–	1,37	3,95	79,81
Екатеринбург/ Yekaterinburg			0,22			0,22	1,24	55,37
От 3 до 6 лет From 3 to 6 years	Интервал [3–6] Interval [3–6]	– 0,91	– 0,91	< 0,001	< 2,50 ⁻¹ (59,94%)	0,46	1,58	61,30
Более 6 лет More than 6 years	Интервал [6–более] Interval [6–more]	– 1,47	– 1,47	< 0,001	< 4,37 ⁻¹ (77,10%)	– 0,10	0,91	47,51
Без вакцинации/ Without vaccination	Интервал [нет] Interval [none]	– 2,02	– 2,02	< 0,001	< 7,52 ⁻¹ (86,70%)	– 0,64	0,53	34,46
Нижний Тагил Nizhny Tagil	Город [Нижний Тагил] City [Nizhny Tagil]	– 0,54	– 0,54	< 0,001	< 1,71 ⁻¹ (41,61%)	– 0,32	0,72	42,01
Первоуральск/ Pervouralsk	Город [Первоуральск] City [Pervouralsk]	0,05	0,05	0,69	> 1,05 (5,47%)	0,27	1,31	56,69
Каменск-Уральский/ Kamensk-Uralsky	Город [Каменск-Ур.] City [Kamensk-Ur.]	0,54	0,54	< 0,001	> 1,72 (72,33%)	0,76	2,14	68,14
Краснотуринск/ Krasnoturinsk	Город [Краснотур.] City [Krasnotur.]	0,23	0,23	0,10	> 1,25 (25,38%)	0,44	1,56	60,87
Возраст/Age	Возраст/Age	– 0,02	– 0,02	< 0,001	< 1,02 (2,23%)	за 10 лет: < 1,25 (20,23%)		
Модель № 2 (см. таблицу 1)/ Model No. 2 (see table 1): LR (9) = 446,84; p < 0,001; R² = 0,12								
Весна/ Spring	b_0	2,23	0,35	< 0,001	–	0,35	1,41	58,56
1–3 года/1-3 years			1,38			1,38	3,98	79,92
Екатеринбург/ Yekaterinburg			0,22			0,22	1,24	55,39
Осень/ Autumn	Сезон [Осень] Season [Autumn]	– 0,14	– 0,14	0,10	< 1,15 ⁻¹ (13,30%)	0,20	1,23	55,06
От 3 до 6 лет From 3 to 6 years	Интервал [3–6] Interval [3–6]	– 0,93	– 0,93	< 0,001	< 2,52 ⁻¹ (60,37%)	0,46	1,58	61,20
Более 6 лет/ More than 6 years	Интервал [6–более] Interval [6–more]	– 1,47	– 1,47	< 0,001	< 4,37 ⁻¹ (77,12%)	– 0,09	0,91	47,66
Без вакцинации Without vaccination	Интервал [нет] Interval [none]	– 2,03	– 2,03	< 0,001	< 7,59 ⁻¹ (86,83%)	– 0,65	0,52	34,39
Нижний Тагил Nizhny Tagil	Город [Нижний Тагил] City [Nizhny Tagil]	– 0,54	– 0,54	< 0,001	< 1,71-1 (41,67%)	– 0,32	0,72	42,01
Первоуральск Pervouralsk	Город [Первоуральск] City [Pervouralsk]	0,06	0,06	0,45	> 1,06 (6,26%)	0,28	1,32	56,89
Каменск-Уральский Kamensk-Uralsky	Город [Каменск-Ур.] City [Kamensk-Ur.]	0,55	0,55	< 0,001	> 1,72 (72,53%)	0,76	2,14	68,18
Краснотуринск Krasnoturinsk	Город [Краснотур.] City [Krasnotur.]	0,22	0,22	0,11	> 1,25 (24,86%)	0,44	1,55	60,79
Возраст Age	Возраст/Age	– 0,02	– 0,02	< 0,001	< 1,02 (2,23%)	за 10 лет: < 1,25 (20,21%)		

Примечание: b – параметры логит-регрессии (некорректированные логарифмы отношения шансов); b_0 – свободный член: интервал после последней вакцинации (доноры из г. Екатеринбурга, привитые в интервале от 1 до 3 лет, в период до начала эпидсезона); OR – odds ratio – отношение шансов; LR(df) – тест отношения правдоподобий с количеством степеней свободы; LR χ² – отношение правдоподобий, тест хи-квадрат; P(X) – вероятности; в квадратных скобках указаны уровни факторов (групп); $-1 - OR-1 = 1/\exp(b)$.

Note: b – logit regression parameters (unadjusted logarithms of the odds ratio); b_0 – intercept: interval after the last vaccination (donors from Yekaterinburg, vaccinated in the interval from 1 to 3 years, before the start of the epidemic season); OR – odds ratio; LR(df) – likelihood ratio test with degrees of freedom; LR χ² – likelihood ratio, chi-square test; P(X) – probabilities; levels of factors (groups) are indicated in square brackets; $-1 - OR-1 = 1/\exp(b)$.

$$P(X) = \exp(b_0 + \Sigma bX) / (1 + \exp(b_0 + \Sigma bX)) = \\ odds / (1 + odds) \quad (3)$$

Для сравнения и ранжирования моделей логит-регрессии использовали информационный критерий Акаике (Akaike information criterion – AIC), определяющий оптимальность, как компромисс между точностью и сложностью модели. Меньшей величине AIC соответствует и статистически более адекватная модель. Сравнение моделей выполнено на основе модификации исходного AIC – состоятельного критерия Акаике (CAIC), рассчитанного по формуле:

$$CAIC = -2LL + k[1 + \ln(m)], \quad (4)$$

где LL – логарифм максимума функции правдоподобия, k – число параметров, m – число наблюдений. Данная модификация, в сравнении с AIC, назначает более жесткий «штраф» за дополнительные параметры [16].

«Вес» (относительное правдоподобие) каждой модели, рассчитанный по формуле:

$$w_i = \exp(-0,5\Delta CAIC) / \sum \exp(-0,5\Delta CAIC), \quad (5)$$

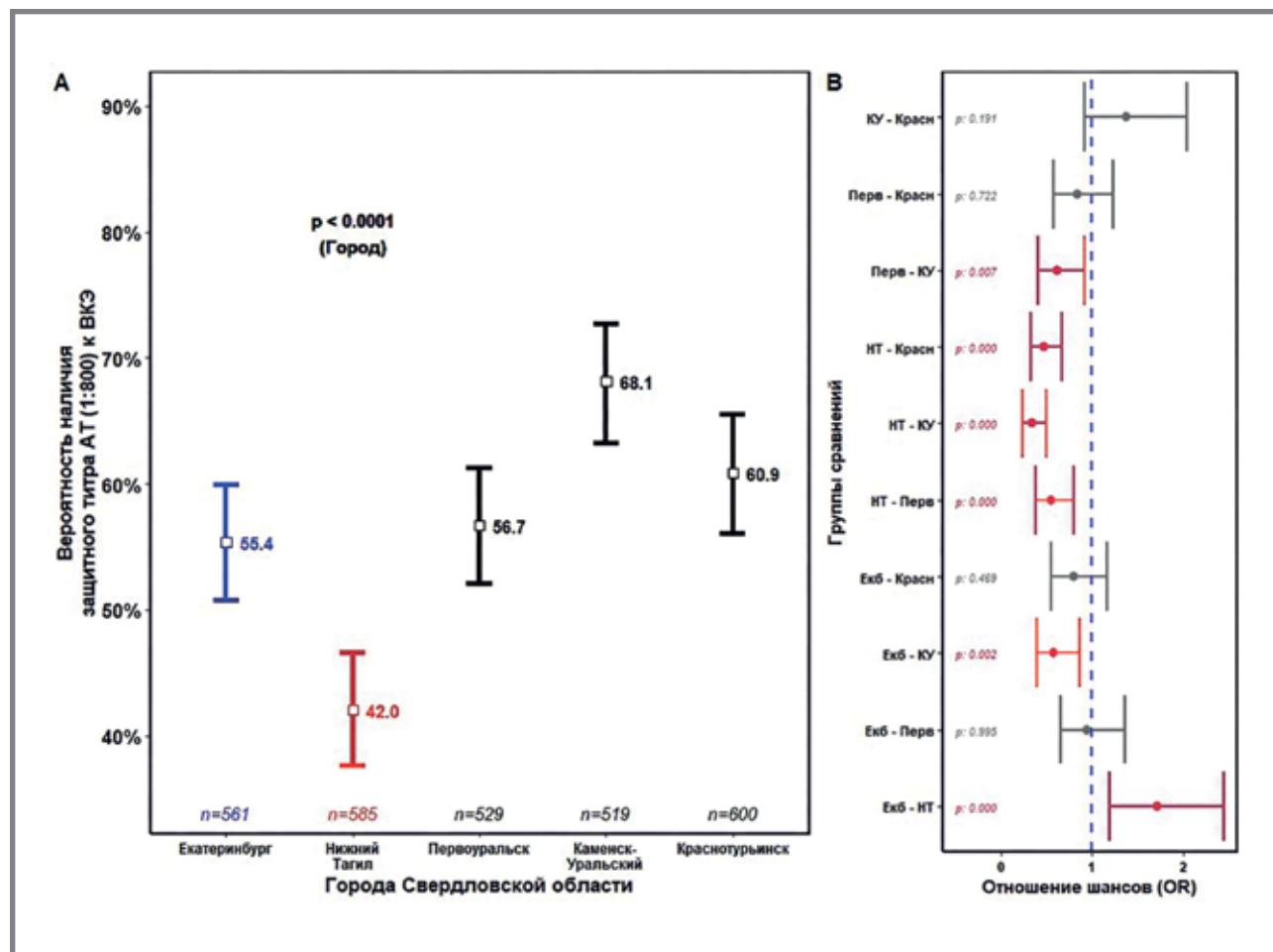
использовали для ранжирования и сравнения конкурирующих моделей. Представленный «вес» интерпретировали как вероятность того, что i -я модель является лучшей, чем любая другая, при множестве прочих моделей-претендентов. Если «вес» отличается менее чем на 10% от w_{max} , считали, что эти модели идентичны по качеству наилучшей [17].

Данные выборок представлены как предсказанные вероятности – $P(X)$, с указанием доверительного интервала (95% ДИ). Апостериорные (post-hoc) множественные сравнения (после дисперсионного анализа – ANOVA) проводили с помощью теста Тьюки (Tukey's HSD test).

Статистическая обработка результатов и их визуализация проведены с использованием пакета

Рисунок 1. Сравнение групп доноров в городских образованиях Свердловской области по наличию защитного титра антител (1:800) к ВКЭ

Figure 1. Comparison of donor groups in municipalities of the Sverdlovsk region by the presence of a protective titer of antibodies (1:800) to TBEV



Примечание: А – группы доноров в городских образованиях Свердловской области: данные представлены в виде предсказанных вероятностей ($P(X)$) с указанием 95% доверительных интервалов; В – апостериорные множественные сравнения с помощью критерия Тьюки; Екб – «Екатеринбург», НТ – «Нижний Тагил», Перв – «Первоуральск», КУ – «Каменск-Уральский», Красн – «Краснотурьинск».

Note: A – donor groups in urban areas of the Sverdlovsk region: data are presented as predicted probabilities ($P(X)$) with 95% confidence intervals; B – post-hoc multiple comparisons using the Tukey test; Екб (Ekb) – «Ekaterinburg», НТ (NT) – «Nizhny Tagil», Перв (Perv) – «Pervouralsk», КУ (KU) – «Kamensk-Uralsky»; Красн (Krasn) – «Krasnoturinsk».

прикладных программ Statistica v. 12.0 (StatSoft, Inc) и статистической среды R (v. 3.4.4) [18].

Результаты

Для описания динамики шансов формирования защитного титра антител (1:800) к ВКЭ было построено 32 модели логит-регрессии с различным составом и комбинациями предикторов (табл. 1).

Исходя из критериев отбора (минимального значение CAIC и максимального «веса»), для адекватной интерпретации данных предложена модель № 1 в таблице 3.1 ($\min CAIC = 3271,38$; $w = 0,957$), в которой рассматриваются только главные факторы без их взаимодействия. Рассмотрены следующие параметры (факторы, включенные в модель на основе критериев отбора): уровень главных факторов «Сезон года», «Городские образования», «Интервал после последней вакцинации», непрерывный предиктор «Возраст» и базовый уровень (b_0), с которым сравниваются остальные параметры (контрасты) – вероятность наличия условно-защитного

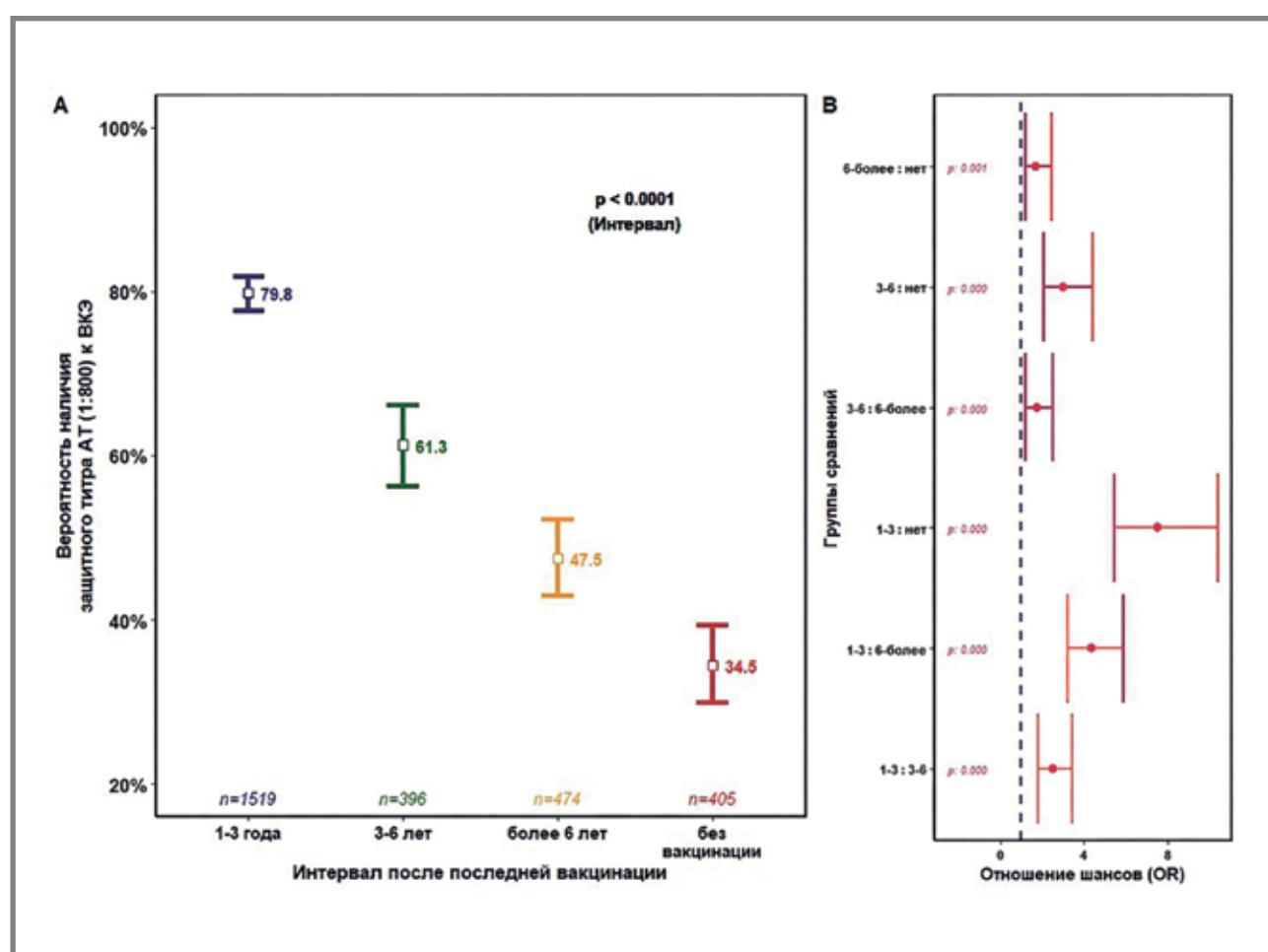
уровня антител у доноров, получивших ревакцинацию в течение последних трех лет (см. табл. 2).

Необходимо отметить, что территории городских округов (муниципальных образований) Свердловской области располагаются в лесной зоне (подзоны средней равнинной и предгорной, южной горной и южной предгорной и равнинной тайги), за исключением Каменск-Уральского ГО (лесостепная зона: подзоны осиново-березовых лесов и северной лесостепи).

Как видно на рисунке 1, в общей совокупности большинство обследованных лиц на указанных территориях имели высокий уровень гуморального иммунитета (титр антител 1:800 и выше), что вполне объяснимо успешным охватом прививками в рамках Регионального календаря профилактических прививок Свердловской области. Тем не менее показатели уровня гуморального иммунитета на исследованных территориях существенно различались – от 42,0 до 68,1% (рис. 1).

Рисунок 2. Сравнение групп доноров с различным прививочным анамнезом по наличию защитного титра антител (1:800) к ВКЭ

Figure 2. Comparison of donor groups with different vaccination histories by the presence of a protective antibody titer (1:800) to TBEV



Примечание: А – группы доноров с различными интервалами после последней вакцинации: данные представлены в виде предсказанных вероятностей ($P(X)$) с указанием 95% доверительных интервалов; Б – апостериорные множественные сравнения с помощью критерия Тьюки; 1-3 – «1-3 года», 3-6 – «3-6 лет», 6 – более – «более 6 лет»; нет – «без вакцинации».

Note: Note: A – donor groups with different intervals since the last vaccination: data are presented as predicted probabilities ($P(X)$) with 95% confidence intervals; B – post-hoc multiple comparisons using Tukey's test; 1-3 – «1-3 years», 3-6 – «3-6 years», 6 – более (6-more) – «more than 6 years»; нет (no) – «without vaccination».

Также проведена оценка различных хронологических вариантов постvakцинального процесса у лиц, получивших полный курс вакцинации (1-я группа), с ревакцинацией в период от 3 до 6 лет (2-я группа), с ревакцинацией более 6 лет до настоящего исследования (3-я группа), в сравнении с группой невакцинированных лиц против КЭ (4 группа). Доля непривитых в совокупности обследованных доноров в Свердловской области составила 14,5%; привитые лица с 1-й по 3-ю группы – 54,4, 14,2 и 17,0% соответственно. При этом напряженность гуморального иммунитета у вакцинированных доноров значительно превышала такой у непривитых (рис. 2).

Среди ревакцинированных в последние 3 года лиц титры IgG к ВКЭ 1:800 и выше определялись у 79,8% из них, от 3 до 6 лет – в 61,3%, более 6 лет – 47,5%.

Также проведен сравнительный анализ по наличию защитного титра антител (1:800 и выше)

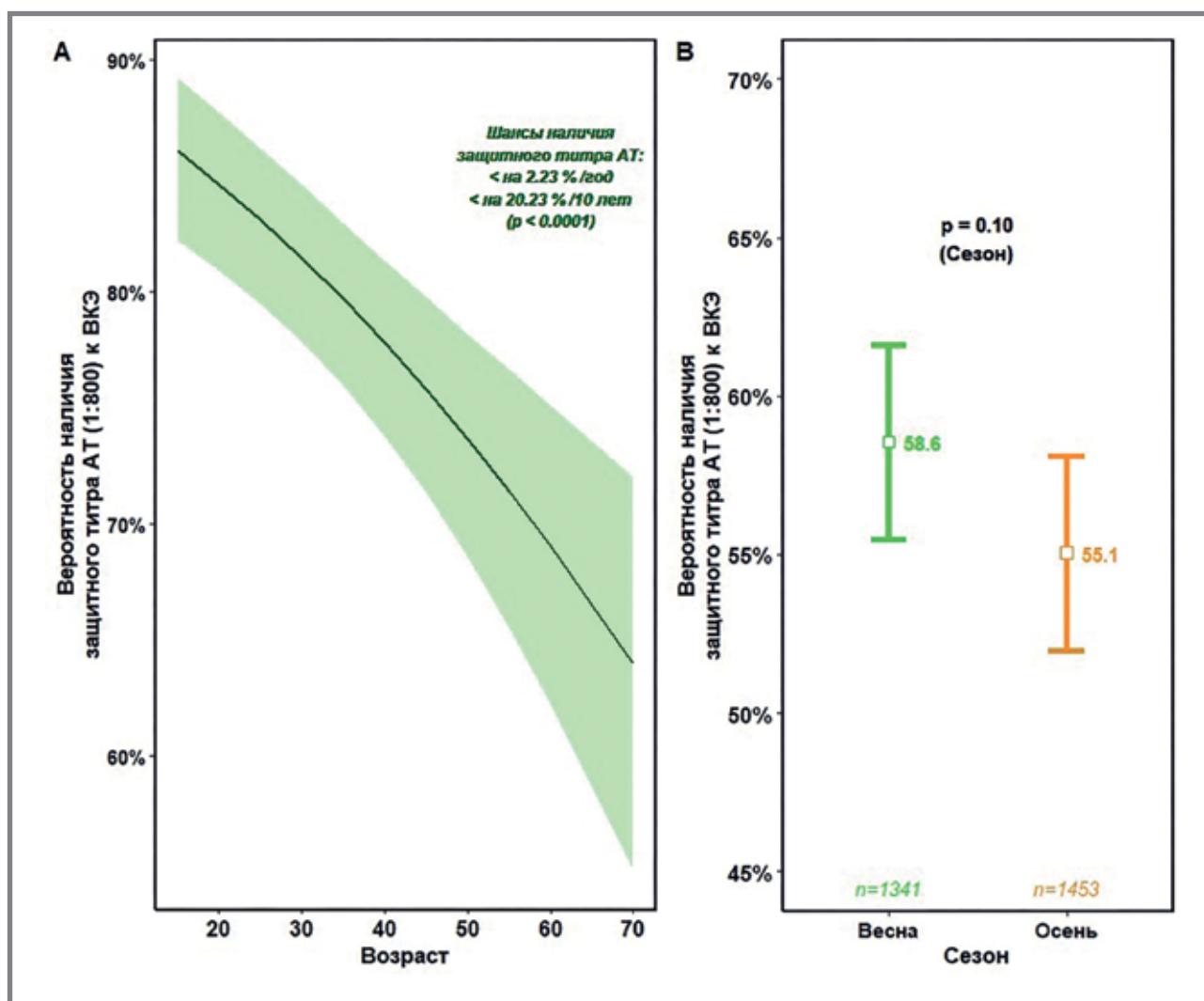
у доноров в зависимости от сезона года (весна и осень), а также от возраста. Полученные данные представлены на рисунке 3В. Так, весной титр специфических антител класса IgG (1:800 и выше) выявлен у 58,6% обследованных, осенью – у 55,1%. Некоторое снижение уровня гуморального иммунитета осенью, возможно, связано с тем, что прививочная кампания против КЭ проводилась в весенний период.

Возрастозависимое снижение уровня гуморального иммунитета отражено на рисунке 3А, что соотносится с данными других авторов.

Обсуждение

При анализе двух разнополярных значений уровня гуморального иммунитета у населения города Нижнего Тагила (1:800 и выше у 42,0%) и Каменск-Уральского ГО (68,1%) возникает несколько предположений о причинах столь значимых раз-

Рисунок 3. Возрастные и сезонные различия групп доноров по наличию защитного титра антител (1:800) к ВКЭ
Figure 3. Age and seasonal characteristics of donor groups by the presence of a protective antibody titer (1:800) to TBEV



Примечание: А – возрастная динамика защитного титра антител (1:800) к ВКЭ; В – сезонные различия: данные представлены в виде предсказанных вероятностей ($P(X)$) с указанием 95% доверительных интервалов.
Note: A – age dynamics of protective antibody titer (1:800) to TBEV; B – seasonal differences: data are presented as predicted probabilities ($P(X)$) with 95% confidence intervals.

личий. Это, во-первых, более широкий охват населения Каменск-Уральского ГО вакцинацией, во-вторых, более строгое соблюдение реципиентами сроков ревакцинации, рекомендованных нормативными документами (СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита», а с 01.09.2021 г. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»).

В данном случае интенсивность циркуляции возбудителя и вероятность заражения населения в природном очаге Каменск-Уральского ГО обеспечивают в основном два вида клещей: *Ixodes persulcatus*, обитающий на всей территории Свердловской области и *Dermacentor reticulatus*, для которого характерна дополнительная, вторая (осенняя) волна паразитирования (со второй декады августа до середины ноября) в лесостепной зоне южных районов области. На Южном Урале и в Западном Уральском регионе по большей части представлена другим видом клещей рода *Dermacentor* – *D. marginatus*, который принимает активное участие в поддержании эпидемического процесса [19,20].

Таким образом, можно предположить, что достаточно выраженная иммунная прослойка населения Каменск-Уральского ГО сформировалась не только и не столько благодаря вакцинации, но и за счет контактов с инфицированными клещами без явных клинических последствий, что подтверждается наличием антител к ВКЭ у обследованных среди непривитого населения Каменск-Уральского ГО, при этом у 43,7% из них выявлены антитела в титре 1:800 и выше, в то время как в г. Нижнем Тагиле – у 21,3%. Пониженный уровень гуморального иммунитета у жителей г. Нижний Тагил, возможно, также обусловлен тяжелой экологической ситуацией в данном районе области.

В связи с этим необходимо отметить, что, по данным других авторов, например, в Челябинской области, также относящейся к высокоэндемичным по КЭ регионам Уральского федерального округа, из общего количества серопозитивных взрослых 64,1% составляли непривитые, что свидетельствовало о превалировании естественной активной иммунизации [7]. Результаты серологического мониторинга, проводимого на эндемичных территориях Приморского края, свидетельствуют о наличии иммунитета к ВКЭ среди непривитого населения: в среднем 39,3% серопозитивных лиц (IgG в титре 1:100 и более) [21]. В результате проведенных исследований в Амурской области, где эндемичными по КЭ являются 16 из 29 административных территорий у $18,8 \pm 0,57\%$ непривитого населения были выявлены антитела класса G к ВКЭ [22]. В Республике Саха (Якутия), которая не относится к эндемичным территориям РФ, специфические иммуноглобулины к ВКЭ были обнаружены у $5,7 \pm 0,68\%$

обследованных жителей, что также свидетельствует о контактах населения с возбудителем КЭ [23].

В связи с этим необходимо отметить, что ряд авторов принимают иммунологическую структуру населения к ВКЭ, как наиболее информативный и объективный критерий оценки интенсивности эпидемического процесса в очагах КЭ [6,8].

Подтвержденное нами возрастозависимое снижение уровня гуморального иммунитета к ВКЭ объясняется тем, что пожилые люди с меньшей эффективностью, по сравнению с молодыми, способны реагировать на прививки, а ответная реакция иммунной системы нарушается уже начиная с возраста 50 лет, что также подтверждается другими исследованиями [10,24].

Ранее мы отмечали, что напряженность иммунитета зависит также от кратности прививок: этот показатель был выше у лиц, привитых 4–10-кратно, в сравнении с группой привитых трехкратно, несмотря на наличие у обследованного контингента 1–3 пропущенных ревакцинаций. Длительность иммунитета при высоком уровне защиты (титр IgG 1:400 и выше) при тех же вариантах пропущенных ревакцинаций отмечалась до 10 лет. Наши данные подтверждают результаты исследований других авторов [25–28], убедительно доказавших, что у большинства людей, привитых более 10 лет назад, присутствовали антитела к ВКЭ, однако среди серопозитивных лиц этой группы титры антител $\geq 1:400$ встречались реже, чем у регулярно прививаемых лиц. Протективный титр антител к ВКЭ обуславливается количеством проведенных вакцинаций. Полученные нами данные подтверждают актуальность вопроса об увеличении интервала между ревакцинациями с 3 до 6 лет, по крайней мере, для лиц моложе 60 лет, что принято в Австрии и других эндемичных по КЭ странах Европы; также необходимо использовать персонифицированный подход к назначению ревакцинации с предварительным определением уровня противовирусных IgG в сыворотке крови реципиента.

Заключение

Определяющим фактором, формирующем популяционный иммунитет населения к вирусу клещевого энцефалита, является вакцинация, также существенную роль оказывают естественная иммунизация населения, проживающего на эндемичной территории (иннапарантные формы инфекции, неываемые официальной статистикой) и возрастные особенности.

В условиях массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита на эндемичных территориях рациональным является увеличение интервала между ревакцинациями с использованием персонифицированного подхода с предварительным определением уровня специфических IgG в сыворотке крови.

Литература

1. Amicizia D, Domich A, Panatto D, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013. Iss. 9, N5. P. 1163–1171. doi:10.4161/hv.23802
2. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2012. Iss. 162, N11-12. P. 239–243. doi:10.1007/s10354-012-0105-0
3. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World Journal of Clinical Cases*. 2015. Iss. 3(5). P. 430–441. doi:10.12998/wjcc.v3.i5.430
4. Kaiser R. Frühsummer-Meningoenzephalitis. *Nervenarzt*. 2016. Iss. 87. P. 667–680. doi:10.1007/s00115-016-0134-9
5. Щербина М. С., Скрынник С. М., Левина Л. С. и др. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокондемической территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018. Т.17, №2. С. 27–36. doi:10.31631/2073-3046-2018-17-2-27-36
6. Турнов А. О., Никитин А. Я., Андаев Е. И. Иммунная прослойка к вирусу клещевого энцефалита у населения Забайкальского края как показатель активности природных очагов. *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т.8, №3. С. 335–340. doi:10.15789/2220-7619-2018-3-335-340
7. Лучинина С. В., Семенов А. И., Степанова О. Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. Т.15, №1 С. 67–76. doi:10.31631/2073-3046-2016-15-1-67-76
8. Нафеев А. А., Савельева Н. В., Сибаева Э. И. Иммунологический (серологический) мониторинг в системе эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016. №21(5). С. 286–289. doi:10.18821/1560-9529-2016-21-5-286-289
9. Barrett P.N, Porthsmouth D, Ehrlich H.J. Tick-borne encephalitis virus vaccines. In: SA Plotkin, W Orenstein, PA Offit, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier Inc., 2013. P. 773–788. doi:10.1016/B978-1-4557-0090-5.00011-2
10. Kunze U, Bohm G. Fruhsomme-MeningoEnzephalitis (FSME) und FSME-Schutzimpfung in Österreich: update 2014. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2015. Iss. 165. P. 290–295. doi:10.1007/s10354-015-0362-9
11. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 2003. N21. P. 50–55. doi:10.1016/s0264-410x(02)00813-7
12. Heinz F.X., Stiasny K., Holzmann H. et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases*. 2013. Iss. 19. P. 69–76. doi:10.3201/eid901.120458.
13. Романенко В. В., Есюнина М. С., Кильячина А. С. Массовая иммунизация населения Свердловской области против клещевого энцефалита, ее эпидемиологическая, клиническая, иммунологическая эффективность. *Медицинская вирусология. Труды института полимиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова*. М.: 2006. Т.23. С. 120–125.
14. Романенко В. В., Есюнина М. С., Кильячина А. С. Опыт реализации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области. *Вопросы вирусологии*. 2007. №52. С. 22–25.
15. McCullagh P, Nelder J.A. *Generalized linear models*. London: Chapman and Hall, 1989.
16. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974. Vol. 19. P. 716–723.
17. Burnham K.P., Anderson D.R. *Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach*. N.Y.: Springer-Verlag, 2002.
18. R Development Core Team. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: The R Foundation for Statistical Computing, 2011. Доступно на: <https://www.R-project.org>. Ссылка актина на 15.02.2023.
19. Глазунов Ю. В. Абиотические факторы, влияющие на численность иксодовых клещей рода *Dermacentor* в Северном Зауралье. *Молодой ученый*. 2016. №26(130). С. 167–170. doi:moluch.ru/archive/130/35863.
20. Быстров И. В., Христиановский П. И., Новосад Е. В. Фенология иксодовых клещей на Южном Урале. *Российский паразитологический журнал*. 2016. Т.3, №2. С. 141–147. doi:10.12737/20056
21. Короткова В. А., Хомичук Т. Ф. Серологический мониторинг состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики, среди населения Приморского края. *Здоровье. Медицинская экология*. Наука. 2016. №3(66). С. 102–107. doi:10.18411/hmes.d-2016-122
22. Драгомерецкая А. Г., Курганова О. П., Троценко О. Е. и др. Оценка состояния естественного популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения Амурской области. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018. №3. С. 38–42.
23. Драгомерецкая А. Г., Игнатьева М. Е., Троценко О. Е. и др. Оценка состояния естественного популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения Республики Саха (Якутия). *Инфекция и иммунитет*. 2019. №9(2). С. 337–346. doi:10.15789/2220-7619-2019-2-337-346
24. Weinberger B, Keller M, Fischer K.H. et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years. *Vaccine*. 2010. Iss.30. P. 3511–3515. doi:10.1016/j.vaccine.2010.03.024
25. Щучинова Л. Д., Щучинов Л. В., Злобин В. И. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. №15(2). С. 72–76. doi:10.31631/2073-3046-2016-15-2-72-76
26. *Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper – 2011*. Weekly Epidemiological Record, 2011, vol. 86, 24. 2011. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER8624>. Ссылка актина на 15.10.2023.
27. Paulke-Korinek M, Kundi M, Laaber B, et al. Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination. *Vaccine*. 2013. Iss.31. P. 1293–1297. doi:10.1016/j.vaccine.2012.12.075.
28. Konior R, Brzostek J, Poellabauer E.M., et al. Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5mL in adults. *Vaccine*. 2017. Vol. 16, Iss. 35(28). P. 3607–3613. doi:10.1016/j.vaccine.2017.03.059.

References

1. Amicizia D, Domich A, Panatto D, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(5):1163–1171. doi: 10.4161/hv.23802
2. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2012;162(11-12):239–243. doi: 10.1007/s10354-012-0105-0
3. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;3(5):430–441. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.430
4. Kaiser R. Frühsummer-Meningoenzephalitis. *Nervenarzt*. 2016;87:667–680. doi: 10.1007/s00115-016-0134-9
5. Scherbina MS, Pogodina VV, Skrynnik SM, et al. The Condition of Post-Vaccination Immunity to the Tick-Borne Encephalitis Virus in the Population Highly Endemic Area with Siberian Subtype Domination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(2):27–36. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-2-27-36
6. Turanov AO, Andaev El, Nikitin A.Ya. Immune interlayer to tick-borne encephalitis virus in human population of transbaikalia as an indicator of natural foci activity. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(3):335–340. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-335-340
7. Luchinina SV, Semenov AI, Stepanova ON, et al. Vaccinal prevention of Tick-Borne Encephalitis in Chelyabinsk Region: Dynamics of Vaccination, population Immunity, Analysis of TBE cases in Vaccinated persons. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(1):67–76. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2016-1-67-76
8. Nafeev A.A., Savel'yeva N.V., Sibaeva E.I. Immunological (serological) monitoring in the epidemiological surveillance system of natural - focal infections. *Epidemiologiya I Infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2016;(5):286–289. (In Russ.) doi: 10.18821 / 1560-9529-2016-21-5-286-289
9. Barrett P.N, Porthsmouth D, Ehrlich H.J. Tick-borne encephalitis virus vaccines. In: SA Plotkin, W Orenstein, PA Offit, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier Inc., 2013. P. 773–788. doi:10.1016/B978-1-4557-0090-5.00011-2
10. Kunze U, Bohm G. Fruhsomme-MeningoEnzephalitis (FSME) und FSME-Schutzimpfung in Österreich: update 2014. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2015;165: 290–295. doi:10.1007/s10354-015-0362-9
11. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 2003;21:50–55. doi: 10.1016/s0264-410x(02)00813-7
12. Heinz F.X., Stiasny K., Holzmann H. et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19:69–76. doi: 10.3201/eid901.120458.
13. Romanenko VV, Esyunina MS, Kiliachina AS. Massovaya imminizatsiya naseleniya Sverdlovskoj oblasti protiv kleshchevogo encefalita, ee epidemiologicheskaya, klinicheskaya, immunologicheskaya effektivnost'. *Medicinskaya virusologiya. Trudy instituta polimielita i virusnykh encefalitov im. M.P. Chumakova*. 2006;23:120–125.
14. Romanenko VV, Esyunina MS, Kiliachina AS. Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk Region. *Vopr Virusol*. 2007;52(6):22–25. (In Russ.)
15. McCullagh P, Nelder J.A. *Generalized linear models*. London: Chapman and Hall; 1989.
16. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19:716–723.
17. Burnham K.P., Anderson D.R. *Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach*. N.Y.: Springer-Verlag; 2002.
18. R Development Core Team. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: The R Foundation for Statistical Computing, 2011. Available at: <https://www.R-project.org>. Accessed: 15.02.2023.

19. Glazunov YuV. Abioticheskie faktory, vliyayushchie na chislennost' iksodovyh kleshchej roda Dermacentor v Severnom Zaurale. *Young Scientist.* 2016;26(130):167–170. (in Russ.). doi: moluch.ru/archive/130/35863.
20. Bystrov I, Khrustianovskiy P, Novosad E. Phenology of hard ticks in southern Ural. *Russian Journal of Parasitology.* 2016;2:141–147. (in Russ.). doi: 10.12737/20056
21. Korotkova VA, Khomichuk TF. Serological monitoring of the state of immunity to infection, manageable preventable, including Primorsky region of Russia. *Health. Medical ecology. Science.* 2016;3(66):102–107. (in Russ.). doi: 10.18411/hmes.d-2016-122
22. Dragomeretskaya AG, Kurganova OP, Trotsenko OE, et al. Assessment of innate immune response to tick-borne encephalitis virus of the Amur region population. *Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2018;(3):38–42. (In Russ.)
23. Dragomeretskaya AG, Ignatyeva ME, Trotsenko OE, et al. Assessing natural herd immunity to tick-borne encephalitis in Republic Sakha (Yakutia). *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i imunitet.* 2019;9(2):337–346. (in Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-337-346
24. Weinberger B, Keller M, Fischer KH, et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years. *Vaccine.* 2010;30:3511–3515. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.024
25. Shchuchinova LD, Shchuchinov LV, Zlobin VI. The Analysis of the Factors Determining Efficiency of Vaccination against Tick-Borne Encephalitis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;15(2):72–76. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-2-72-76
26. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper – 2011. *Weekly Epidemiological Record.* 2011;86(24). Available at: <https://www.who.int/publications/item/WHO-WER8624>. Accessed: 15.10.2023.
27. Paulke-Korinek M, Kundi M, Lauber B, et al. Factors associated with seroimmunity against tick-borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination. *Vaccine.* 2013;31:1293–1297. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.075
28. Konior R, Brzosteck J, Poellabauer EM, et al. Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5mL in adults. *Vaccine.* 2017;35(28):3607–3613. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.059.

Об авторах

- **Владимир Алексеевич Мищенко** – научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора. +7 (343) 261-99-47 (доб. 105), +7 (965) 515-34-89, mischenko_va@niivirom.ru. ORCID: 0000-0003-4280-283X.
- **Иван Петрович Быков** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора. +7 (343) 261-99-47 (доб. 105), +7 (909) 000-93-39, i.p.bykov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5157-646X.
- **Наталья Геннадьевна Попкова** – заместитель главного врача по организационно-методической работе, ГАУЗ Свердловской области «Областная станция переливания крови». +7 (343) 233-46-61, +7 (922) 195-60-99, popkova@svblood.ru. ORCID: 0000-0002-8969-0452.
- **Александр Михайлович Орлов** – главный врач, ГАУЗ «Областная станция переливания крови». +7 (343) 233-46-61, orlov@svblood.ru. ORCID: 0000-0002-8610-0226.
- **Иван Владимирович Вяльых** – к. в. н., ведущий научный сотрудник, ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора. +7 (343) 261-99-47 (доб. 105), +7 (912) 240-35-87, vyalykh_iv@niivirom.ru. ORCID: 0000-0002-3123-8359.

Поступила: 02.08.2024. Принята к печати: 30.01.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vladimir A. Mishchenko** – Research Associate the Laboratory For Vector-borne Viral Infections and Tick-borne Encephalitis, Federal Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being. +7 (343) 261-99-47 (add. 105), +7 (965) 515-34-89, mischenko_va@niivirom.ru. ORCID: 0000-0003-4280-283X.
- **Ivan P. Bykov** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher the Laboratory of Vector-Borne Viral Infections and Tick-Borne Encephalitis, Federal Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being. +7 (343) 261-99-47 (add. 105), +7 (909) 000-93-39, i.p.bykov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5157-646X.
- **Natal'ya G. Popkova** – Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Regional Blood Transfusion Station". +7 (343) 233-46-61, +7 (922) 195-60-99, popkova@svblood.ru. ORCID: 0000-0002-8969-0452.
- **Aleksandr M. Orlov** – Chief Physician, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Regional Blood Transfusion Station". +7 (343) 233-46-61, orlov@svblood.ru. ORCID: 0000-0002-8610-0226.
- **Ivan V. Vyalykh** – Cand. Sci. (Vet.), Leading Researcher the Laboratory of Vector-Borne Viral Infections and Tick-Borne Encephalitis, Federal Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being. +7 (343) 261-99-47 (add. 105), +7 (912) 240-35-87, vyalykh_iv@niivirom.ru. ORCID: 0000-0002-3123-8359.

Received: 02.08.2024. Accepted: 30.01.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Генотипическое разнообразие вируса гепатита С среди больных туберкулезом в Томской области

К. А. Свирин¹, О. Г. Половкова², Е. С. Федорова², М. Н. Камалов²,
А. С. Железнова¹, М. Ю. Карташов*¹

¹ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово

²ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск

Резюме

Актуальность. Больные туберкулезом (ТБ) люди входят в группу повышенного риска заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами, в том числе гепатитом С (ГС). Гепатит С у больных туберкулезом часто можно выявить только в результате лабораторных исследований. Некоторые из противотуберкулезных препаратов имеют выраженный гепатотоксический эффект, что может приводить к тяжелым поражениям печени, особенно при сочетанной инфекции ТБ и ВГС. **Цель.** Определение генотипического разнообразия и молекулярно-генетическая характеристика изолятов ВГС, выделенных от пациентов, инфицированных туберкулезом, в Томской области. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 117 образцах сывороток/плазмы крови, полученных от пациентов, инфицированных туберкулезом. Выявленные изоляты ВГС генотипировали путем амплификации фрагмента гена core в двухраундовой ПЦР с последующим определением нуклеотидных последовательностей полученных ампликонов. Вирусную нагрузку определяли методом количественной ОТ-ПЦР. **Результаты и обсуждение.** Выявлено следующее распределение субтипов в изучаемой выборке: 1b (47,0%; 95% ДИ: 38,2–56,0), За (32,5%; 95% ДИ: 24,7–41,3), 1a (18,0%; 95% ДИ: 12,1–25,8) и рекомбинант 2k/1b (2,5%; 95% ДИ: 0,9–7,2). Среди вариантов субтипа 1b установлены полиморфизмы в гене core, ассоциированные с устойчивостью к лечению интерферонами: среди 35 изолятов обнаружена мутация L91M (63,6%; 95% ДИ: 50,4–75,0), у 19 изолятов – замены в позиции R70Q/H (34,6%; 95% ДИ: 23,4–47,7). Обе замены обнаружены у 11 изолятов (20,0%; 95% ДИ: 11,5–32,3). Различий в распределении субтипов между четырьмя возрастными группами (младше 36, 36–40, 41–45, старше 45) не обнаружено. Выявлены достоверные различия (χ^2 Пирсона = 9,38; p = 0,025) в распределении субтипов между обследованными мужчинами и женщинами. У мужчин преобладал субтип 1b, у женщин – субтип За, и практически не было инфицированных с субтипов 1a, в отличие от пациентов мужского пола. **Заключение.** Исследование ВГС среди инфицированных туберкулезом важно для выбора наиболее подходящей тактики лечения пациентов, профилактики осложнений микст-инфекции, а также для планирования и реализации профилактических мероприятий.

Ключевые слова: вирус гепатита С, гепатит С, туберкулез, микст-инфекция, генотипирование

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Свирин К. А., Половкова О. Г., Федорова Е. С. и др. Генотипическое разнообразие вируса гепатита С среди больных туберкулезом в Томской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):42-49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-42-49>

Genotypic Diversity of Hepatitis C Virus in Tuberculosis Patients in the Tomsk Region

KA Svirin¹, OG Polovkova², ES Fedorova², MN Kamalov², AS Zheleznova¹, MYu Kartashov*^{1,2}

¹State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Russia

²Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center", Tomsk, Russia

Abstract

Relevance. People with tuberculosis (TB) are at an increased risk of spreading parenteral viral hepatitis, including hepatitis C virus (HCV). Hepatitis C in tuberculosis patients can often be detected only as a result of laboratory tests. Some of the anti-tuberculosis drugs have a pronounced hepatotoxic effect, which can lead to severe liver damage, especially in cases of combined TB and HCV infection. **Aim.** Determination of genotypic diversity and molecular genetic characteristics of HCV isolates isolated from patients infected with tuberculosis in the Tomsk region. **Materials and methods.** The study was conducted on 117 blood serum/plasma samples obtained from patients infected with tuberculosis. The identified HCV isolates were genotyped by amplifying a fragment of the core gene in two-round PCR followed by determination of the nucleotide sequences of the resulting amplicons. Viral load was determined by quantitative RT-PCR. **Results and discussion.** The following distribution of subtypes in the studied sample was revealed: 1b (47.0%; 95% CI: 38.2–56.0), За (32.5%; 95% CI: 24.7–41.3), 1a (18.0%; 95% CI: 12.1–25.8) and recombinant 2k/1b (2.5%; 95% CI: 0.9–7.2). Among the variants of subtype 1b, polymorphisms in the core gene were identified, associated with

* Для переписки: Карташов Михаил Юрьевич, к. б. н., зав. сектором молекулярной диагностики ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 630559, Новосибирская обл., р. п. Кольцово, д. 6Б, кв. 61. +7 (923) 419-31-92, mikkartash@yandex.ru. ©Свирин К. А. и др.

** For correspondence: Kartashov Mikhail Yurevich, PhD (Biol.), Head of molecular diagnostics sector State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, 6Б-61 Koltsovo, Novosibirsk region, 630559, Russia. +7 (923) 419-31-92, mikkartash@yandex.ru. ©Svirin KA, et al.

resistance to interferon treatment: among 35 isolates, the L91M mutation was detected (63.6%; 95% CI: 31.4–56.7), substitutions at position R70Q were detected in 19 isolates /H (34.6%; 95% CI: 7.6–26.1). Both substitutions were found in 11 isolates (20.0%; 95% CI: 11.5–32.3). No differences were found in the distribution of subtypes between the four age groups (under 36, 36–40, 41–45, over 45). Significant differences were revealed (Pearson's $\chi^2 = 9.38; p = 0.025$) in the distribution of subtypes between the examined men and women. In men, subtype 1b predominated, in women, subtype 3a predominated and there were practically no people infected with subtype 1a, unlike male patients. **Conclusion.** HCV research among tuberculosis-infected people is important for choosing the most appropriate treatment tactics for patients, preventing complications of co-infection, as well as for planning and implementing preventive measures.

Keywords: hepatitis C virus, hepatitis C, tuberculosis, mixinfection, genotyping

No conflict of interest to declare.

For citation: Svirin KA, Polovkova OG, Fedorova ES, et al. Genotypic Diversity of Hepatitis C Virus in Tuberculosis Patients in the Tomsk Region. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):42-49 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-42-49>

Введение

Туберкулез (ТБ) представляет одну из важных проблем здравоохранения в мире среди инфекционных заболеваний и входит в число лидеров по уровню смертности. По данным ВОЗ, в 2021 г. в мире было зарегистрировано около 10 млн новых случаев инфицирования вирусом туберкулеза (ВТБ), и умерли от ТБ 1,6 млн человек. Без лечения уровень смертности может достигать 50% в течение 5 лет [1]. Наиболее подвержены ТБ люди с ослабленным иммунитетом (дети, пожилые люди, больные СПИДом, недоедающие, испытывающие частые переохлаждения, страдающие алкоголизмом, наркоманы, лица без определенного места жительства, находящиеся в местах лишения свободы, мигранты и беженцы). С начала 2015 г. в России заболеваемость и смертность от ТБ снизилась на 42% и 56% соответственно, однако ТБ остается важной медико-социальной проблемой. В 2022 г. было зарегистрировано около 55 тыс. вновь выявленных случаев заражения ТБ, и умерли примерно 7 тысяч человек [2].

Гепатит С (ГС) – опасное заболевание, вызывающее развитие цироза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим гепатитом С страдают более 58 млн человек и только 20 млн (35%) из них знают о своем диагнозе, причем только каждый седьмой из них получает хоть какую-то противовирусную терапию. В 2022 г. в мире от гепатита С умерло приблизительно 242 тыс. человек (главным образом от ЦП и ГЦК), а число первично инфицированных составило примерно 1 млн человек [3]. В России насчитывается около 2,3 млн больных хроническим гепатитом С, заболеваемость в 2023 году составила 46 406 вновь выявленных случаев [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.].

Во время многочисленных парентеральных вмешательств при лечении ТБ может происходить инфицирование ВГС. Очень часто при микст-инфекции ВГС и ТБ гепатит С протекает в «скрытой»

форме, что затрудняет раннее выявление инфекции [5,6].

Предполагается, что ВГС может способствовать заражению различными инфекциями, в том числе ТБ, вследствие развития дисфункции печени, приводящей к ослаблению иммунитета (дисфункции лимфоцитов и макрофагов, снижение продукции цитокинов, ФНО- α) [7]. Наиболее высокая распространенность ВГС среди инфицированных ТБ наблюдается в странах Восточной Европы и Центральной Азии [8,9].

Наиболее часто используемые лекарственные препараты для лечения туберкулеза — это изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Применение этих препаратов связано с большим количеством побочных эффектов, одним из которых является лекарственное поражение печени (ЛПП). Частота ЛПП колеблется от 2% до 28% после использования противотуберкулезных лекарственных средств при моноинфекциии ТБ [10].

В большом количестве исследований было показано, что гепатотоксичность противотуберкулезных лекарственных препаратов выше среди людей ко-инфицированных (ТБ/ВГС), чем у моноинфицированных (ТБ) [10,11]. В одной из работ риск развития ЛПП у пациентов ТБ/ВГС составил 31,7 %, что значительно выше по сравнению с контрольной группой (10%). При присоединении к ТБ и ВГС вируса гепатита В риск ЛПП повышался до 75% [10]. Схожие результаты описаны и в другом исследовании, где риск развития ЛПП был в 5 раз выше в группе с ко-инфекцией ВГС/ТБ, по сравнению с контрольной группой (только ТБ). Если пациенты с ТБ были инфицированы ВГС и ВИЧ, то риск ЛПП увеличивался в 14,4 раза [11].

Раньше пациентам с микст-инфекцией ТБ/ВГС не рекомендовалось лечение гепатита С до окончания лечения ТБ из-за иммуносупрессивного действия ИФН- α , который может увеличить вирулентность *M. tuberculosis* [9,12]. На данный момент на смену устаревшей схеме лечения ВГС, состоящей из рибавирина и ИФН- α , пришли новые противовирусные препараты прямого действия (ПППД).

Генотипическая характеристика ВГС во многом определяет развитие клинической картины ви-

русной инфекции. Известно, что тяжелое течение заболевания с развитием ГЦК наиболее часто ассоциировано с субтипом 1b. У пациентов, инфицированных генотипом 3, гораздо чаще наблюдаются более интенсивные темпы прогрессирования фиброза печени. Определение генотипа ВГС важно и при выборе рациональной противовирусной терапии. При назначении лечения с применением интерферона- α и рибавирина лучший ответ наблюдается у пациентов, инфицированных генотипами 2 или 3, по сравнению с пациентами, инфицированными генотипом 1.

В своей работе Russell R. Kempker, et al. [8] описывают возможные лекарственные взаимодействия ПППД и противотуберкулезных препаратов и выделяют возможные комбинации для лечения ТБ и ВГС, однако взаимодействие лекарственных средств для лечение этих двух инфекций все еще не до конца изучено.

Туберкулез часто развивается на фоне заболеваний, которые приводят к нарушению функций органов и систем, что отягощает общий патологический процесс. У пациентов, инфицированных одновременно туберкулезом и ВГС, лечение коморбидных состояний часто влечет за собой вынужденную полиграфмацию, развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении. В отечественной литературе достаточно хорошо представлены результаты изучения социально-возрастного статуса, особенностей клинической картины, а также эффективности лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Однако данных об исследованиях, касающихся ВГС-инфицированных ТБ пациентов, крайне мало.

Цель исследования – определение генотипического разнообразия и молекулярно-генетическая характеристика изолятов ВГС, выделенных от пациентов, инфицированных туберкулезом, в Томской области.

Материалы и методы

Исследовались 117 образцов сывороток/плазмы крови от инфицированных туберкулезом пациентов, проживающих на территории Томской области, у которых были обнаружены РНК ВГС. Участвовавшие в исследовании пациенты: 91 (77,7%) мужчина и 26 (22,3%) женщин, средний возраст обследуемых составил 41,9 (\pm 5,9) года. Обследуемые были равномерно разделены на 4 возрастные группы (младше 36 лет, 36–40, 41–45, старше 45). Исследование было проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, комплект документов был утвержден Этическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (протокол № 5 от 21.07.2022).

Выделение нуклеиновых кислот из клинического материала проводили, используя коммерческий набор «РИБО-преп» («АмплиСенс®», Россия). Для получения комплементарной ДНК (кДНК) на матрице экстрагированной РНК использовали коммер-

ческий набор «РЕВЕРТА-L» («АмплиСенс®», Россия). Наличие РНК ВГС подтверждали методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов HCV-FL («АмплиСенс®», Россия). Также в образцах определяли вирусную нагрузку (количество копий вируса в мл) методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени коммерческим набором реагентов HCV-Монитор-FL («АмплиСенс®», Россия). Образцы генотипировали путем амплификации фрагмента гена core в двухраундовой ПЦР с последующим определением нуклеотидных последовательностей полученных ампликонов. Наличие возможных рекомбинантных форм 2k/1b подтверждали дополнительным секвенированием фрагмента гена NS5B. ПЦР-продукты секвенировали методом Сенгера с помощью набора реагентов Applied Biosystems™ BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) и проведением капиллярного электрофореза с помощью автоматического секвенатора «3500 Genetic Analyzer» («Applied Biosystems»). Полученные хроматограммы анализировали в программе UGENE v. 50.0 (Unipro, Россия). Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью алгоритма ClustalW в программе MEGA XI (Pennsylvania State University, США). Реконструкцию филогенетических событий проводили методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood) с использованием модели эволюции Tamura-Nei. В качестве показателя устойчивости ветвей использовался индекс бутстреп-поддержки при 500 репликациях.

Статистическую обработку проводили, используя пакет программ Statistica 10 (StatSoft, США). Средние значения оценивали с учетом 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона. Для количественных признаков нормальность распределения выборки оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как данные не подчинялись закону нормального распределения, были определены медиана и квартили. Для выявления достоверных различий в случае множественных сравнений использовали критерий Краскела-Уоллиса. Достоверные различия качественных признаков в случае попарных и множественных сравнений оценивались с помощью критерия χ^2 (критерий согласия Пирсона). Достоверность различий считали значимой при $p < 0,05$.

Полученные в работе нуклеотидные последовательности депонированы в международную базу GenBank под номерами OR205923–OR206046.

Результаты

Генотипирование выявленных изолятов ВГС с последующим филогенетическим анализом показало, что преобладающим субтипом ВГС среди пациентов с туберкулезом в Томской области является 1b (47,0%; 95% ДИ: 38,2–56,0), вторым по распространенности является 3a (32,5%; 95% ДИ: 24,7–41,3), наименьшая частота встречаемости

у субтипа 1а (18,0%; 95% ДИ: 12,1–25,8) и рекомбинантной формы 2k/1b (2,5%; 95% ДИ: 0,9–7,2) (рис. 1). Уровень различия нуклеотидных последовательностей выявленных вариантов ВГС между собой находится в пределах 2–6%. Наибольшую генетическую гетерогенность проявляют варианты мажорного субтипа 1b (рис. 2).

Проведенный нами статистический анализ не выявил различий в количестве вирусных частиц ВГС у пациентов, инфицированных разными субтипами (рис. 3). Также не было обнаружено различий в распределении субтипов между четырьмя возрастными группами (младше 36 лет, 36–40, 41–45, старше 45) (рис. 4). Однако необходимо

Рисунок 1. Дендрограмма, построенная методом максимального правдоподобия на основе выровненных нуклеотидных последовательностей фрагмента гена core ВГС длиной около 300 нуклеотидов

Figure 1. Dendrogram constructed by the maximum likelihood method based on aligned nucleotide sequences of fragments of the HCV gene core (-300 nt)

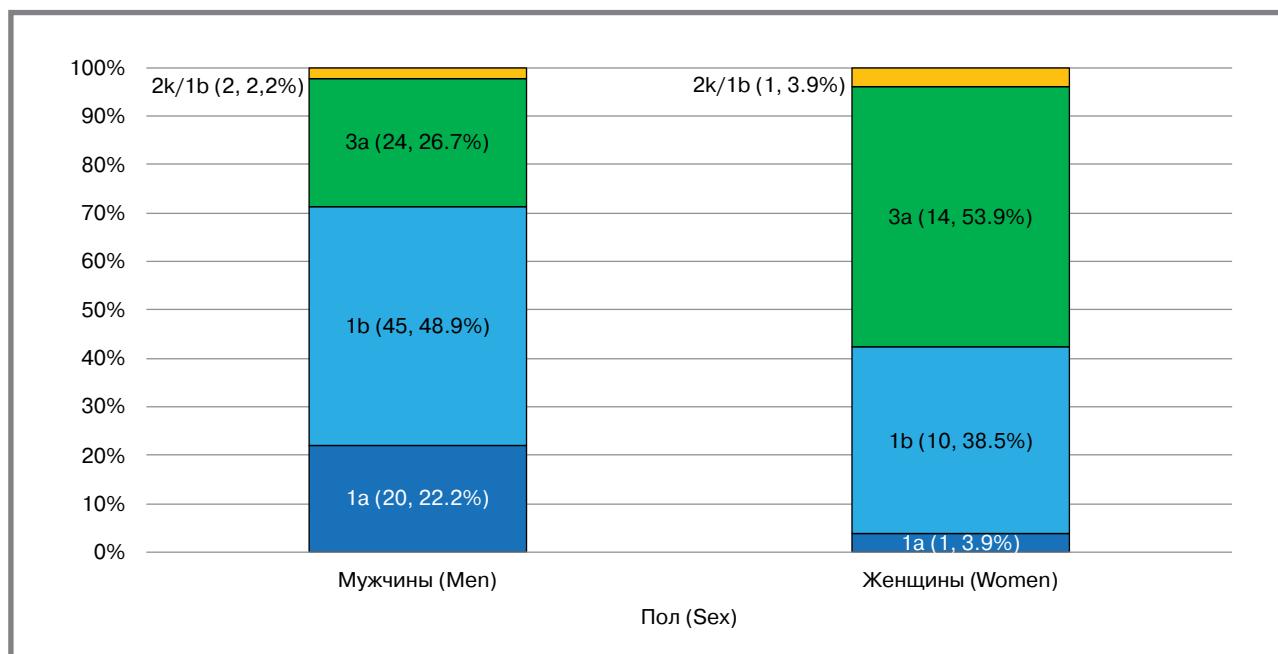


Рисунок 2. Уровень различия нуклеотидных последовательностей выявленных изолятов ВГС различных субтипов

Figure 2. Level of differences in nucleotide sequences of identified HCV isolates of different subgenotypes

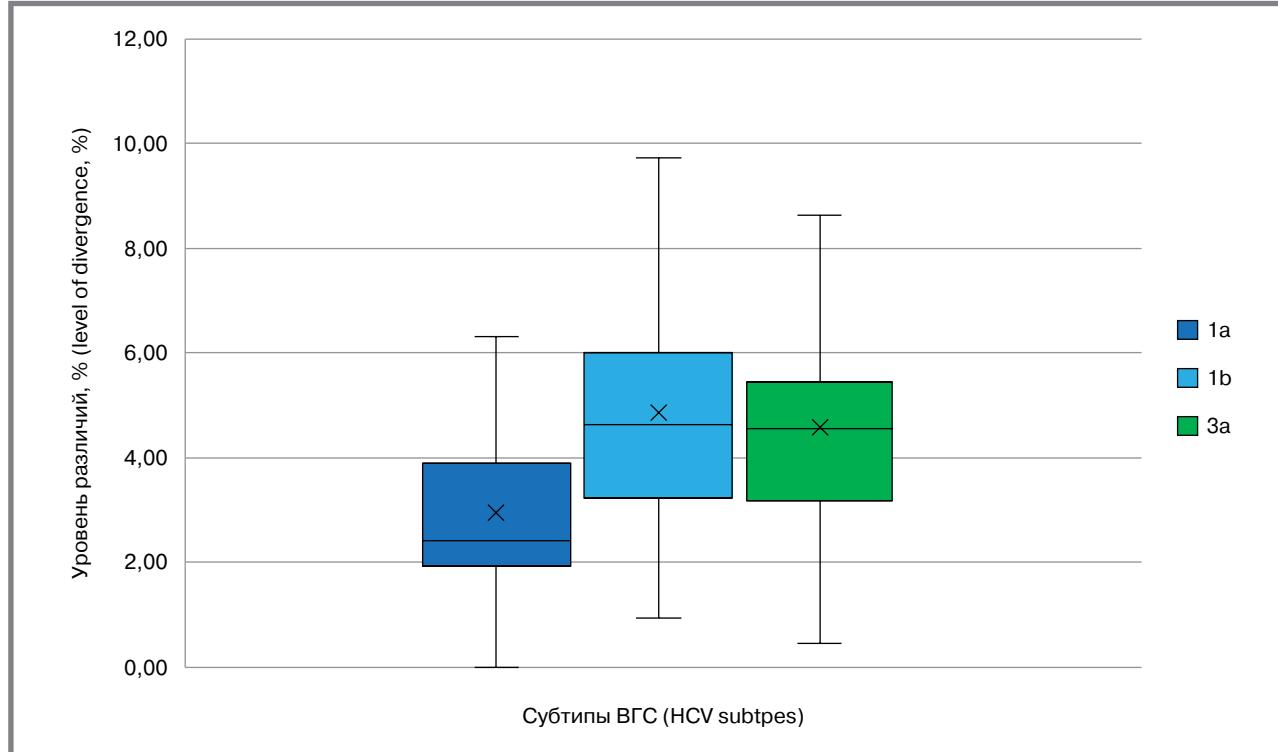


Рисунок 3. Вирусная нагрузка ВГС в клиническом материале пациентов, инфицированных туберкулезом, для различных субтипов
Figure 3. HCV viral load in clinical material of patients infected with tuberculosis for various subgenotypes

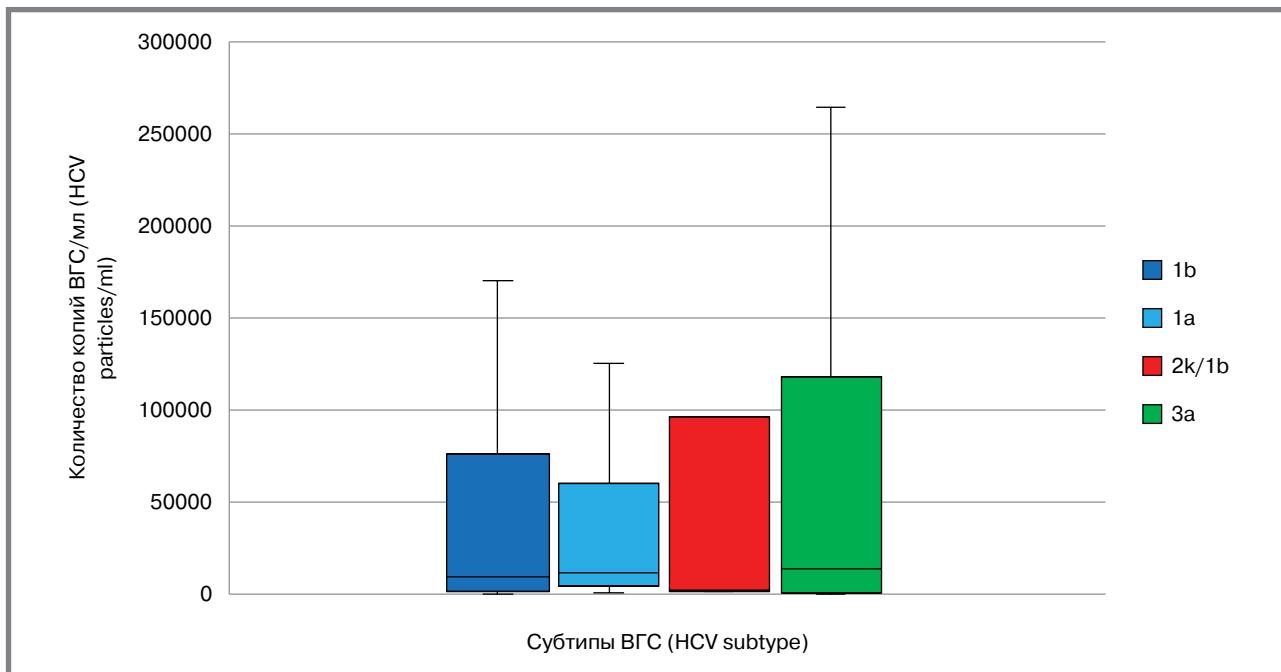
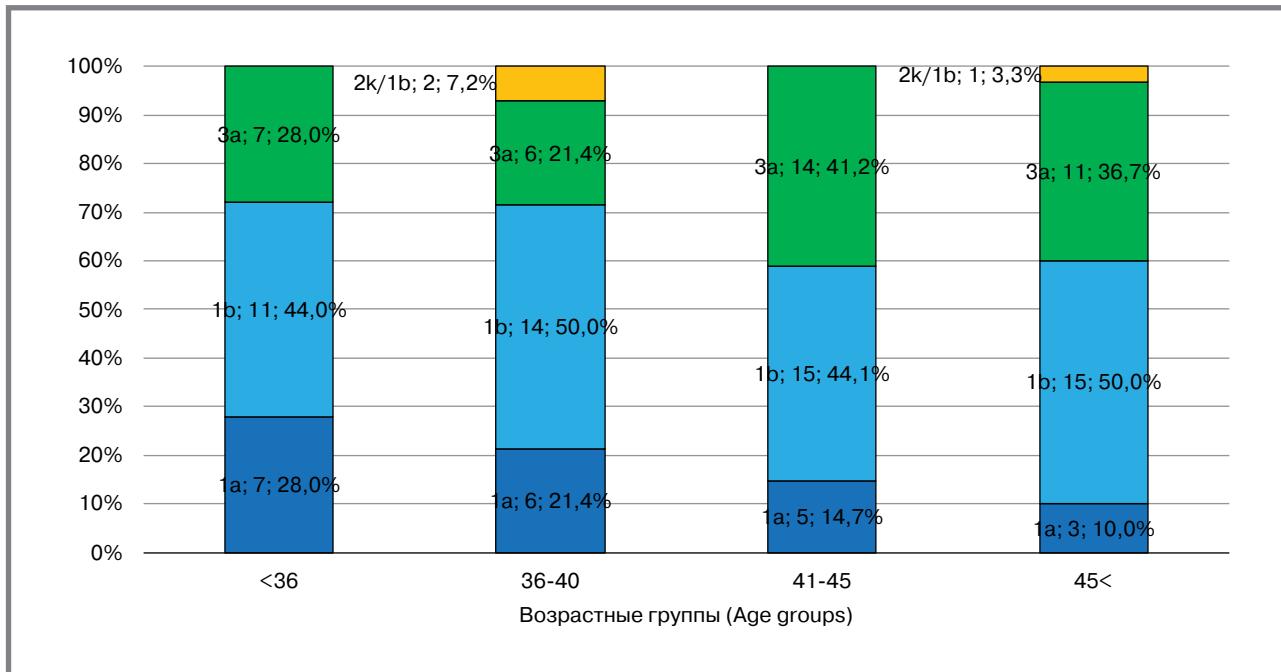


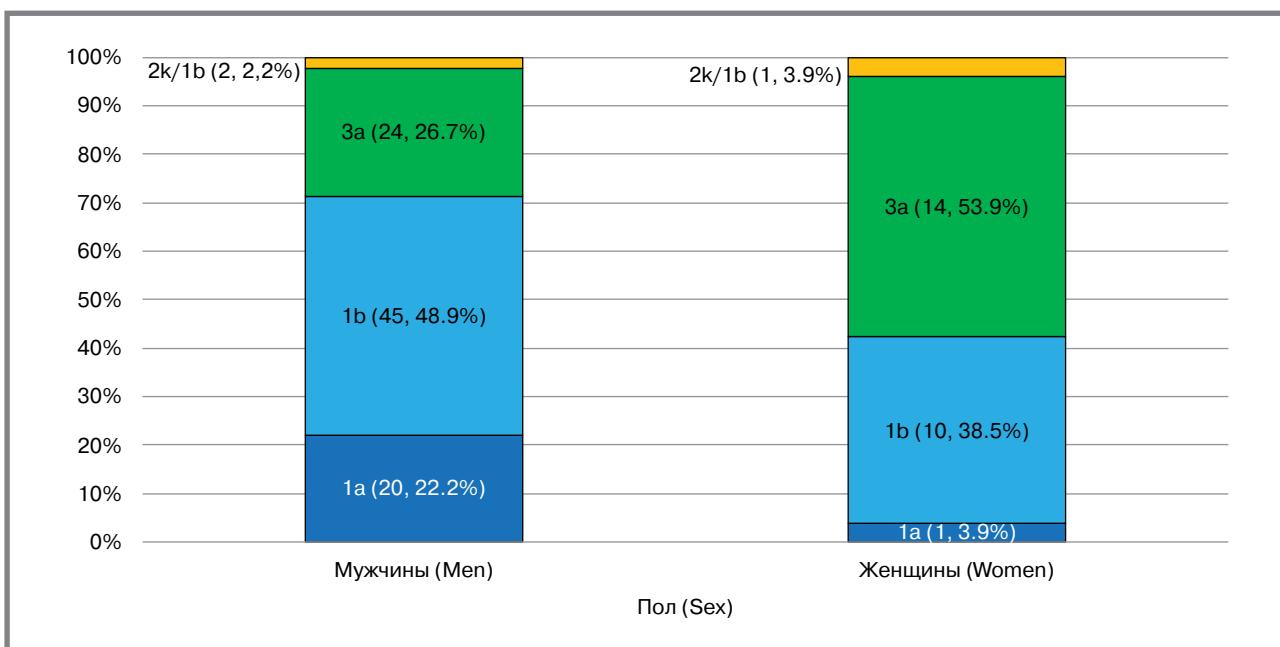
Рисунок 4. Распределение субтипов ВГС среди пациентов, инфицированных туберкулезом, различных возрастных групп
Figure 4. Distribution of HCV subgenotypes among patients infected with tuberculosis in different age groups



отметить, что у молодых пациентов доля встречаемости субтипа 1а выше, по сравнению со старшей возрастной группой. Были выявлены достоверные различия (χ^2 Пирсона = 9,38; $p = 0,025$) в распределении субтипов между обследованными мужчинами и женщинами (рис. 5). У мужчин преобладал субтип 1b, у женщин – субтип 3a и, в отличие от пациентов мужского пола, практически не было субтипа 1a.

В работе также был проведен анализ распространенности изолятов субтипа 1b, несущих аминокислотные мутации в *core* белке, ассоциированные с лекарственной резистентностью к препаратам интерферона. Показано, что среди выявленных генетических вариантов, относящихся к субтипу 1b, замещение аминокислотного остатка L91M в гене *core* было обнаружено у 35 изолятов (63,6%; 95% ДИ: 50,4–75,0). Также были установлены замены

Рисунок 5. Распределение субтипов ВГС среди пациентов, инфицированных туберкулезом, различных полов
Figure 5. Distribution of HCV subgenotypes among patients infected with tuberculosis of different sexes



в позиции R70Q/H у 19 изолятов (34,6%; 95% ДИ: 23,4–47,7). Обе замены обнаружены у 11 изолятов (20,0%; 95% ДИ: 11,5–32,3).

Обсуждение

Определение генотипа ВГС имеет огромное значение, так как генотип является важным фактором, определяющим характер течения вирусной инфекции. Показано, что субтипа 1b ассоциируется с более агрессивным и тяжелым течением заболевания, которое чаще приводит к развитию ГЦК, чем другие генотипы ВГС. Также описано, что частота перехода инфекции в хроническую форму бывает выше при субтипе 1b [13]. Генотип 3 связывают с более быстрым прогрессированием фиброза печени [14]. Различия в вирусной нагрузке, отражающие активность вирусной репликации, могли бы объяснить разный характер течения инфекционного процесса, однако в нашем исследовании не было выявлено различий в вирусной нагрузке ВГС среди пациентов с разными генотипами.

Определение генотипа ВГС также необходимо при выборе противовирусной терапии. У пациентов, инфицированных генотипом 1 (в большей степени – 1b и в меньшей – 1a), ниже эффективность лечения по схеме интерферон- α /рибавирин, чем у инфицированных генотипами 2 или 3 [15]. Необходимо учитывать, что некоторые противовирусные препараты прямого действия являются генотип-специфичными, и они дешевле, чем пангенотипные, в таком случае определение генотипа позволит сократить расходы на лечение пациентов с гепатитом С [16].

В некоторых работах было показано, что замещение аминокислотных остатков R70Q/H и L91M

в гене *core* субтипа 1b связано с более низкой вероятностью достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) при лечении комбинациями препаратов, содержащими ИФН, сочетание обеих замен значительно снижало вероятность достижения УВО [20,21]. Также эти мутации связаны с высокой частотой развития ГЦК. Проведенный ранее сравнительный анализ изолятов ВГС из России и других географических регионов мира показал, что варианты R70Q/H среди субтипа 1b встречаются в РФ чаще, чем на территории близлежащих европейских стран.

Среди изолятов ВГС был обнаружен рекомбинант 2k/1b. При недостижении пациентом УВО используют ПЦР тест-системы для генотипирования вируса. В подавляющем большинстве случаев выявляют консервативный участок 5'UTR/core [17]. Это может приводить к неправильному генотипированию вируса и определению его к генотипу 2, что может повлечь за собой неправильное назначение противовирусной терапии врачом-инфекционистом.

Актуализация данных по генотипическому разнообразию циркулирующих вариантов ВГС также важна для отслеживания основных путей передачи возбудителя, что позволяет своевременно планировать необходимые санитарно-эпидемиологические мероприятия. Предполагается, что генотипы 1a и 3a связаны с внутривенным употреблением наркотиков. Субтип 1b распространялся от доноров крови при переливании [18]. Субтип 1a в изучаемой группе имел большую распространенность, чем в среднем в популяции [19], что может быть связано с возможностью путешествовать за границу, в особенности в Европейские страны.

Среди мужчин и женщин обнаружены различия в распределении субтипов. Можно предполагать, что эти различия обусловлены более рискованным поведением мужчин, инфицирование которых происходит при активной реализации различных путей передач ВГС. Кроме того, как показали результаты анкетирования [12] у мужчины значительно хуже, чем женщины информированы о путях передачи ВГС. В совокупности эти обстоятельства могут быть причиной различий в структуре путей передачи ВГС и, как следствие, частоте определения подтипов ВГС 1b и За у мужчин и женщин.

Заключение

В работе изучено генотипическое разнообразие изолятов ВГС среди лиц, инфицированных ТБ в Томской области: 1b – 47,0%, За – 32,5%, 1a – 18,0%, 2k/1b – 2,5%. Не было выявлено стати-

стически достоверных различий в распределении субтипов ВГС среди различных возрастных групп и вирусной нагрузке среди различных субтипов ВГС. Обнаружены статистически значимые различия в соотношении субтипов среди лиц различных полов.

В 2016 г. ВОЗ приняла «Глобальную стратегию по вирусным гепатитам». Ее основной целью является искоренение гепатитов С и В к 2030 г. Данная стратегия предполагает сокращение случаев инфицирования на 90% и снижение смертности от заболеваний, вызываемых гепатитами, на 65%. Исследование гепатита С среди инфицированных туберкулезом важно для планирования и реализации профилактических мероприятий, а также для выбора наиболее подходящей тактики лечения, способного предотвратить дальнейшую передачу вируса и снизить смертность пациентов от ЦП и ГЦК.

Литература

1. Ballester-Ferré M.P., Martínez F., García-Gimeno N., et al. Miliary tuberculosis infection during hepatitis C treatment with sofosbuvir and ledipasvir plus ribavirin. *World Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 9, N3. P. 161–166. doi: 10.4254/wjh.v9.i3.161
2. Tuberculosis in Russian Federation [Internet]. World Health Organization. Доступно на: https://worldhealthorg.shinyapps.io/TBrief/?_inputs_&entity_type=%22country%22&iso2=%22RU%22&sidebarCollapsed=true&sidebarItemExpanded=null. Ссылка активна на 24 июня 2024.
3. Hepatitis C [Internet]. World Health Organization. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Ссылка активна на 24 июня 2024.
4. Ивашин В. Т., Чуланов В. П., Мамонова Н. А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023. Т. 33, № 1. С. 84–124. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124.
5. Соловьев Д. В. Эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С у больных туберкулезом легких и тактика их профилактики. Дис. канд. мед. наук. Москва; 2012.
6. Асятрян А. А., Соловьев Д. В., Русакова Е. В. Современная эпидемическая ситуация по заболеваемости вирусными гепатитами и туберкулезом в Москве. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14, № 3. С. 42–48. doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-3-42-48
7. Manca C., Tselenova L., Bergtold A., et al. Virulence of a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN-alpha/beta. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 2001. Vol. 98, N 10. P. 5752–5757. doi: 10.1073/pnas.091096998
8. Kempker R.R., Alghamdi W.A., Al-Shaer M.H., et al. A Pharmacology Perspective on Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63, N12. P: e01215–e01219. doi: 10.1128/aac.01215-19
9. Olaru I.D., Beliz Meier M., Mirzayev F., et al. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2023. Vol. 58. P. 101938. doi: 10.1016/j.eclim.2023.101938
10. Kim W.S., Lee S.S., Lee C.M., et al. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infectious Diseases*. 2016. Vol. 16. P. 50. doi: 10.1186/s12879-016-1344-2
11. Ungo J.R., Jones D., Ashkin D., et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998. Vol. 157, N6, Pt 1. P. 1871–1876. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9711039
12. Lin S.Y., Chen T.C., Lu P.L., et al. Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol.14, P. 705. doi: 10.1186/s12879-014-0705-y
13. Zein N.N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000. Vol. 13, N2. P. 223–235. doi: 10.1128/CMR.13.2.223
14. Probst A., Dang T., Bochud M., et al. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011. Vol. 18, N11. P. 745–759. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x
15. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S., et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet*. 1998. Vol. 352, N9138. P. 1426–1432. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07124-4
16. Средневзвешенная стоимость схемы лечения гепатита С составляет 300–400 тыс. рублей. Фармацевтический Вестник. Доступно на: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Srednevzveshnaya-stoimost-shemy-lecheniya-geratita-S-sostavlyayet-300-400-tys-rublei.html>. Ссылка активна на 24 июня 2024.
17. Акимов И. А., Тимофеев Д. И., Мавзютов А. Р. и др. Выявление циркулирующей рекомбинантной формы RF1_2k/1b вируса гепатита С в сыворотке крови пациентов методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66, №2. С. 122–128. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-122-128
18. Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology*. 2008. Vol. 48, N1. P. 148–162. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.033
19. Pimenov N., Kostyushev D., Komarova S., et al. Epidemiology and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in Russia. *Pathogens*. 2022 Vol. 11, N12. P. 1482. doi: 10.3390/pathogens11121482
20. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., et al. Frequency of Interferon-Resistance Conferring Substitutions in Amino Acid Positions 70 and 91 of Core Protein of the Russian HCV 1b Isolates Analyzed in the T-Cell Epitope Context. *Journal of Immunology Research*. 2018. Vol. 2018. P. 7685371. doi: 10.1155/2018/7685371
21. Chida T., Watanabe S., Ohta K., et al. Impact of amino acid substitutions in hepatitis C virus core region on the severe oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2024. Vol. 212. P.199–206. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.12.014

References

1. Ballester-Ferré M.P., Martínez F., García-Gimeno N., et al. Miliary tuberculosis infection during hepatitis C treatment with sofosbuvir and ledipasvir plus ribavirin. *World Journal of Hepatology*. 2017;9(3):161–166. doi: 10.4254/wjh.v9.i3.161
2. Tuberculosis in Russian Federation [Internet]. World Health Organization. Available at: https://worldhealthorg.shinyapps.io/TBrief/?_inputs_&entity_type=%22country%22&iso2=%22RU%22&sidebarCollapsed=true&sidebarItemExpanded=null. Accessed: 24 June 2024.
3. Hepatitis C [Internet]. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accessed: 24 June 2024.
4. Ивашин В. Т., Чуланов В. П., Мамонова Н. А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):84–124 (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124
5. Solovev D.V. Epidemiologicheskie osobennosti virusnykh hepatitov B i C u bolnykh tuberkulezom legikh m i takтика ikh profilaktiki [dissertation]. Moscow; 2012. (In Russ.).



6. Asratyan A.A., Solovev D.V., Rusakova E.V. Sovremennaya epidemiologicheskaya situatsiya po zabolеваemosti virusnymi hepatitami i tuberkulezom v Moskve. *Epidemiologiâ i vakcinoprofilaktika*. 2015;14(3):42–48 (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-3-42-48
7. Manca C., Tsenova L., Bergtold A., et al. Virulence of a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN-alpha/beta. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 2001;98(10):5752–5757. doi: 10.1073/pnas.091096998
8. Kempker R.R., Alghamdi W.A., Al-Shaer M.H., et al. A Pharmacology Perspective on Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(12):e01215–e01219. doi: 10.1128/aac.01215-19
9. Olaru I.D., Beliz Meier M., Mirzayev F., et al. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine*. 2023;58:101938. doi: 10.1016/j.clinm.2023.101938
10. Kim W.S., Lee S.S., Lee C.M., et al. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:50. doi: 10.1186/s12879-016-1344-2
11. Ungo J.R., Jones D., Ashkin D., et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(6 Pt 1):1871–1876. doi: 10.1164/qjrcm.157.6.9711039
12. Lin S.Y., Chen T.C., Lu P.L., et al. Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:705. doi: 10.1186/s12879-014-0705-y
13. Zein N.N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000;13(2):223–235. doi: 10.1128/CMR.13.2.223
14. Probst A., Dang T., Bochud M., et al. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011;18(11):745–759. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x
15. Pynnard T., Marcellin P., Lee S.S., et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)*. *Lancet*. 1998;352(9138):1426–1432. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07124-4
16. Srednevzeshevskaya stoimost skhemy lecheniya hepatita S sostavlyayet 300—400 tys. rublei [Internet]. Farmatsevticheskii Vestnik. Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Srednevzeshevskaya-stoimost-shemy-lecheniya-hepatita-S-sostavlyayet-300-400-tys-rublei.html>. Accessed: 24 June 2024.
17. Akimov I.A., Timofeev D.I., Mavzyutov A.R., et al. Vyavlenie tsirkuliruyushchei rekombinantnoi formy RF1_2k/1b virusa hepatita C v syvorotke krovi patsientov metodom OT-PCR v rezhime realnogo vremeni. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2021;66(2):122–128. (In Russ). doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-122-128
18. Esteban J.J., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology*. 2008;48(1):148–162. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.033
19. Pimenov N., Kostyushev D., Komarova S., et al. Epidemiology and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in Russia. *Pathogens*. 2022;11(12):1482. doi: 10.3390/pathogens11121482
20. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., et al. Frequency of Interferon-Resistance Conferring Substitutions in Amino Acid Positions 70 and 91 of Core Protein of the Russian HCV 1b Isolates Analyzed in the T-Cell Epitopic Context. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018:7685371. doi: 10.1155/2018/7685371
21. Chida T., Watanabe S., Ohta K., et al. Impact of amino acid substitutions in hepatitis C virus core region on the severe oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2024;212:199–206. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.12.014

Об авторах

- **Кирилл Андреевич Свирин** – младший научный сотрудник, ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (913) 107-60-67, svirin_ka@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9083-1649>.
- **Оксана Геннадьевна Половкова** – врач КЛД, ОГАУЗ «Томский фтизиопульмологический медицинский центр». +7 (960) 977-98-06, o_iwanowa@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0009-2215-9032>.
- **Елена Сергеевна Федорова** – врач КЛД, ОГАУЗ «Томский фтизиопульмологический медицинский центр». +7 (913) 770-73-20, e26015056@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1829-0142>.
- **Михаил Николаевич Камалов** – врач, ОГАУЗ «Томский фтизиопульмологический медицинский центр». +7 (923) 409-10-00, kamalovmn@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1788-4571>.
- **Алина Сергеевна Железнова** – стажер-исследователь, ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (953) 878-14-66, zheleznova_as@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0009-0006-1252-9616>.
- **Михаил Юрьевич Карташов** – старший научный сотрудник, ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (923) 419-31-92, kartashov_myu@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>.

Поступила: 28.06.2024. Принята к печати: 20.10.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Kirill A. Svirin** – State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Russia. +7 (913) 107-60-67, svirin_ka@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9083-1649>.
- **Oksana G. Polovkova** – Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center, Tomsk, Russia. +7 (960) 977-98-06, o_iwanowa@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0009-2215-9032>.
- **Elena S. Fedorova** – Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center, Tomsk, Russia. +7 (913) 770-73-20, e26015056@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1829-0142>.
- **Mikhail N. Kamalov** – Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center, Tomsk, Russia. +7 (923) 409-10-00, kamalovmn@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1788-4571>.
- **Alina S. Zheleznova** – State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Russia. +7 (953) 878-14-66, zheleznova_as@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0009-0006-1252-9616>.
- **Mikhail Yu. Kartashov** – State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Russia. +7 (923) 419-31-92, kartashov_myu@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>.

Received: 28.06.2024. Accepted: 20.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Оценка эпизоотической активности природных очагов туляремии на трех территориях Арктической зоны

Т. В. Михайлова^{*1}, Я. С. Подобедова¹, М. И. Кормилицына¹,
А. В. Амирханян¹, В. В. Баранюк², С. Б. Розенфельд³, А. Е. Дмитриев³

¹ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Минздрава России, Москва

² ФГБУ «ВНИИ Экология», Минприроды России, Москва

³ ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова», РАН, Москва

Резюме

Актуальность. Тундровые природные очаги туляремии эпизоотически активны, поддерживаются в основном популяциями эндемиков – копытного, сибирского леммингов. Однако исследования природных очагов туляремии в Арктической зоне носили и носят нерегулярный характер. В последнее время в связи с активизацией хозяйственного освоения районов Крайнего Севера особое значение приобретает изучение распространения и циркуляции природно-очаговых инфекций, в том числе туляремии. **Цель.** Оценка эпизоотической активности природных очагов туляремии тундрового типа на трех территориях Арктической зоны: о. Шокальского, побережье залива Книповича, о. Врангеля. **Материал и методы.** Проведено комплексное исследование 379 погадок хищных птиц, собранных летом 2015 и 2019 гг. на о. Врангеля, в 2019 г – на о. Шокальского и на побережье залива Книповича (полуостров Таймыр). Туляремийный антиген определяли в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА). ДНК *F. tularensis* в трубчатых костях мелких млекопитающих, извлеченных из погадок, выявляли в ПЦР-РВ. **Результаты и обсуждение.** В результате исследования полевого материала обнаружено наличие туляремийного антигена и ДНК возбудителя туляремии в погадках хищных птиц, собранных на всей обследуемой территории Заполярья. На трех обследованных территориях арктической зоны существуют эпизоотически активные тундровые природные очаги туляремии, которые поддерживаются популяциями леммингов – основных носителей. Это свидетельствует о высоком риске заражения человека при контакте с природными очагами. Подтверждение активно функционирующих природных очагов туляремии на о. Врангеля, а также вновь открытые очаги на о. Шокальского и территории побережья залива Книповича обусловливают необходимость проведения вакцинации людей, постоянно живущих и прибывающих на эти территории. **Заключение.** Эпизоотии туляремии в очагах тундрового типа, возможно, протекают непрерывно за счет высокой экологической пластичности возбудителя к различным факторам среды и отличаются стабильностью. Наличие и эпизоотическая активность природных очагов туляремии на территории Крайнего Севера указывают на высокий эпидемиологический риск для людей, находящихся на этих территориях.

Ключевые слова: туляремия, *Francisella tularensis*, природный очаг, эпизоотия, туляремийный антиген, ДНК, погадки хищных птиц

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Михайлова Т. В., Подобедова Я. С., Кормилицына М. И. и др. Оценка эпизоотической активности природных очагов туляремии на трех территориях Арктической зоны. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):50-58. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-50-58>

Epizootic Activity of Natural Foci of Tularemia in Three Territories of the Arctic Zone

TV Mikhailova^{*1}, YaS Podobedova¹, MI Kormilitsyna¹, AV Amirkhanyan¹, VV Baranyuk², SB Rozenfeld³, AE Dmitriev³

¹ The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² All-Russian Research Institute of Environmental Protection, Moscow, Russia

³ Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

* Для переписки: Михайлова Татьяна Владимировна, к. б. н., с. н. с., ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18. +7 (499) 193-73-51, +7 (903) 256-11-49, kkl41@mail.ru. ©Михайлова Т. В. и др.

** For correspondence: Mikhailova Tatiana V., Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Federal State Budget Institution N. F. Gamaleya Federal Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 18, st. Gamalei, Moscow, 123098, Russia. +7 (499) 193-73-51, +7 (903) 256-11-49, kkl41@mail.ru. ©Mikhailova TV, et al.

Abstract

Relevance. Tundra natural foci of tularemia are epizootically active. They are supported mainly by populations of endemics – ungulate and Siberian lemmings. However, studies of natural foci of tularemia in the Arctic zone were and are irregular. Recently, in connection with the intensification of economic development of the Far North, the study of the spread and circulation of natural focal infections, including tularemia, has become particularly important. **Goal Target.** Assessment of epizootic activity of natural foci of tundra-type tularemia in three territories of the Arctic zone: island Shokalsky, coast of Knipovich Bay, island Wrangel. **Materials and methods.** A comprehensive study of 379 raptor prey bird pellet samples in the summers of 2015 and 2019 was carried out on island Wrangel, in 2019 – on the island Shokalsky and on the coast of Knipovich Bay (Taimyr). **Results.** A study of field material revealed the presence of tularemia antigen and DNA of the causative agent of tularemia in the pellets of prey birds collected throughout the surveyed territory of the Arctic. Epizootically active tundra natural foci of tularemia exist in the three surveyed territories of the Arctic zone, which are supported by populations of lemmings, the main carriers. This indicates a high risk of human infection in contact with natural foci. Confirmation of actively functioning natural foci of tularemia on the island Wrangel, as well as newly discovered outbreaks on the island Shokalsky and the coastal areas of Knipovich Bay necessitate vaccination of people permanently living and staying in these territories. **Conclusion.** Natural foci of tundra-type tularemia were identified on the surveyed territories of Shokalsky Island and Knipovich Bay. Studies of pellets of prey birds and tubular bones from pellets collected on Wrangel Island confirmed previously identified active natural foci of tundra-type tularemia and the continuity of the epizootic process in this territory. Epizootics of tularemia in tundra-type foci may occur continuously due to the high ecological plasticity of the pathogen to various environmental factors and are stable. The presence and epizootic activity of natural foci of tularemia in the Far North indicate a high epidemiological risk for people visiting these territories.

Keywords: tularemia, *Francisella tularensis*, natural focus, epizootic, tularemia antigen, DNA, pellets of birds of prey

No conflict of interest to declare.

For citation: Mikhailova TV, Podobedova YaS, Kormilitsyna MI, et al. Epizootic activity of natural foci of tularemia in three territories of the Arctic zone. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):50-58 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-50-58>

Введение

Возбудитель туляремии – *Francisella tularensis* McCoy et Chapin, относится к группе наиболее опасных инфекционных агентов [1]. Природные очаги туляремии эпизоотически активны, широко распространены в различных природных зонах Российской Федерации, в том числе и в северных широтах. Туляремийные очаги в Заполярье были выявлены и описаны еще в 1950–70-х гг. Их эпизоотическая активность была доказана при исследовании органов мелких млекопитающих [2–4]. Однако изучение природных очагов туляремии в Арктической зоне носили и носят нерегулярный характер. Литературные источники, касающиеся туляремии в Заполярье, немногочисленны и в основном описывают эпидемиологическую ситуацию в Северо-Западном федеральном округе, в отдельных субъектах РФ.

В последнее время в связи с активизацией хозяйственного освоения районов Крайнего Севера, включая Арктическую зону, особое значение приобретает изучение распространения и циркуляции природно-очаговых инфекций, в том числе туляремии. Эти исследования имеют, несомненно, практическое значение для планирования и осуществления мер профилактики природно-очаговых заболеваний в Заполярье.

В полярных и приполярных районах активно идет промышленное освоение нефтяных, газовых месторождений, добыча полезных ископаемых. В настоящее время в Заполярье располагаются незамерзающие порты, обеспечивающие круглогодичный прием различных судов, в том числе

и круизных с туристами из разных стран, а также транзит международного грузопотока. Перспективы развития Арктики способствуют притоку новых людей на вахтовые или постоянные работы.

Кроме того, в последние годы быстрыми темпами развивается экологический туризм на ранее недоступных территориях Крайнего Севера.

Все это увеличивает возможность контактов людей с возбудителями природно-очаговых инфекций и, в свою очередь, приводит к росту заболеваемости. На вновь осваиваемых территориях возможна вспышечная заболеваемость туляремией. Особенно это актуально в настоящее время в соответствии со стратегией развития Арктической зоны РФ.

Очаги туляремии тундрового типа поддерживаются в основном популяциями эндемиков – копытного и сибирского леммингов, которые в годы их высокой численности обеспечивают массовую циркуляцию возбудителя [2]. Природные очаги тундрового типа выявлены на Кольском, Югорском полуостровах, Ямале, Таймыре, на Чукотке, острове Врангеля, в Западной и Восточной Якутии [3]. Еще в начале 70-х годах прошлого столетия впервые на Таймыре установлено существование тундровых (лемминговых) природных очагов туляремии [2]. В 1973 г. был выделен возбудитель туляремии (*F. tularensis* subsp. *holarctica*) от сибирского и копытного леммингов.

В 1982 г. на о. Врангеля был обнаружен туляремийный антиген в органах павших леммингов, в 1984 г. зарегистрирован первый случай заболевания человека туляремией [3]. В ходе исследо-



ваний 2002–2011 гг. туляремийный антиген выявлялся в погадках хищных птиц (ПХП) и помете хищных млекопитающих, а также был обнаружен ДНК возбудителя в трубчатых костях погадок и крови леммингов [4, 5].

Поэтому особую роль играет регулярная оценка эпизоотического состояния природных очагов туляремии, которые постоянно функционируют и имеют эпидемическую опасность.

Цель исследования – оценка эпизоотической активности природных очагов туляремии тундрового типа на трех территориях Арктической зоны: о. Шокальского, побережье залива Книповича, о. Врангеля.

Материалы и методы

Исследования проводили в трех районах арктической зоны: на территории о. Врангеля – июнь по июль 2015 г. и май–август 2019 г.; о. Шокальского, входящего в состав Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), – в июле 2019 г.; на полуострове Таймыр на южном побережье залива Книповича (Таймырский залив) ($76^{\circ}04'$ с.ш., $98^{\circ}32'$ в.д.) – в июле 2019 г.

Исследования на о. Шокальского проводили на двух участках северного берега реки Переправа в нижнем течении ($72^{\circ}55'$ с.ш. и $74^{\circ}25'$ в.д.; $72^{\circ}56'$ с.ш. и $74^{\circ}18'$ в.д.).

За период наблюдений было всего собрано и исследовано 379 образцов ПХП: на о. Врангеля – 327, на полуострове Таймыр – 25 экземпляров, о. Шокальского – 30 образцов. Погадки белых сов (*Bubo scandiacus*), синоним: *Nyctea scandiaca*), среднего (*Stercorarius pomarinus*) и длиннохвостого (*S. longicaudus*) поморников) собраны около мест их гнездования, а также на присадах. Хранили образцы при комнатной температуре, исследовали с использованием иммуно-серологического и молекулярно-биологического методов.

Наличие туляремийного антигена определяли в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с эритроцитным туляремийным иммуноглобулиновым диагностиком (набор «РНГА-Тул-Иг-СтавНИПЧИ», Россия).

Для выявления ДНК *F. tularensis* применяли полимеразную цепную реакцию в реальном времени (ПЦР-РВ). Были исследованы трубчатые кости, извлеченные из ПХП. Подготовка погадок и трубчатых костей описана ранее [5]. Измельченные кости помещали в раствор «Проба Рапид» в соотношении 50–60 мг на 250 мкл раствора, в течение 1 часа содержимое пробирок перемешивали медленным переворачиванием и далее выделяли ДНК по инструкции производителя» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Использовали 2,5-кратную реакционную смесь для проведения ПЦР-РВ в двух вариантах: 1) с добавлением $MgCl_2$, 2) в присутствии красителя SYBR GREEN I.

Применили видоспецифические праймеры и зонды (TagMan пробы): 1) ISFtu2F/ISFtu2R

и зонд ISFtu2P [6], 2) модифицированные праймеры IpnA2F/IpnA2R (размер амплифицируемого участка 82 п.н.) (5'-3') CGCAGGTTAGCGAGCTGTT / AGCAGCAGCAGTATCTTAGC и зонд IpnA2P (FAM 5'-3') TAGGGTTAGGTGGCTCTGATGATG [7]. Некоторые ДНК-положительные образцы исследовали дополнительно для идентификации подвида (*holarctica*) с использованием модифицированной праймерной пары, амплифицирующей участок ДНК *F. tularensis* subsp. *holarctica* (размером 85–87 п.н.): ISFtu2Hol F/ISFtu2HolR (5'-3') AGCTTGACTTTATTGGCTAC / ACATTCCCATTAATAAAAGTCTTG [8]. Реакционные смеси, праймеры и зонды были изготовлены в ООО «Синтол» (Россия). В качестве отрицательного контроля использовали дезионизированную воду, а для положительного контроля – образцы, содержащие ДНК-матрицу *F. tularensis* штамма 503 (и дополнительно для дифференциации подвида – штамм Schu subsp. *tularensis*). Объем исследуемой ДНК-матрицы составлял 5 мкл, объем конечной смеси – 25 мкл.

ПЦР-РВ проводили в приборе Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия). Программа термоциклирования реакционных смесей (с зондом): I цикл – 94°C , 5 мин; II цикл – ($59\text{--}60^{\circ}\text{C}$, 50 сек; 94°C , 15 сек) \times 45 циклов. Режим амплификации в реакции с праймерной парой: I цикл – 94°C , 5 мин; II цикл – (59°C , 50 сек и 94°C , 15 сек) \times 10 повторов и последующим продолжением циклирования 30 повторов с детекцией; III цикл – 72°C , 20 сек. После амплификации проводили плавление в диапазоне между 67 и 94°C с последующим дифференциальным анализом кривой плавления.

Все погадки были разобраны для определения содержимого. Обнаруженные костные останки млекопитающих по возможности были идентифицированы до вида. Видовой состав грызунов, извлеченных из погадок, определяли по морфологическим отличиям костей черепа и строению зубов. Погадки с этих территорий содержали костные останки сибирского лемминга (*Lemmus sibiricus*), лемминга Виноградова (*Dicrostonyx vinogradovi*), копытного лемминга (*D. torquatus*).

При статистической обработке материала использованы стандартные биометрические методы, критерий χ^2 . Расчеты выполнены с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0». Данные считали достоверными при превышении 95% уровня значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Исследование полевого материала выявило наличие туляремийного антигена и ДНК возбудителя туляремии в ПХП, собранных на всей обследуемой территории Заполярья.

В погадках с о. Шокальского в 28 из 30 (93,3%) образцов обнаружены антиген и/или ДНК возбудителя туляремии. Туляремийный антиген выявлен в 60% образцах с титрами 1:6–1:96, тогда как ДНК туляремийного микробы – в 96,4% ПХП ($\chi^2 =$

11,052, $p = 0,001$) (табл. 1). Из 27 погадок, содержащих ДНК, в 25 образцах (92,6%) достоверно определили подвид *holarctica*. Все 30 ПХП содержали костные останки сибирских леммингов. Большой процент погадок с антигеном и ДНК возбудителя туляремии указывают на эпизоотию среди этих грызунов на исследуемых территориях о. Шокальского (табл. 1).

На территории залива Книповича в 23 погадках (92%) также был обнаружен антиген и/или ДНК возбудителя туляремии. Туляремийный антиген выявлен в 28% образцов погадок с титрами 1:6–1:192, тогда как ДНК *F. tularensis* – в 88% ($\chi^2 = 18,47$, $p < 0,001$) (см. табл. 1). В 22 из 25 исследованных ПХП был обнаружен фрагмент ДНК *F. tularensis*, позволивший определить циркуляцию штаммов *F. tularensis* subsp. *holarctica*. На Таймыре, как и на о. Шокальского, основным носителем возбудителя туляремии является сибирский лемминг (*L. sibiricus*). Костные останки этого вида были определены в 24 погадках. Одна погадка содержала останки костей копытного лемминга (*D. torquatus*), из которых мы также выделили ДНК возбудителя туляремии.

Результаты исследований, проведенных на о. Врангеля, представлены в таблице 2. На о. Врангеля в 2015 г. погадки были собраны на модельном участке «Гнездовые» около стационара Пик Тундровый в долине р. Тундровая и в окрестностях стаци-

она Нижнетундровая (рис. 1). Одна из найденных погадок (стационар Нижнетундровая) по внешнему виду относилась к прошлогодней, в ней обнаружен и антиген (титр 1:80), и ДНК туляремийного микробы. Содержимое погадок состояло из костных останков лемминга Виноградова (*D. vinogradovi*). После предшествовавшей в 2014 г. высокой численности леммингов и, вероятно, прошлогодней эпизоотии туляремии, в 2015 г. наблюдалась крайне низкая численность леммингов на о. Врангеля. В связи с этим на всей территории острова не зарегистрировано ни одного гнезда белой совы и поэтому было собрано незначительное количество погадок.

На о. Врангеля в 2015 г. почти все погадки содержали антиген и/или ДНК *F. tularensis* (см. табл. 2). Антиген возбудителя выявлен в 41,2 ± 11,6% образцах в титрах 1:10–1:80, а специфические фрагменты ДНК обнаружены в 81,8% ± 15,1 ПХП ($\chi^2 = 11,648$, $p < 0,001$).

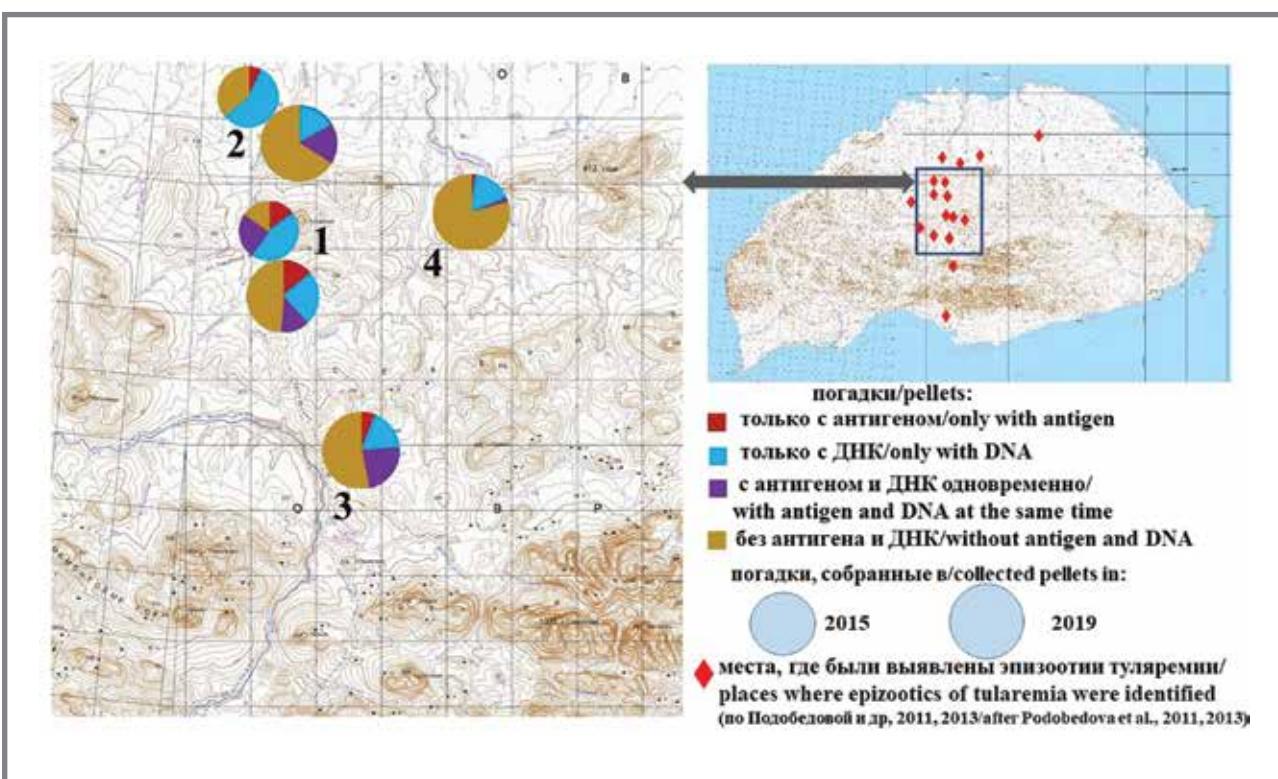
Исследования на о. Врангеля были продолжены через 4 года – в 2019 г. В этот раз были обследованы четыре территории – окрестности стационаров Пик Тундровый, Нижнетундровая, районы реки Невизвестной и Лемминговой, среднее течение реки Мамонтовой (рис. 1). В 2019 г. отмечали рост численности леммингов, ПХП, по сравнению с 2015 г., было собрано в 8,6 раз больше, ($\chi^2 = 30,326$, $p < 0,001$). Тем не менее, количество положительных

Таблица 1. Результаты комплексного исследования погадок хищных птиц, собранных на острове Шокальского и побережье залива Книповича в 2019 г.

Table 1. Results of a comprehensive study of prey bird pellets collected on Shokalsky Island and the coast of Knipovich Bay in 2019

Место сбора Gathering place	Кол-во иссл-ых погадок Number of pellets studied	Из них с туляремийным антигеном (АГ) Of them with tularemia antigen (AG)			Кол-во иссл-ых погадок с костями Number of studied pellets with bones	Из них с ДНК <i>F. tularensis</i> Of them with <i>F. tularensis</i> DNA		Одновременно с АГ+ДНК <i>F. tularensis</i> AG+DNA <i>F. tularensis</i> of simultaneously	
		n	% p ± 2mp	титры в РПГА titles in RPRA		n	% P±2mp	n	% P±2mp
о. Шокальского, р. Переправа 72°56' с.ш., 74°18' в.д. Shokalsky Island, river Pereprava 72°56' n. l.; 74°18' e. l.	17	12	70,6 ± 15,4	1:6 – 1:96	16	15	93,8 ± 17,4	11	68,8 ± 15,3
о. Шокальского, северный берег р. Переправа 72°55' с.ш., 74°25' в.д. Shokalsky Island, the northern shore of the river Pereprava 72°55' n. l.; 74°25' e. l.	13	6	28 ± 12,9	1:6 – 1:12	12	12	100 ± 18,3	6	50 ± 13,4
Итого Total	30	18	60,0 ± 13,7	1:6 – 1:96	28	27	96,4 ± 16,4	17	56,7 ± 13,9
Залив Книповича 76°04' с.ш., 98°32' в.д. Knipovich Bay 76°04' n. l.; 98°32' e. l.	25	7	28 ± 10,0	1:6 – 1:92	25	22	88 ± 16,2	6	24 ± 9,30

Рисунок 1. Распространение природных очагов туляремии тундрового типа на острове Врангеля
Figure 1. Distribution of natural foci of tundra-type tularemia on Wrangel Island



Приложение: 1 – стационар Пик Тундровый, 2 – стационар Нижнетундровая, 3 – среднее течение реки Мамонтовая, 4 – стационар Неизвестная, река Лемминговая.

Note: 1 – Tundra Peak station, 2 – Nizhnetundrovaya station, 3 – middle reaches of the Mamontovaya River, 4 – Neizvestnaya station, Lemmingovaya River.

погадок составило 41,38%. Туляремийный антиген выявлен в 22% погадок (с титрами 1:6–1:192), а ДНК *F. tularensis* – почти в 38% образцах ($\chi^2 = 15,360$, $p < 0,001$) (табл. 2). В 42 погадках (16,3%) были выявлены и антиген, и ДНК.

Эпизоотии туляремии выявлены во всех исследуемых районах о. Врангеля (см. табл. 2). В районах стационара Пик Тундровый и реки Мамонтовой было собрано большее количество погадок, содержащих антиген (27–29%) и ДНК (39–46%). В окрестностях стационара Неизвестная и р. Лемминговая туляремийный антиген и ДНК возбудителя *F. tularensis* выявлены лишь в единичных пробах ($\chi^2 = 4,890$ – $12,035$, $p = 0,002$ – $0,029$), доля погадок с антигеном составила 17 и 4% и с ДНК – 35 и 20%.

Обсуждение

Известно, что очаги туляремии тундрового типа приурочены к тундровой и лесотундровой зонам. Основными носителями возбудителя инфекции в очагах тундрового типа являются сибирский (*L. sibiricus*) и копытный (*D. torquatus*) лемминги, лемминг Виноградова (*D. vinogradovi*), некоторые виды серых полевок – Миддендорфа (*Microtus middendorffii*), узкочерепная (*M. gregalis*), полевка-экономка (*M. oeconomus*) [2,9]. В очагах этого типа возбудитель туляремии неоднократно был выделен из проб воды, льда, ила, открытых тунд-

ровых водоемов и почвенного субстрата вокруг гнезд [9].

Острова Шокальского, Врангеля и полуостров Таймыр расположены преимущественно в тундровой зоне, за исключением южной части Таймырского полуострова, которая находится в лесотундровой зоне. На исследуемой территории фауна мелких млекопитающих (ММ) не отличается видовым разнообразием. Некоторые исследователи отмечают, что на о. Шокальского население ММ моновидовое, представлено только одним видом – сибирским леммингом [10]. Однако нам удалось в одной погадке, содержащей ДНК *F. tularensis*, по костным останкам черепа идентифицировать копытного лемминга. Также Г. И. Чувашов в 2001 г. на о. Шокальского отмечал регулярные встречи сибирского и копытного леммингов [11]. На Таймыре основные обитающие виды ММ – сибирский и копытный лемминги. Другие мышевидные грызуны и насекомоядные – полевка-экономка, Миддендорфа, узкочерепная полевки, средняя (*Sorex saecutiens*) и тундряная (*S. tundrensis*) бурозубки встречаются изредка в лесотундровой зоне полуострова. На о. Врангеля в тундровых экосистемах фоновыми видами являются два вида леммингов – сибирский и Виноградова. Сибирский лемминг предпочитает кочкарниковую тундру, а Виноградова – более сухие предгорные районы [5].

Таблица 2. Результаты комплексного исследования погадок хищных птиц, собранных на острове Врангеля в 2015 и 2019 гг.

Table 2. Results of a comprehensive study of prey bird pellets collected on Wrangel Island in 2015 and 2019

Место сбора (год), № точки на карте (рис. 1) Place of collection (year), point number on the map (Fig.1)	Кол-во иссл-ых погадок Number of pellets studied	Из них с туляремийным антигеном (АГ) Of them with tularemia antigen (AG)			Кол-во иссл-ых погадок с костями Number of studied pellets with bones	Из них с ДНК F. tularensis Of them with F. tularensis DNA		Одновременно с АГ+ДНК F. tularensis AG+DNA F. tularensis of simultaneously	
		n	% $P \pm 2mp$	титры в РПГА titles in RPHA		n	% $P \pm 2mp$	n	% $P \pm 2mp$
(2015)									
р. Тундровая, стационар Пик Тундровый (№1) Tundra River, Peak Tundra station (№1)	20	8	40,0 ± 11,8	1:10–1:40	19	14	73,7 ± 15,6	5	26,3 ± 9,8
Стационар Нижнетундровая (№2) Nizhnetundrovaya station (№ 2)	14	6	42,9 ± 12,4	1:24–1:80	14	13	92,9 ± 17,6	5	35,7 ± 11,4
Итого в 2015 г. Total in 2015 year	34	14	41,2 ± 11,6	1:10–1:80	33	27	81,8 ± 15,1	10	30,3 ± 10,2
(2019)									
р. Тундровая, стационар Пик Тундровый (№1) Tundra River, Peak Tundra station (№1)	92	25	27,2 ± 8,8	1:6–1:192	82	32	39,0 ± 10,0	11	13,4 ± 6,8
Стационар Нижнетундровая (№2) Nizhnetundrovaya station (№ 2)	46	8	17,4 ± 7,8	1:6–1:12	39	14	35,2 ± 10,8	7	17,9 ± 8,0
р. Мамонтовая, среднее течение (№3) Mamontovaya River, middle course (№ 3)	104	30	28,8 ± 8,8	1:6–1:160	91	42	46,2 ± 10,1	23	25,3 ± 8,6
р. Лемминговая, стационар Неизвестная (№4) Lemmingovaya River, Unknown station (№ 4)	48	2	4,2 ± 4,0	1:6–1:24	45	9	20,0 ± 8,4	1	2,2 ± 2,9
Итого в 2019 г. Total in 2019 year	290	65	22,4 ± 5,5	1:6–1:192	257	97	37,7 ± 2,1	42	16,3 ± 6,0

В годы подъема численность леммингов в тундровой зоне может достигать более 300 особей на 1 га, и в годы пиков их численности наблюдаются разлитые эпизоотии [2]. Кроме того, лемминги в тундровой зоне являются основным кормом хищных птиц. Следует отметить, что колебания численности леммингов отражаются на численности и гнездовании птиц-миофагов [12]. На исследуемых территориях средний поморник и белая сова встречаются повсеместно, особенно в годы «мышиной напасти». Поморники являются кочующими птицами, нерегулярно прилетают в северные территории, как правило, в годы высокой численности леммингов, которые составляют основной рацион в период гнездования [13]. Полярная (белая) сова гнездится на о. Шокальского и на полуострове Таймыр только в годы высокой численности леммин-

гов, тогда как на о. Врангеля она может обитать и в годы низкой численности грызунов, и в зимний морозный период, питаясь леммингами, которые не впадают в спячку [14–16].

В Арктической зоне Европейской части, в Западной Сибири и на Чукотке многолетняя динамика численности леммингов, основных носителей возбудителя в тундровых очагах, характеризуется отсутствием выраженной цикличности [17]. С 1993 по 2019 гг. ярко выраженные пики численности леммингов либо не наблюдались вообще, либо они были отмечены не более трех раз. Однако в центральных районах Арктики – от запада Таймыра до низовьев Колымы, а также на о. Врангеля сохраняется типичная динамика с чередованием пиков и депрессий периодичностью 3–6 (на о. Врангеля – до 8) лет.

Погадки хищных птиц являются одним из индикаторов эпизоотий [18]. Как правило, птицы в первую очередь отлавливают больных ослабленных зверьков. Выявление туляремийного антигена и ДНК возбудителя туляремии в ПХП позволяет косвенно обнаруживать эпизоотии, протекающие в настоящее время, в момент обследования территории, или рекогносцировочно в недавнем прошлом [19]. Об интенсивности эпизоотий можно судить по количеству положительных образцов в каждом месте исследования с учетом численности грызунов. Следует отметить, что в период наших наблюдений на всей обследуемой территории были выявлены эпизоотии туляремии.

На о. Шокальского впервые проведено комплексное иммуно-серологическое и молекулярно-генетическое исследование ПХП на наличие возбудителя туляремии. Визуально по внешнему виду все погадки принадлежали белым совам. Считается, что на о. Шокальского этот вид сов – кочующий – численность и гнездование которого связаны с основной его кормовой базой – леммингами [12]. В 2019 г., после предшествовавшей лемминговой депрессии, численность зверьков была в фазе роста, и отмечались лишь единичные встречи белой совы без гнездования, чем, следовательно можно объяснить незначительное количество собранных погадок [12,20]. Тем не менее, большое количество положительных погадок и достаточно высокие титры антигена (до 1:92) указывали на интенсивную эпизоотию туляремии среди леммингов.

На Таймыре в окрестностях залива Книповича, как и на о. Шокальского, в 2019 г. отмечали рост численности леммингов [16]. Однако в 2018 г. депрессию леммингов не наблюдали, численность леммингов (*L. sibiricus* и *D. torquatus*) была средней. Но, даже несмотря на малое количество собранных погадок на полуострове Таймыр, результаты исследования ПХП указывают на функционирование природных очагов туляремии. Об этом свидетельствует довольно большой процент туляремийного антигена и ДНК *F. tularensis* в собранных образцах погадок, как от белых сов, так и средних поморников (21 и 4 погадки соответственно).

Эпизоотологические исследования природных очагов туляремии на о. Врангеля подтвердили их эпизоотическую активность и длительное сохранение возбудителя в природе [4,5]. Проведенные исследования еще в 2002–2011 гг. показали, что практически во всех обследуемых районах острова ежегодно в ПХП выявляли антиген – в окрестностях р. Мамонтовая, р. Лемминговая, стационаров Пик Тундровый и Нижнетундровая. В 2015 и 2019 гг. эпизоотии также отмечены в этих районах, что является доказательством постоянного существования очагов туляремии на острове (см. рис. 1). Результаты длительного ежегодного мониторинга на о. Врангеля позволили еще в начале 2000-х гг. выявить широкое распространение тундровых природных очагов туляремии в 17 районах остро-

ва [21]. Ежегодные эпизоотии носили вялотекущий характер, за исключением 2011 г., когда на фоне высокой численности леммингов была разлитая эпизоотия туляремии [5,21]. Однако следует отметить, что собранные в тот период погадки птиц исследованы менее чувствительными серологическими методами, которые не давали возможность выявить туляремийный антиген в материале при концентрации менее 1×10^6 КОЕ/мл. Использование ПЦР-РВ способствовало дополнительному выявлению проб с относительно малым содержанием субстрата ДНК *F. tularensis* в тех случаях, когда антиген в пробах обнаружен не был.

Выявление эпизоотий наиболее эффективно при сочетании иммуно-серологического и молекулярно-биологического методов. РПГА позволяет обнаруживать туляремийный антиген в погадках в концентрации, эквивалентной 10^{7-8} микробных клеток. Метод ПЦР-РВ обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с серологическим, так как выбранные две праймерные пары с зондами амплифицируют минимальное количество сохранившихся ген-мишеней возбудителя. Высокочувствительная тест-система ISFtu2F/R+ISFtu2P позволяет определить единичные клетки или геном-эквиваленты.

Экстракти погадок не исследовали в ПЦР, так как ДНК, вероятнее всего, разрушается в пищеварительном тракте птиц [5]. Выбор трубчатых костей, извлеченных из погадок, основан на персистенции микробов в костном мозге [18]. Выявление в ПЦР-РВ ДНК *F. tularensis* в костных останках мелких млекопитающих из погадок является наиболее информативным методом, как при первичном обследовании, так и при подтверждении эпизоотической активности природного очага. Кроме того, возможно, длительность сохранения ДНК туляремийного микробы в костной ткани грызунов больше, чем туляремийного антигена в ПХП. Однако время сохранения ДНК *F. tularensis* и изменение ее концентрации в костных останках млекопитающих под влиянием биотических и абиотических факторов не известны, и для этого необходимы дальнейшие экспериментальные исследования с учетом изменения температуры окружающей среды, инсоляции, влажности [18].

Заключение

На всех трех обследованных территориях выявлены тундровые очаги туляремии. Следует отметить, что очаги туляремии активны как на фоне роста, так и спада и депрессий численности леммингов. Использование леммингами старых гнезд в качестве убежищ способствует взаимообмену эктопаразитами – гамазовыми клещами, переносчиками туляремии [22], а также горизонтальной передаче возбудителя внутри популяций основных носителей. В свое время еще Н. Г. Олсуфьев с соавт. (1972 г.) указал на непрерывность эпизоотического процесса в очагах, а П. М. Барановский

в 1991 г. предположил отсутствие межэпизоотического периода в очагах туляремии.

Основными факторами, способствующими эпизоотической активности и устойчивости природных очагов туляремии в условиях Крайнего Севера являются высокая экологическая пластичность возбудителя, адаптация к различным экосистемам, длительность выживания в окружающей среде при низких температурах [21]. При стабильных низких температурах в высоких широтах туляремийный микроб может сохранять жизнеспособность до 10 месяцев. Доказано, что бактерии *F. tularensis* способны переходить в покоящееся (некультивируемое), но жизнеспособное состояние при неблагоприятных условиях, в том числе и климатических, когда их циркуляция в природе невозможна или затруднена [23]. Покоящаяся форма обеспечивает сохранность возбудителя в почве и в водных экосистемах на протяжении межэпизоотических периодов. При смене условий существования на благоприятные бактерии способны восстанавливать метаболизм и переходить в вирулентные формы. Обратимость некультивируемых форм *F. tularensis* в исходное состояние, как правило, осуществляется с помощью чувствительных животных, что приводит к активизации эпизоотических процессов и возникновению эпидемических вспышек [24].

Подтверждение активно функционирующих природных очагов туляремии на о. Врангеля,

а также вновь открытые очаги на о. Шокальского и территории побережья залива Книповича обусловливают необходимость проведения вакцинации людей, постоянно живущих и прибывающих на эти территории. В арктических районах в условиях роста активности человека необходимо постоянно наблюдать за природно-очаговыми инфекциями на этих территориях, в том числе на тех, где обнаружены очаги с возбудителем туляремии.

Выводы

1. На обследуемых территориях острова Шокальского и залива Книповича выявлены природные очаги туляремии тундрового типа.
2. Исследования погадок хищных птиц и трубчатых костей из погадок, собранных на острове Врангеля, подтвердили наличие ранее выявленных активных природных очагов туляремии тундрового типа и непрерывность эпизоотического процесса на этой территории.
3. Эпизоотии туляремии в очагах тундрового типа, возможно, отличаются стабильностью и протекают непрерывно.
4. Наличие и эпизоотическая активность природных очагов туляремии на территории Крайнего Севера указывают на высокий эпидемиологический риск для людей, посещающих эти территории.

Литература

1. Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A., et al. *Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management*. JAMA. 2001. Vol. 285 / P. 2763–2773.
2. Марченко А. Н., Медоффев В. В. Эпидемический процесс и природная очаговость туляремии в районах освоения территорий Западной Сибири и Арктики. Северный морской путь, водные и сухопутные транспортные коридоры как снова развития Сибири и Арктики в XXI веке: Сб. докладов XX Международной научно-практической конференции. Тюмень; 2018. Т. 2. С. 163–167.
3. Подобедова Я. С. Исследование туляремии на о. Врангеля. Природа острова Врангеля: современные исследования. СПб; 2007. С. 210–215.
4. Подобедова Я. С., Мещерякова И. С., Демидова Т. Н. и др. Характеристика природных очагов туляремии на острове Врангеля. Национальные приоритеты 2011. №2 (5). С. 118–119.
5. Подобедова Я. С., Мещерякова И. С., Демидова Т. Н. и др. Мониторинг природных очагов туляремии на острове Врангеля. Мед. паразитология и паразит. болезни. 2013. № 3. С. 40–44.
6. Versage J.L., Severin D.D.M., Chu M.C., et al. Development of a multitarget Real-Time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. *J. Clin. Microbiology*. 2003. Vol. 41, №12. P. 5492–5499.
7. Lundstrom J.O., Andersson A.C., Backman S., et al. Transstadial transmission of *Francisella tularensis holartica* in mosquitoes, Sweden. *Emerg. Infect. Dis.* 2011. Vol. 17. №5. P. 794–799.
8. Kugeler K.J., Pappert R., Zhou Y., et al. Real-time PCR for *Francisella tularensis* types A and B. *Emerg. Infect. Dis.* 2006. № 12. P. 1799–1801.
9. Куликолова Е. С., Перевалова М. А., Мазепа А. В. и др. Туляремия в Сибири и на Дальнем Востоке в период с 2005 по 2016 г. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 2. С. 115–121.
10. Дубровский В. Ю. Учет леммингов на о. Шокальского в августе 2019 г.: Летопись природы за 2019 г. ФГБУ ГПЗ «Гыданский». Тазовский, 2020; книга XV. С.56. Доступно на: <https://cloud.mail.ru/public/2HSU/3cSyw4zJ8>
11. Чувашов Г. И. Гыданский заповедник и полуостров Гыданский. СПб: СПб картфабрика ВСЕГЕИ; 2001. С. 1–264.
12. Дмитриев А. Е., Низовцев Д. С. Мониторинг текущего состояния популяций птиц о. Шокальского (заповедник «Гыданский», ЯНАО) в июне - июле 2019 г. Летопись природы за 2019 г. ФГБУ ГПЗ «Гыданский». Тазовский, 2020: книга XV. С.80–158. (с. 84). Доступно на: <https://cloud.mail.ru/public/2HSU/3cSyw4zJ8>
13. Емельченко Н. Н., Низовцев Д. С. Осенняя орнитофауна острова Шокальского (Ямало-Ненецкий автономный округ). Фауна Урала и Сибири. 2017. №1. 195–209.
14. Чернявский Ф. Б., Дорогой И. В. Взаимоотношения хищников-миофагов и леммингов в арктической экосистеме (на примере острова Врангеля. Русский орнитологический журнал. 2009. Т.18, Экспресс-выпуск № 493. С. 1071–1086.
15. Литвин К. Е., Баранюк В. В. Размножение белых сов *Nyctea scandiaca* и численность леммингов на острове Врангеля. Рус. орнитол. журн. 2018. Т.27. Экспресс-выпуск 1559: С. 367–386. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/331687677_Reproduction_of_Snowy_Owls_Nyctea_scandiaca_and_lemming_numbers_on_Wrangel_Island
16. Головнюк В. В., Поповкина А. Б., Соловьев М. Ю., и др. Фауна и население птиц окрестностей залива Книповича (Северный Таймыр): современное состояние и изменения за четверть века. В сб.: Бутурлинский сборник: материалы VI Международных бутурлинских чтений; 19–21 сентября 2019 года. Ульяновск; 2019. С. 119–124.
17. Тишков А. А., Белоновская Е. А., Вайсфельд М. А. и др. Региональные биogeографические эффекты «быстрых» изменений климата в Российской Арктике в XXI в.. Арктика: экология и экономика. 2020. № 2 (38). С. 31–44.
18. Сутягин В. В., Мекка-Меченко Т. В., Когай О. В. и др. Длительность сохранения генов чумного микробы (*Yersinia pestis*) в костных останках млекопитающих. Пробл. особо опасных инф. 2016. № 4. С. 85–87.
19. Доброхотов Б. П., Мещерякова И. С. Эпизоотии туляремии в пойменно-болотных очагах Западной Сибири и сравнительная оценка различных методов их изучения. Зоол. журн. 1974. Т. 53, № 11. С. 1686–1696.
20. Дубровский В. Ю. Население мелких млекопитающих острова Шокальского (Карское море). Зоол. журн. 2016. Т. 95. № 2. С. 245–248.
21. Мещерякова И. С., Михайлова Т. В., Демидова Т. Н. и др. Эпизоотическая и эпидемическая активность природных очагов туляремии различных ландшафтно-эпидемических типов в период 2009–2014 гг. Мед. паразитология и паразит. болезни. 2016. №1. С. 42–46.
22. Тарасов М. А., Поршаков А. М., Казакова Л. В. и др. Современный кадастр видов носителей туляремийного микробы в очагах разных типов на территории России. Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2019. Т. 19, вып. 1. С. 70–78.

23. Романова Л.В., Мишанькин Б.Н., Пичурина Н.Л. и др. Некультивируемые формы *Francisella tularensis*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2000; Т. 77, №2. С. 11–15.
24. Борисова С.В., Волок О.А. Детерминанты устойчивости *Francisella tularensis* к стрессовым условиям окружающей среды. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022; Т. 99, №3. С. 362–371.

References

- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA.2001;285:2763–2773. DOI:10.1001/jama.285.21.2763.
- Marchenko N.A., Mefodyev V.V. Epidemic process and natural foci of tularemia in the areas of development of Western Siberia and the Arctic. The Northern Sea Route, water and land transport corridors as a mechanism for the development of Siberia and the Arctic in the 21 st century: Collection of reports of the XX International Scientific and Practical Conference. Tyumen;2018;2:163–167 (In Russ).
- Podobedova Ya.S. Tularemia research on Wrangel Island. The nature of Wrangel Island: modern research. St.Peterburg; 2007:210–215 (In Russ).
- Podobedova Ya.S., Meshcheryakova I.S., Demidova T.N., et al. Characteristics of natural foci of tularemia on Wrangel Island. National priorities of Russia.2011;2(5):118–119. (In Russ).
- Podobedova Ya.S., Meshcheryakova I.S., Demidova T.N., et al. Monitoring of natural foci of tularemia on Wrangel Island. Med. parasitology and parasite. diseases.2013;(3):40–44. (In Russ).
- Versage J.L., Severin D.M., Chu M.C., et al. Development of a multitarget Real-Time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. J. Clin. Microbiology.2003;41(12):5492–5499. doi:10.1128/JCM.41.12.5492-5499.2003
- Lundstrom J.O., Andersson A.C., Backman S., et al. Transstadial transmission of *Francisella tularensis holarktica* in mosquitoes, Sweden. Emerg. Infect. Dis.2011;17(5):794–799. doi:10.3201/eid1705.100426
- Kugeler K.J., Pappert R., Zhou Y., et al. Real-time PCR for *Francisella tularensis* types A and B. Emerg. Infect. Dis.2006;12:1799–1801. doi:10.3201/eid1211.060629
- Kulikalova E.S., Perevalova M.A., Mazepa A.V., et al. Tularemia in Siberia and the Far East from 2005 to 2016. Infectious diseases: news, opinions, training. 2018;7(2):115–121. (In Russ). doi:10.24411/2305-3496-2018-12014.
- Dubrovsky V. Yu. Lemming count on Shokalskiy Island in August 2019. Chronicle of Nature for 2019 FGBU Gydansky GPZ: Tazovsky, 2020;XV:56. Available at: <https://cloud.mail.ru/public/2HSU/3cSyw4zJ8> (In Russ).
- Chuvashov G.I. Gydansky Nature Reserve and the Gydansky Peninsula. St. Petersburg: St. Petersburg VSEGEI card factory; 2001:1–264. (In Russ).
- Dmitriev A. E., Nizovtsev D. S. Monitoring the current state of bird populations on the island. Shokalsky (Gydansky Nature Reserve, Yamal-Nenets Autonomous Okrug) in June - July 2019. Chronicle of Nature for 2019 FGBU Gydansky GPZ: Tazovsky,2020;XV:80–158. Available at: <https://cloud.mail.ru/public/2HSU/3cSyw4zJ8> (In Russ).
- Emelchenko N. N., Nizovtsev D. S. Autumn avifauna of the Shokalskiy Island (the Yamal-Nenets autonomous district). Fauna of the Urals and Siberia. 2017;1:195–209 (In Russ).
- Chernyavsky F.B., Dorogoy I.V. Relationships between myophagous predators and lemmings in the Arctic ecosystem (using the example of Wrangel Island. Russian Ornithological Journal.2009;18(493):1071–1086. (In Russ).
- Litvin K.E., Baranyuk V.V. Reproduction of snowy owls *Nyctea scandiaca* and the number of lemmings on Wrangel Island // Rus. Ornithol. Journ. 2018;27(1559):367–386. Available at: https://www.researchgate.net/publication/331687677_Reproduction_of_Snowy_Owls_Nyctea_scandiaca_and_lemming_numbers_on_Wrangel_Island (In Russ).
- Golovnyuk V.V., Popovkina A.B., Solovyov M.Yu., et al. Fauna and population of bird in the Knipovich Bay Area (Northern Taimyr): current status and changes over a quarter of a century [Abstract]. In: Buturlinsky collection: materials of the VI International Buturlinsky readings; 19–21 September 2019. Ulyanovsk; 2019:119–124. (In Russ).
- Tishkov A.A., Belonovskaya E.A., Weisfeld M.A., et al. Regional biogeographical effects of «rapid» climate changes in the Russian Arctic in the 21st century. Arctic: ecology and economics. 2020;2(38):31–44 (In Russ). doi:10.25283/2223-4594-2020-2-31-44
- Suttyan V.V., Mecca-Mechenko T.V., Kogai O.V., et al. Duration of Conservation of Plague Microbe (*Yersinia pestis*) Genes in Mammalian Bone Remains. Probl. especially dangerous information.2016;(4):85–87. doi: 10.21055/0370-1069-2016-4-85-87 (In Russ).
- Dobrokhotov B.P., Meshcheryakova I.S. Epizootics of tularemia in floodplain-marsh foci of Western Siberia and a comparative assessment of various methods of their study. Zool. Journal. 1974; 53(11): 1686–1696 (In Russ).
- Dubrovsky V.Yu. Population of small mammals on Shokalskiy Island (The Kara Sea). Zool. Journal.2016;95(2):245–248. (In Russ). doi:10.7868/S0044513416010049
- Meshcheryakova I.S., Mikhailova T.V., Demidova T.N., et al. Epizootic and epidemic activity of natural foci of tularemia of various landscape-epidemic types in the period 2009–2014. Med. parasitology and parasite. diseases. 2016;1:42–46. (In Russ).
- Tarasov M. A., Porshakov A. M., Kazakova L. V., et al. Modern Cadastre of Species of Tularemia Microbe Carriers Habitant in Tularemia Foci of Different Types, Situated in the Territory of Russia. Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology.2019;19(1):70–78 (in Russian). doi:<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-1-70-78>
- Romanova L.V., Mishan'kin B.N., Pichurina N.L., et al. Noncultivable forms of *Francisella tularensis*. Journ. of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2000; 77(2):11–15. (in Russian)
- Borisova S.V., Volokh O.A. Determinants of resistance of *Francisella tularensis* to environmental stress. Journ. of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2022;99(3):362–371 (in Russian). doi:<https://doi.org/10.36233/0372-9311-219>

Об авторах

- Татьяна Владимировна Михайлова** – с. н. с., ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, Москва. +7 (903) 256-11-79, +7 (495) 190-73-51, kkl41@mail.ru. ORCID 0000-0002-2750-4773.
- Яна Сергеевна Подобедова** – м. н. с., ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, Москва. +7 (495) 190-73-51, yana.wrangel@gmail.com. ORCID 0000-0002-9667-491X.
- Марина Ильинична Кормилисина** – с. н. с., ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, Москва. +7(495) 190-73-51, mkormilits@mail.ru. ORCID 0000-0003-3433-9339.
- Ани Врежевна Амирхянян** – м. н. с., ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, Москва. +7(495) 190-73-51, a.amirkh@mail.ru.
- Василий Васильевич Баранюк** – Всероссийский научно-исследовательский институт охраны окружающей среды (ВНИИ Экология), Москва. ORCID 0000-0001-8247-4143.
- Софья Борисовна Розенфельд** – с. н. с., Институт проблем экологии и эволюции им А.Н. Северцова РАН, Москва. +7 (499) 135-22-47, rozenfeld@sev-in.ru. ORCID 0000-0003-0015-4547.
- Александр Евгеньевич Дмитриев** – н. с., Институт проблем экологии и эволюции им А.Н. Северцова РАН, Москва. +7 (499) 783-32-26, zzu@inbox.ru.

Поступила: 08.07.2024. Принята к печати: 13.08.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Tatiana V. Mikhailova** – senior researcher, Federal State Budget Institution N. F. Gamaleya Federal Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow. +7 (903) 256-11-79, +7 (495) 190-73-51, kkl41@mail.ru. ORCID 0000-0002-2750-4773.
- Yana S. Podobedova** – junior researcher, Federal State Budget Institution N. F. Gamaleya Federal Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow. +7 (495) 190-73-51, yana.wrangel@gmail.com. ORCID 0000-0002-9667-491X.
- Marina I. Kormilitsyna** – senior researcher, Federal State Budget Institution N. F. Gamaleya Federal Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow. +7 (495) 190-73-51, mkormilits@mail.ru. ORCID 0000-0003-3433-9339.
- Ani V. Amirkhanyan** – junior researcher, Federal State Budget Institution N. F. Gamaleya Federal Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow. +7 (495) 190-73-51, a.amirkh@mail.ru.
- Vasiliy V. Baranyuk** – All-Russian Research Institute of Environmental Protection (VNII Ecology), Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-8247-4143.
- Sofya B. Rozenfeld** – senior researcher, Institute of Problems Ecology and Evolution them A.N. Severtsova Russian Academy Sciences, Moscow, Russia. +7 (499) 135-22-47, rozenfeld@sev-in.ru. ORCID 0000-0003-0015-4547.
- Alexandr E. Dmitriev** – senior researcher, Institute of Problems Ecology and Evolution them A.N. Severtsova Russian Academy Sciences, Moscow, Russia. +7 (499) 783-32-26, zzu@inbox.ru.

Received: 08.07.2024. Accepted: 13.08.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Модельная оценка эффективности своевременной изоляции пациентов с признаками респираторной инфекции в детском стационаре

Н. В. Саперкин^{*1}, Л. Ю. Послова², М. Ю. Кириллин³, М. Е. Гарбуз¹, О. В. Ковалишена¹

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

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская больница», г. Нижний Новгород

³ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А. В. Гапонова-Грекова РАН», г. Нижний Новгород

Резюме

Актуальность. Внутрибольничные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) выступают значимой причиной высокой заболеваемости в педиатрических стационарах, особенно в отделениях для детей раннего возраста. Для борьбы с ИСМП сохраняется потребность в противоэпидемических и профилактических мероприятиях с доказанной эффективностью. Современным способом объективной оценки мер по контролю инфекции служит математическое моделирование. **Цель.** Определение возможной тенденции распространения внутрибольничных ОРВИ в условиях крупного многопрофильного детского стационара, а также оценка эффективности своевременной изоляции пациентов с признаками ОРВИ. **Материалы и методы.** Для оценки эффективности своевременной изоляции пациентов с признаками ОРВИ применили агентную модель распространения внутрибольничной инфекции. Были использованы первичные данные о заболеваемости ОРВИ, количестве коек, составе и частоте заносов в многопрофильный неинфекционный детский стационар областного уровня. В модели также реализована возможность смены агентом отделения. Для моделирования противоэпидемического мероприятия в разработанную имитационную модель было включено выполнение врачом локального алгоритма действий в случае обнаружения больного с симптомами ОРВИ (50% вероятность несоблюдения изоляции; 100% практически все источник инфекции изолированы, принятие решения, идеальный вариант). Эффективность изоляции источника инфекции оценивали при разных ее вариантах. Вычисления и статистический анализ выполняли в MATLAB 7.6 и R 4.2.1(RStudio). **Результаты и обсуждение.** Максимальные значения абсолютного суточного прироста случаев ОРВИ наблюдались тогда, когда правила изоляции источника инфекции не соблюдались – медиана 32,9 (МКИ 32,4–33,4) заболевших (колебания от 4,0 до 34,8). С увеличением вероятности изоляции пациента с ОРВИ прирост заболевших снижался: при вероятности изоляции источника 50% медиана составляла 5,7 (5–6,5), при 90% – 3,1 (2,8–3,6), при 100% – 2,9 (2,6–3,4). При сравнении отделений в динамике по модельным оценкам отмечалась их неодинаковая вовлеченность в эпидемический процесс иcanoобразное распространение инфекции. Выявлены статистически значимые различия в прогнозируемом числе случаев ОРВИ при разном уровне изоляции. **Заключение.** Получены доказательства эффективности своевременной изоляции источника инфекции, что может быть использовано при обосновании мероприятий по контролю ИСМП.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, изоляция, агентная модель, внутрибольничная инфекция, инфекционный контроль

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Саперкин Н. В., Послова Л. Ю., Кириллин М. Ю. и др. Модельная оценка эффективности своевременной изоляции пациентов с признаками респираторной инфекции в детском стационаре. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):59-67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-59-67>

Effectiveness of Timely Isolation of Patients with Respiratory Infection in a Children's Hospital: a Simulation Study

NV Saperkin^{*1}, LJU Poslova², MJU Kirillin³, ME Garbuz¹, OV Kovalishena¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²State Budgetary Institution of Healthcare of the Nizhny Novgorod Region «Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital», Nizhny Novgorod, Russia

³A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia

* Для переписки: Саперкин Николай Валентинович, к. м. н., магистр (MSc), доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603074, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. +7 (903) 847-45-89, +7 (831) 439-01-84, saperkinnv@mail.ru. ©Саперкин Н. В. и др.

** For correspondence: Nikolai V. Saperkin, Cand. Sci. (Med.), MSc, associate professor, Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Pl. Minina i Pozharskogo, Nizhny Novgorod, Russia, 603074. +7 (903) 847-45-89, +7 (831) 439-01-84, saperkinnv@mail.ru. ©Saperkin NV, et al.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Abstract

Relevance. Hospital-acquired acute respiratory viral infections (ARVI) are a significant cause of high morbidity in pediatric hospitals, especially in departments for small children. To control HCAI, there is still a need for evidence-based anti-epidemic and preventive measures. Mathematical modeling is known to be an attractive approach for objectively assessing infection control measures. In this study, we demonstrate effectiveness of timely isolation of the source of respiratory infection (i.e. an infected individual) which might be revealed in a large pediatric hospital. **Materials & Methods.** We developed an agent-based model of the spread of nosocomial respiratory infection to assess the effectiveness of timely isolation of patients with ARVI. Primary data on the incidence of ARVI, the number of beds, and the frequency of infection in a multidisciplinary non-infectious children's hospital at the regional level were used. The model also implements the ability of the agent to change the department. To simulate the anti-epidemic measure, we included in the developed simulation model the execution of a local algorithm of actions by a doctor in the event of detection of a patient with ARVI (50% probability of non-compliance with isolation; almost all sources of infection are isolated; 100% decision-making, the ideal option). **Results.** The maximum absolute daily increase in ARVI cases were observed in scenarios where the rules for isolating the source of infection were violated; here the median equaled 32.9 (IQR 32.4-33.4) cases, ranging from 4.0 to 34.8 cases. With an increase in the probability of isolating a patient with ARVI, the indicator decreased: with a 50% probability of isolating the source, the median was 5.7 (5-6.5); 90% probability – 3.1 (2.8-3.6); 100% probability – 2.9 (2.6-3.4) cases. According to model estimates, when comparing the departments over time, we noted their unequal involvement in the epidemic process and wave-like spread of infection. Statistically significant differences in the predicted number of ARVI cases with different probabilities of isolation were revealed. **Conclusion.** We used a simulation agent-based approach to modeling nosocomial ARVI. This allowed us to correctly describe the spread of infection among patients in a children's hospital, as well as to assess the effectiveness of timely isolation of the source of infection. In our model, we took into account various options for the interaction of agents with each other. In addition, we fit importations of the infection and studied how they could facilitate the spread of the infection. The solid evidence was obtained of the effectiveness of timely isolation of the source of infection identified in healthcare settings, which can be used to justify control measures.

Keywords: acute respiratory viral infection, agent-based model, healthcare-associated infection, infection control

No conflict of interest to declare.

For citation: Saperkin NV, Poslova LJ, Kirillin MJ, et al. Effectiveness of timely isolation of patients with respiratory infection in a children's hospital: a simulation study. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):59-67 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-59-67>

Введение

Среди инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, наиболее распространены инфекции с вовлечением дыхательных путей. Они представляют серьезную угрозу как для пациентов, так и для персонала, требуют дополнительных усилий по контролю, прогнозированию и обеспечению эпидемиологической безопасности [1]. Отметим, что при внутрибольничном распространении острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) быстро могут стать причиной эпидемического неблагополучия в одном или нескольких отделениях медицинской организации. Важно помнить о следующих особенностях рассматриваемой проблемы. На ОРВИ приходится около 30% всех внутрибольничных инфекционных заболеваний [2,3]. В целом ряд авторов сообщают о нарастании внутрибольничного распространения ОРВИ в последние годы [5–7]. Они нередко оказываются прогностически негативным фактором, определяя неблагоприятный исход пребывания в стационаре. Присоединение ОРВИ к основному заболеванию способно удлинять сроки пребывания пациента в стационаре, повышать стоимость лечения, а также вести к снижению эффективности лечения основного заболевания и высокому риску развития осложнений респираторной инфекции [8].

Разнообразие этиологии и гетерогенность нозологических форм ОРВИ также являются неот-

ъемлемыми атрибутами этой ИСМП. Ограниченные возможности специфической иммунопрофилактики, несомненно, вносят существенный вклад в риск возникновения и распространения инфекции [9].

Именно внутрибольничные респираторные вирусные инфекции являются причиной высокой заболеваемости в педиатрических стационарах, особенно в отделениях для детей раннего возраста [5].

На необходимость надежных прогнозов развития эпидемического процесса ОРВИ давно обращено внимание [10–12]. Например, в 2023 г. в европейском регионе предложена платформа RespiCast для прогнозов в реальном времени активности и бремени ОРВИ, гриппа и COVID-19. На систематической основе Роспотребнадзор РФ, как известно, определяет сроки вероятного начала эпидемического подъема гриппа и пр. В то же время в отношении внутрибольничной ОРВИ методологический подход к созданию предсказательных моделей разработан в полной мере. Это при том, что при планировании противоэпидемических и профилактических мероприятий с доказанной эффективностью моделирование может стать важным способом объективной оценки вводимых мер.

Цель – определение возможной тенденции распространения внутрибольничных ОРВИ в условиях крупного многопрофильного детского стационара, а также оценка эффективности своевременной изоляции пациентов с признаками ОРВИ.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе многопрофильного неинфекционного детского стационара областного уровня (далее – МО), состоящего из 18 палатных отделений (от 40 до 60 коек) и двух реанимационных отделений. Свыше 70% принимаемых пациентов прибывают из районов Нижегородской области. Количество поступивших пациентов по отделениям находилось в пределах от 446 до 1969 человек; ежемесячно, в среднем, от 37 до 164 пациентов в отделении.

Материалами исследования являлись: медицинские карты стационарного больного, журналы учета пациентов и инфекционных больных, годовые отчеты подразделений МО, рапорты о случаях выявления больного с инфекционным заболеванием (заносы инфекции и ИСМП).

Агентная модель распространения внутрибольничной инфекции построена на принципах, ранее использованных для построения агентной модели распространения COVID-19 [13]. Под популяцией подразумевалось множество, которое представлено госпитализированными в больницу лицами. Для определения числа агентов в популяции использованы данные о количестве коек в каждом отделении. Вся популяция была разбита на непересекающиеся подмножества, каждое из которых представляет собой группу агентов в определенном отделении. Для каждого из агентов вводился параметр продолжительности госпитализации, определяемый случайно, исходя из статистических данных о средней продолжительности госпитализации в МО. В день выписки агент удаляется из множества агентов, находящихся в отделении, и место становится вакантным, а потому его может занять новый агент.

В рамках модели принято, что агенты могут взаимодействовать друг с другом только внутри отделе-

ния, поэтому передача инфекции может происходить только между двумя агентами, принадлежащими к одному множеству. В качестве основного параметра, характеризующего заразность заболевания, выбрана вероятность заражения при единичном контакте P . В модели считается, что ежедневно каждый агент подмножества контактирует с каждым из других агентов, относящихся к этому множеству. Вероятность заражения P может быть приблизительно связана с традиционно используемым коэффициентом распространения R как

$$R = P \cdot t \cdot N_i$$

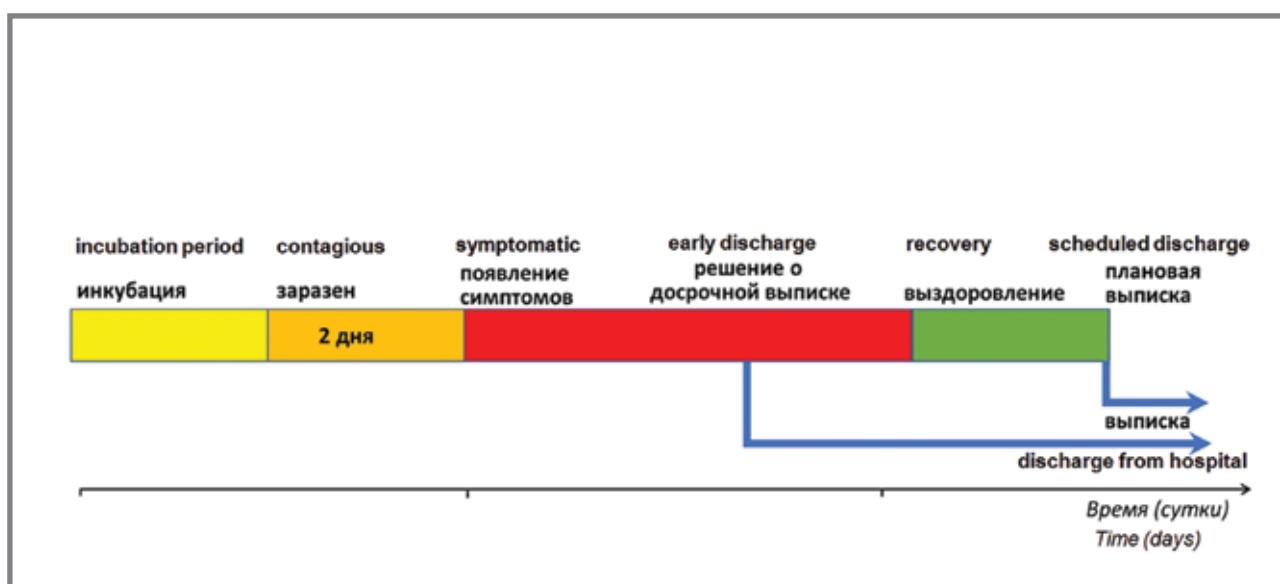
где t – средняя продолжительность периода, в течение которого агент остается заразным, – среднее количество агентов в отделении, соответствующее числу коек.

Клиническое течение ОРВИ мы моделировали с помощью смены бинарных статусов агента. Типичный сценарий болезни после заражения представлен на рис. 1.

Поскольку внутри МО пациент может быть переведен из одного отделения в другое, в модели реализована возможность смены отделения агентом. В этом случае он переходит из множества в множество, при этом все остальные его статусы сохраняются, однако со следующего дня взаимодействовать он будет уже с агентами из множества. В модели использованы статистические данные о характерном числе случаев перемещения пациента из одного отделения в другое.

Модель регистрации случая ОРВИ организована следующим образом. Считается, что после появления симптомов этот факт не позднее следующего дня фиксируется сотрудниками больницы, и агент с симптомами попадает в статистику заболеваемости. Однако решение о его досрочной выписке

Рисунок 1. Типичный сценарий протекания заболевания и сопутствующих ему событий (шкала времени условная)
Figure 1. Typical scenario of the course of the disease and associated events (time scale is arbitrary)



может зависеть от ряда факторов. Например, решение о досрочной выписке врач может не принимать во время выходных дней. Другим параметром является вероятность принятия решения P_{ex} о досрочной выписке, учитывающая человеческий фактор и описывающая комплаентность лечащего врача при обнаружении у ребенка симптомов респираторной инфекции. В случае принятия решения о досрочной выписке она производится на следующий день после принятия такого решения.

Одним из механизмов поддержания циркуляции внутрибольничной инфекции, очевидно, являются заносы, когда поступающий в стационар пациент уже инфицирован. В модели этот механизм мы также учли. Используя статистические данные о количестве заносов в зависимости от сезона, в модели реализована вероятность того, что новый агент, попадающий в отделение, инфицирован. Более того, считается, что он оказывается госпитализированным на начальной стадии заболевания, поскольку в случае наличия манифестных симптомов в госпитализации может быть отказано. Полная схема взаимодействия агентов в модели представлена на рисунке 2.

Для моделирования противоэпидемического мероприятия (изоляция источника ОРВИ) в разработанную имитационную модель было включено выполнение лечащими врачами локального алгоритма действий медицинских работников в случае выявления больного с симптомами ОРВИ. Эффективность изоляции источника инфекции (ребенок

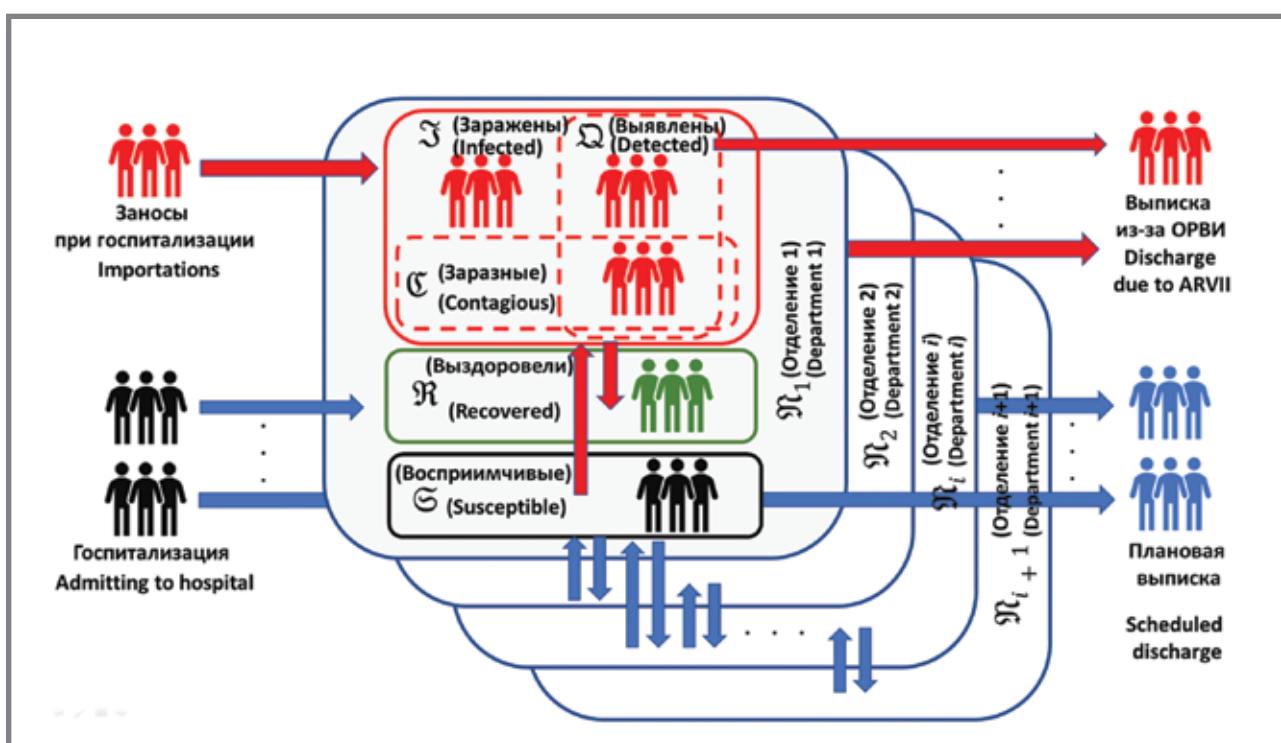
с подозрением на ОРВИ) измеряли при разной вероятности ее выполнения (50% вероятность несоблюдения изоляции; 100% сценарий, близкий к идеальному, – практически все источники инфекции изолированы, принятие решения об изоляции, т.е. идеальный вариант) путем сравнения среднего числа случаев инфекции (медианы с соответствующим межквартильным интервалом – МКИ). Использовали абсолютный суточный прирост случаев и общее число выявленных больных с признаками ОРВИ. С учетом асимметричного характера распределения был выбран критерий Манна-Уитни, а также использована квантильная регрессия (пакет quantreg). Для значений разницы медиан рассчитывали доверительный интервал посредством бутстрэппинга (метод для оценки стандартных отклонений и нахождения доверительных интервалов статистических функционалов, пакет confintr). Для количественных признаков определяли минимальное и максимальное значения, медиану с межквартильным интервалом. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$. Для выполнения вычислений и статистического анализа использовали MATLAB 7.6 и R 4.2.1(RStudio) [14].

Результаты и обсуждение

По данным проспективного наблюдения, в детском стационаре за анализируемый период времени, в среднем выявлялось 4 случая ОРВИ среди пациентов (от 0 до 14 заболевших). В рамках этой

Рисунок 2. Общая схема агентной модели внутрибольничной ОРВИ (обозначения условные, количество «человечков» не имеет значения)

Figure 2. General diagram of the agent-based model of nosocomial acute respiratory viral infections (the symbols are arbitrary, the number of «people» is not important)



работы для многопрофильного детского стационара 4 основных сценария (с разной вероятностью вывода выявленного источника инфекции из стационара) были смоделированы по 100 раз каждый, в среднем 4,5 случая для общего числа выявленных случаев ОРВИ и 5,9 случая для вновь выявленных (ежедневных) случаев заболевания ОРВИ на каждый прогон модели.

Значения среднего абсолютного суточного прироста случаев ОРВИ за весь моделируемый период отражены на рисунке 3. Максимальное число больных с ОРВИ отмечено для ситуации, когда правила изоляции источника инфекции не соблюдаются – медиана 32,9 (МКИ 32,4–33,4) – от 4,0 до 34,8. По мере увеличения вероятности изоляции пациента с респираторной инфекцией показатель снижался: при вероятности изоляции источника 50% медиана составила 5,7 (5–6,5), при 90% – 3,1 (2,8–3,6), при 100% – 2,9 (2,6–3,4).

С учетом специфики рассматриваемой нозологии и условий развития эпидемического процесса нами были подобраны параметры агентной модели, при которых модельные значения на приемлемом уровне соответствовали разбросу фактического числа ежедневно регистрируемых в стационаре случаев ОРВИ (рис. 4). На этом графике отображено число вновь выявленных и общее число заболевших, предсказанное разработанной моделью, вместе с 95% доверительными границами для обо-

их показателей. С помощью такой конфигурации модель также отражала накопление к понедельнику пациентов с признаками ОРВИ, которые могли быть несвоевременно выведены из стационара.

При сравнении отделений в динамике по модельным оценкам обращает на себя внимание их неодинаковая вовлеченность в эпидемический процесс и волнообразное его развитие, а также – очередность появления пиков заболеваемости, а именно: за отделением плановой хирургии (обозначено 7) следует отделение травматологии (11), далее – отделение оториноларингологии (9) и т.д. (рис. 5).

Для изучения эффективности противоэпидемических мероприятий мы в этой работе рассматривали своевременную изоляцию источника, и за базовую характеристику была взята изоляция пациента на следующий день с вероятностью 50%. Согласно модельным оценкам, медиана вновь выявленных случаев находилась на отметке 5,7 (5–6,5) заболевших (рис. 6).

Сравнение выполнялось с наименее приемлемым сценарием, т.е. отсутствием мер по выводу пациента с признаками ОРВИ – инфицированный агент в модели оставался в моделируемой популяции (табл. 2). В этой ситуации в среднем ожидаемое число случаев инфекции существенно возрастало и отличалось на 27,2 (95% ДИ от 27,1 до 27,35; $p < 0,0001$) случаев.

Рисунок 3. Результаты моделирования вновь выявленных ежедневных случаев ОРВИ при разных сценариях изоляции источника инфекции (отдельные значения расставлены друг от друга и обозначены знаком *)
Figure 3. Results of modeling newly identified daily cases of acute respiratory viral infections under different scenarios of isolation of the source of infection (individual values are spaced apart and marked with *)

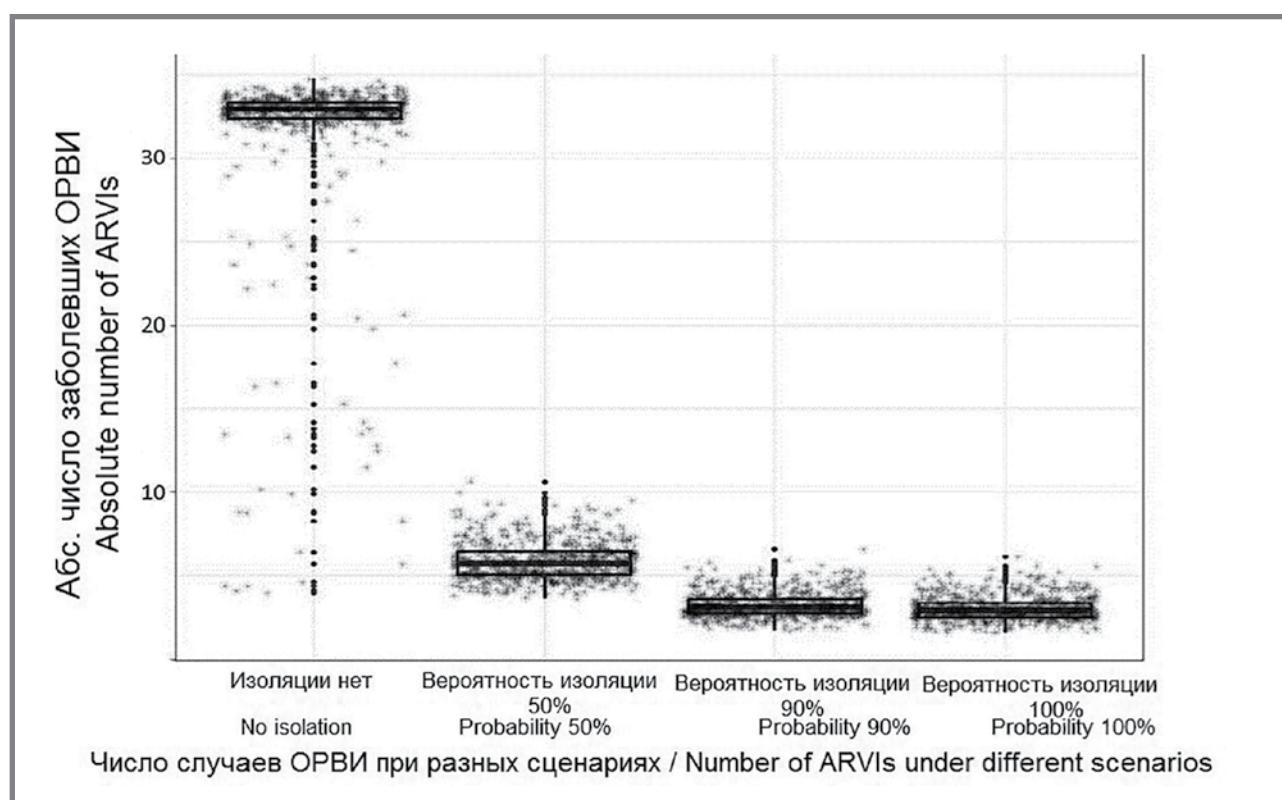


Рисунок 4. Сравнение результатов моделирования с данными проспективного наблюдения
Figure 4. Comparison of modeling results with the prospective data

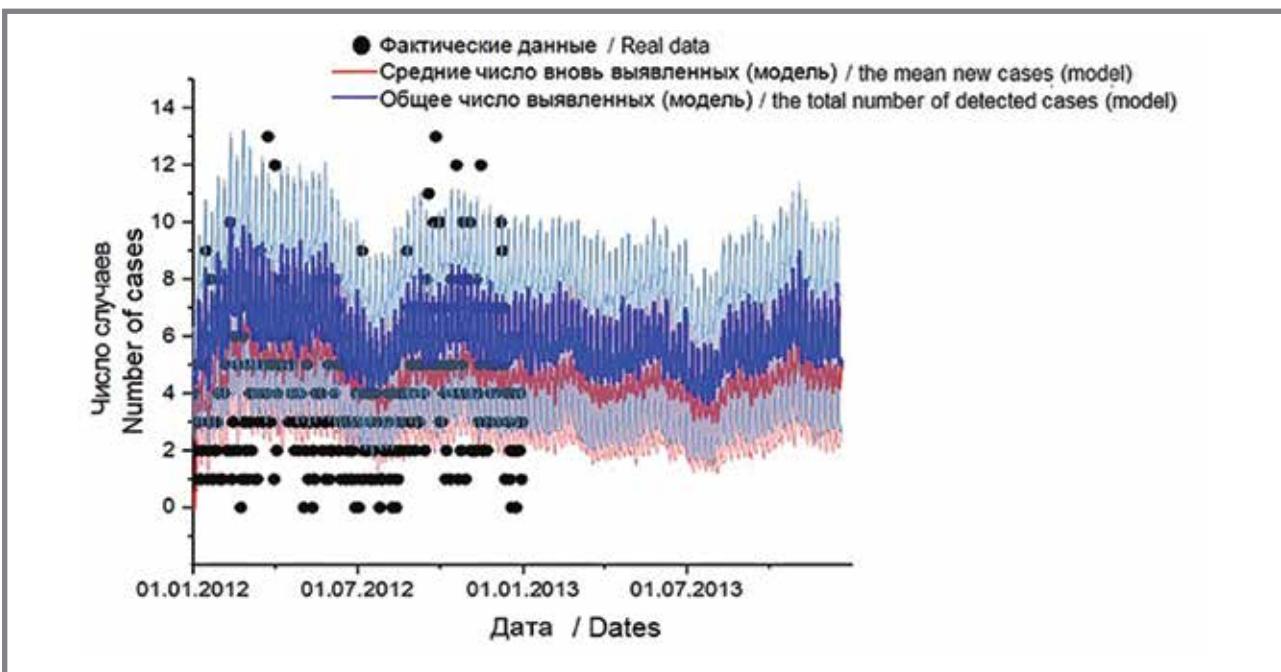
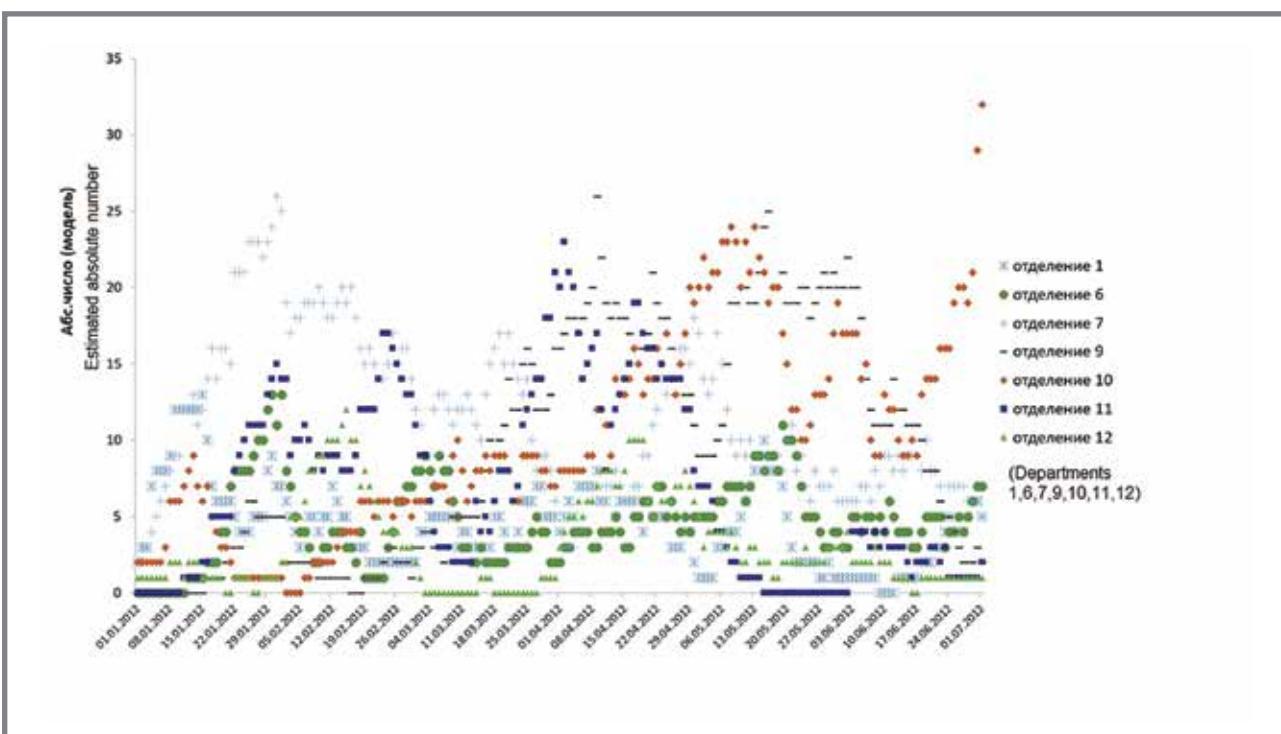


Рисунок 5. Динамика выявленных случаев ОРВИ по некоторым отделениям (абс. число)
(цифрами обозначены номера отделений)
Figure 5. The identified acute respiratory viral infections over time in certain hospital departments (absolute number)
(the numbers indicate department numbers)



При идеальном сценарии – вероятность изоляции ребенка с признаками ОРВИ 100% – своевременное выполнение этого мероприятия ожидаемо приводило к минимальному числу новых случаев ОРВИ, со статистически значимыми различиями от других рассматриваемых вариантов. Интересно, что выполнение требования по надлежащей изо-

ляции источника инфекции с вероятностью 90% характеризовалось сопоставимым с идеальным сценарием влиянием на число заболевших ОРВИ.

Изоляция источника инфекции, конечно, является классическим противоэпидемическим мероприятием в комплексе мер борьбы с внутрибольничной респираторной инфекцией, и ее значение

Рисунок 6. Эффективность изоляции пациента с признаками ОРВИ в детском стационаре при разных сценариях (а – вероятность изоляции 50%, по сравнению с отсутствием изоляции; б – вероятность изоляции 50%, по сравнению с вероятностью 90%).

Figure 6. The effectiveness of isolating a patient with acute respiratory viral infection in a children's hospital under different scenarios (a – 50% probability of isolation compared to no isolation; b – 50% probability of isolation compared to 90% probability)

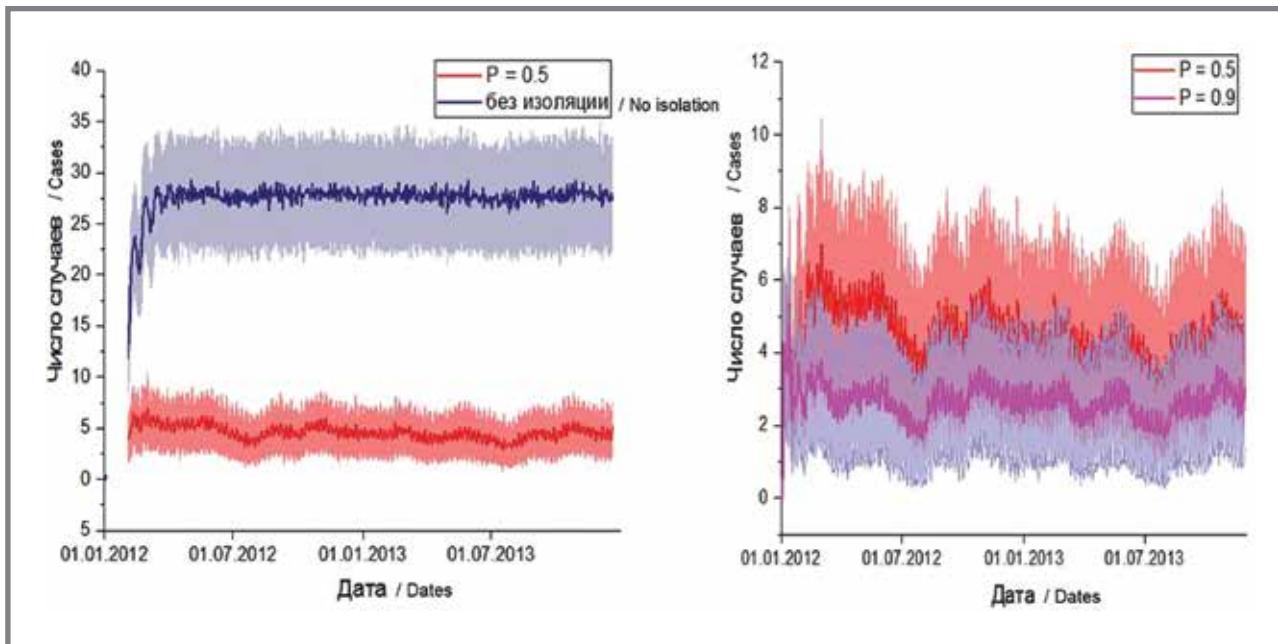


Таблица 1. Влияние изоляции при разной вероятности источника инфекции на число случаев ОРВИ

Table 1. The effect of isolation with different probability of the source of infection on the number of acute respiratory viral infections

Сравнение подходов к изоляции Comparison of different approaches	Разница в абсолютном числе случаев (95% ДИ) Difference in the absolute numbers (95% CI)	Статистика Манна-Уитни W, значение p Mann-Whitney test W, p value
Вероятность 50% vs без изоляции 50% probability vs no isolation	27,2 (27,1–27,35)	4019 p < 0,0001
Вероятность 50% vs вероятность 90% 50% probability vs 90% probability	2,6 (2,49–2,73)	507072 p < 0,0001
Вероятность 50% vs вероятность 100% 50% probability vs 100% probability	2,8 (2,7–2,95)	511 649 p < 0,0001
Вероятность 90% vs вероятность 100% 90% probability vs 100% probability	0,2 (0,13–0,27)	306 001 p < 0,0001
Вероятность 90% vs без изоляции 90% isolation vs no isolation	29,8 (29,76–29,9)	413 p < 0,0001
Вероятность 100% vs без изоляции 100% isolation vs no isolation	30,0 (29,96–30,11)	278 p < 0,0001

признано давно [15–17]. Вместе с тем качество проведения изоляции и приверженность врачей можно считать основополагающими для обеспечения эффективности этой меры, что было продемонстрировано в рамках данной работы и согласуется с мнением других авторов [18,19].

Заключение

В данной работе с целью описания распространения внутрибольничной ОРВИ среди пациентов детского стационара и оценки эффективности противоэпидемических мероприятий был использован агентный подход к имитационному моделированию

эпидемического процесса. Агенты представляют собой популяцию пациентов, поступающих и находящихся на лечении в стационаре. В предложенной модели учтены различные варианты взаимодействия агентов друг с другом: не только нахождение агента внутри одного отделения, но и перевод его в другое. Важной особенностью нашего подхода служит моделирование заносов инфекции и их влияния на эпидемический процесс.

Разработанная модель позволила реалистично представить поведение госпитализированных пациентов, влияние заносов инфекции и естественный процесс распространения внутрибольничной

респираторной вирусной инфекции в условиях крупного многопрофильного детского неинфекционного стационара. Предлагаемая модель на основе агентов включает (i) агентов популяции, (ii) математические правила агентов (в частности, правила заражения и изоляции), которые определяют поведение агентов, (iii) модель развития инфекционного процесса.

Всестороннее изучение закономерностей формирования заболеваемости ИСМП в настоящий момент находится на подъеме. Вместе с тем в количественном отношении, наверное, модельных исследований по эпидемиологии ИСМП, пока не так много [20–22]. Сильными сторонами нашей работы являются относительная простота реализации модели, использование данных, рутинно собираемых в ходе мониторинга ИСМП, демонстрация прямой возможности обоснования противоэпидемических мероприятий и количественной оценки их эффективности.

Ограничениями исследования на данный момент можно считать отсутствие учета: числа матерей, сопровождавших детей в ходе госпитализации; этиологии ОРВИ и ее возможного влияния на эпидемический процесс; принадлежности пациента к палате или переводы его в другие палаты. В процессе совершенствования по-

добных агентных моделей эти ограничения будут устраняться.

Выполнение медицинским персоналом предписанных правил по своевременной изоляции пациентов с признаками ОРВИ является краеугольным в деле обеспечения эпидемиологической безопасности в детском стационаре. В этой связи нами была дана объективная оценка эффективности указанного противоэпидемического мероприятия в условиях реальной медицинской практики: по мере роста вероятности вывода источника инфекции из стационара статистически значимо снижалась частота выявления новых случаев ОРВИ в динамике. Удалось продемонстрировать потенциал данного подхода, что создает условия для дальнейшего усовершенствования нашей модели.

Ввиду комплексного характера любых противоэпидемических мер, особое внимание должно быть удалено сбору доказательной базы по их эффективности. В совокупности со сложностью и/или физической невозможностью осуществления сравнительного рандомизированного испытания математическое моделирование выступает важным инструментом как в изучении тенденций распространения инфекции, так и в навигации противоэпидемической работы и повышения приверженности медицинских работников.

Литература

1. Трубников Г.В., Клестер Е.Б. Внутрибольничные респираторные инфекции, поиск путей профилактики // Бюллетень. 2006. №22. Прил. С. 30–35.
2. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К. и др. Эtiология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи // ЗНиСО. 2021. №29(7). С. 67–75.
3. Влад А.И., Санникова Т.Е., Романюха А.А. Моделирование распространения респираторных вирусных инфекций в городе: мультиагентный подход // Математическая биология и биоинформатика. 2020. Т. 15. № 2.
4. Послова Л.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности вирусных инфекций в детской неинфекциононой многопрофильной медицинской организации // Медицинский альманах. 2019. №3–4. Вып. 60. С. 65–72.
5. Acute respiratory infections in the EU/EEA: epidemiological update and current public health recommendations (15.12.2023). Доступно по: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/acute-respiratory-infections-eueea-epidemiological-update-and-current-public-health> Ссылка активна на 16 сентября 2024 г.
6. Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019 // eClinicalMedicine. 2021. N37:P.100986
7. Yuanzheng Ge, Liang Liu, Bin Chen, et al. Agent-based modeling for influenza H1N1 in an artificial classroom // Systems Engineering Procedia. 2011. N2. P.94–104.
8. Li, ZJ., Zhang, HY., Ren, LL., et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China // Nat Commun. 2021. N12. P.5026.
9. Laskowski M., Demianyk B.C.P., Witt J., et al. Agent-based modeling of the spread of influenza-like illness in an emergency department: a simulation study // IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2011. Vol. 15. N6. P. 877–889.
10. Nguyen L.K.N., Megiddo I., Howick S. Simulation models for transmission of health care-associated infection: a systematic review // Am J Infect Control. 2020. Vol. 48. N7. P. 810–821.
11. Grant R., Rubin M., Abbas M., et al. Expanding the use of mathematical modeling in healthcare epidemiology and infection prevention and control // Infect Control Hosp Epidemiol. 2024. N1–6.
12. Kirillin M., Khilov A., Perekatova V., et al. Multicentral agent-based model of four waves of COVID-19 spreading in Nizhny Novgorod region of Russian Federation // Journal of Biomedical Photonics and Engineering. 2023. Vol. 9. N1. P. 010306.
13. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Доступно по: <https://www.R-project.org/>. Ссылка активна на 15 сентября 2024 г.
14. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 6 ноября 2011 г.)
15. Pursell E., Gould D., Chudleigh J. Impact of isolation on hospitalised patients who are infectious: systematic review with meta-analysis // BMJ Open. 2020. Vol. 10. N2. P.e030371.
16. Ben-Abraham R., Keller N., Szold O., et al. Do isolation rooms reduce the rate of nosocomial infections in the pediatric intensive care unit? // J Crit Care. 2002. Vol. 17. N3. P. 176–80.
17. Санитарные правила СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №4.
18. Fregonese L., Currie K., Elliott L. Hospital patient experiences of contact isolation for antimicrobial resistant organisms in relation to health care-associated infections: A systematic review and narrative synthesis of the evidence // Am J Infect Control. 2023. Vol. 51. N11. P. 1263–1271.

References

1. Trubnikov G.V., Klester E.B. Vnutribol' nichnye respiratornye infekcii, poisk putej profilaktiki. Bjulettei' 2006;22(Suppl):30–35. (In Russ).
2. Popova A.Ju., Ezhlova E.B., Demina Ju.V., Noskov A.K. i dr. Jetiologija vnebol'nichnyh pnevmonij v period jepidemicheskogo rasprostranenija COVID-19 i ocenka risika vozniknovenija pnevmonij, svyazannyh s okazaniem medicinskoy pomoshchi // ZNISO. 2021;29(7):67–75. (In Russ).
3. Vlad A.I., Sannikova T.E., Romanjuha A.A. Modelirovanie rasprostranenija respiratornyh virusnyh infekcij v gorode: mul'tiagentyjnyj podhod. Matematicheskaja biologija i bioinformatika. 2020;15(2). doi: 10.17537/2020.15.338 (In Russ).
4. Poslova L.Ju. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti virusnyh infekcij v detskoj neinfekcionnoj mnogoprofil'noj medicinskoj organizacii. Medicinskij al'manah. 2019;3-4(60):65–72. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>(In Russ).
5. Acute respiratory infections in the EU/EEA: epidemiological update and current public health recommendations (15.12.2023). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/acute-respiratory-infections-eueea-epidemiological-update-and-current-public-health> Accessed 16 Sep 2024.

6. Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *eClinicalMedicine*. 2021;37:100986. doi: 10.1016/j.eclimn.2021.100986.
7. Yuanzheng Ge, Liang Liu, Bin Chen, et al. Agent-based modeling for influenza H1N1 in an artificial classroom. *Systems Engineering Procedia*. 2011;2:94–104. https://doi.org/10.1016/j.sepro.2011.10.012
8. Li ZJ, Zhang, HY, Ren LL, et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China. *Nat Commun*. 2021;12:5026. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25120-6
9. Laskowski M, Demianyk BCP, Witt J, et al. Agent-based modeling of the spread of influenza-like illness in an emergency department: a simulation study. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2011; 15(6):877–889. doi: 10.1109/TITB.2011.2163414.
10. Nguyen LKN, Megiddo I, Howick S. Simulation models for transmission of health care-associated infection: a systematic review. *Am J Infect Control*. 2020;48(7):810–821. doi: 10.1016/j.ajic.2019.11.005.
11. Grant R, Rubin M, Abbas M, et al. Expanding the use of mathematical modeling in healthcare epidemiology and infection prevention and control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2024;1–6. doi: 10.1017/ice.2024.97.
12. Kirillin M, Khilov A, Perekalova V, et al. Multicentral agent-based model of four waves of COVID-19 spreading in Nizhny Novgorod region of Russian Federation. *Journal of Biomedical Photonics and Engineering*. 2023; 9(1):010306. doi: 10.18287/JBPE23.09.010306
13. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. https://www.R-project.org/. Accessed 15 Sep 2024.
14. National Concept for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Care (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on November 6, 2011)
15. Pursell E, Gould D, Chudleigh J. Impact of isolation on hospitalised patients who are infectious: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(2):e030371. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030371.
16. Ben-Abraham R, Keller N, Szold O, et al. Do isolation rooms reduce the rate of nosocomial infections in the pediatric intensive care unit? *J Crit Care*. 2002;17(3):176–80. doi: 10.1053/jcrc.2002.35809.
17. Sanitary rules SP 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». Approved by the resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 No. 4.
18. Fregonese L, Currie K, Elliott L. Hospital patient experiences of contact isolation for antimicrobial resistant organisms in relation to health care-associated infections: A systematic review and narrative synthesis of the evidence. *Am J Infect Control*. 2023;51(11):1263–1271. doi: 10.1016/j.ajic.2023.04.011.

Об авторах

- **Николай Валентинович Саперкин** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. +7 (903) 847-45-89, saperkinvv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3629-4712.
- **Людмила Юрьевна Послова** – к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом, ГБУЗ НО «НОДКБ». +7 (901) 801-09-60, lposlova@nodkb.ru. ORCID: 0009-0009-8699-4969.
- **Михаил Юрьевич Кириллин** – к. ф.-м. н., ст. н. с., ФИЦ Институт прикладной физики РАН. +7 (920) 024-99-42, mkirillin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6804-6369.
- **Максим Евгеньевич Гарбуз** – студент 6-го курса медико-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. +7 (904) 904-25-04, maxgarbuz30@gmail.com.
- **Ольга Васильевна Ковалышена** – д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. +7 (903) 608-39-08, kovalishena@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6152-2943.

Поступила: 04.10.2024. Принята к печати: 23.01.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nikolai V. Saperkin** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Privolzhsky Research Medical University. +7 (903) 847-45-89, saperkinvv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3629-4712.
- **Ljudmila Ju. Poslova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Epidemiological Department, State Budgetary Institution of Healthcare of the Nizhny Novgorod Region «Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital». +7 (901) 801-09-60, lposlova@nodkb.ru. ORCID: 0009-0009-8699-4969.
- **Mihail Ju. Kirillin** – Cand. Sci. (F.-M.), Senior Research, A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences. +7 (920) 024-99-42, mkirillin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6804-6369.
- **Maksim Ye. Garbuz** – 6th year student of the Faculty of Preventive Medicine, Privolzhsky Research Medical University. +7 (904) 904-25-04, maxgarbuz30@gmail.com.
- **Olga V. Kovalishena** – Dr. Sci. (Med.), professor, Privolzhsky Research Medical University, +7 (903) 608-39-08, kovalishena@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6152-2943.

Received: 04.10.2024. Accepted: 23.01.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Исследование общетоксических свойств вакцины КовиВак у неполовозрелых крыс

А. А. Синюгина¹, А. А. Сапрыкина², Н. А. Лычева^{*1}, К. Л. Крышень², А. С. Лунин¹, В. Д. Аполохов¹, А. Д. Чернавцева¹, А. А. Ковпак¹, Ю. Ю. Ивин¹, А. Н. Пиняева¹, М. Н. Макарова², В. Г. Макаров², А. А. Ишмухаметов¹

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

²Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская область, р-н Всеволожский

Резюме

Актуальность. В течение 2021 г. и в начале 2022 г. распространение COVID-19 в детской популяции составило 9,5%, увеличилась частота госпитализаций детей и подростков, стали регистрироваться летальные исходы. А в 2022–2023 гг. доля детей, заразившихся COVID-19, выросла до 18%. При этом вакцинация остается самым эффективным способом защиты от инфицирования. Изучение безопасности вакцин для профилактики COVID-19 является актуальной задачей. **Цель.** Изучить на неполовозрелых животных безопасность вакцины КовиВак для профилактики COVID-19. **Материалы и методы.** Исследование проведено на крысах линии Wistar (60 самцов и 52 самки). В ходе исследования вакцину КовиВак или плацебо вводили четырехкратно с интервалом 2 недели, в дозах 0,125; 0,25 или 0,5 мл/животное. Оценивали: динамику массы тела; поведение животных в teste «Открытое поле»; массовый коэффициент внутренних органов; спермограмму и проводили гистологическую оценку органов репродуктивной системы; место введения. **Результаты и обсуждение.** Не выявили токсического действия вакцины КовиВак в отношении поведения животных, зарегистрировали положительную динамику массы тела экспериментальных животных. При оценке токсичности в отношении репродуктивной системы не выявили влияния плацебо или вакцины на параметры спермограммы и гистологическое строение органов. Не выявили влияния плацебо и вакцины КовиВак на массовый коэффициент внутренних органов. Гистологические изменения в месте введения, зарегистрированные у животных, получавших плацебо и вакцину КовиВак, объясняются механизмом действия гидроксида алюминия, входящего в состав плацебо и вакцины. **Заключение.** Результаты доклинического исследования вакцины КовиВак на ювенильных животных показали ее безопасность.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, доклиническое исследование, безопасность, вакцина, КовиВак, неполовозрелые животные, ювенильные животные, крысы

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Синюгина А. А., Сапрыкина А. А., Лычева Н. А. и др. Исследование общетоксических свойств вакцины против коронавирусной инфекции КовиВак у неполовозрелых крыс. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):68-79.
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-68-79>

Study of the General Toxic Properties of the Vaccine Covivac in Immature Rats

AA Siniugina¹, AA Saprykina², NA Lycheva^{*1}, KL Kryshen², AS Lunin¹, VD Apolohov¹, AD Chernavtseva¹, AA Kovpak¹, YY Ivin¹, AN Piniaeva¹, MN Makarova², VG Makarov², AA Ishmukhametov¹

¹Federal State Autonomous Scientific Institution «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immuno-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences» (Institute of Poliomyelitis), Moscow

²Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock Company, Leningrad region, Vsevolozhsky district

Abstract

Relevance. During 2021 and early 2022, the prevalence of COVID-19 in the child population was 9.5%, the frequency of hospitalizations of children and adolescents increased, and fatal outcomes began to be recorded. And in 2022–2023, the proportion of children infected with COVID-19 increased to 18%. At the same time, vaccination remains the most effective way to

* Для переписки: Лычева Наталья Александровна, к. б. н., заместитель начальника по доклиническим исследованиям управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, Москва, поселение Московский, п. Института полиомиелита, д. 8, корпус 1. +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ©Синюгина А. А. и др.

** For correspondence: Natalya A. Lycheva, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head of the Department for Preclinical Research FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russia. +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ©Siniugina AA, et al.

protect against infection. Studying the safety of vaccines for the prevention of coronavirus infection is an urgent task. **Objective of the study.** To study the safety of a vaccine for the prevention of a new coronavirus infection in immature animals. **Materials and methods.** The study was conducted on Wistar rats (60 males and 52 females). During the study, the vaccine or placebo was administered four times with an interval of 2 weeks, in doses of 0.125; 0.25 or 0.5 ml / animal. The dynamics of body weight, animal behavior in the open field test, mass coefficients of internal organs, spermogram were assessed, and histological assessment of the reproductive system organs and the injection site was performed. **Results and discussion.** No toxic effect of the KoviVak vaccine on animal behavior was revealed, positive dynamics of body weight of experimental animals were recorded. When assessing toxicity in relation to the reproductive system, no effect of placebo or vaccine on spermogram parameters and histological structure of organs was revealed. No effect of placebo and KoviVak vaccine on mass coefficients of internal organs was revealed. Histological changes at the injection site recorded in animals receiving placebo and KoviVak vaccine are explained by the mechanism of action of aluminum hydroxide, which is part of the placebo and vaccine. **Conclusion.** The preclinical study on juvenile animals showed the safety of the KoviVak vaccine.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, preclinical study, safety, vaccine, CoviVac, immature animals, juvenile animals, rats
No conflict of interest to declare.

For citation: Siniugina AA, Saprykina AA, Lycheva NA, et al. Study of the general toxic properties of the vaccine against coronavirus infection CoviVac in immature rats. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):68-79 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-68-79>

Введение

В декабре 2019 г. началась пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Эпидемиологически течение пандемии имело волнообразный характер с пиками заболеваемости в июле и декабре 2020 г., апреле и августе 2021 г., январе, июле и декабре 2022 г.

В течение 2021 г. и в начале 2022 г. распространение COVID-19 в детской популяции составило 9,5%, увеличилась частота госпитализаций детей и подростков, стали регистрироваться летальные исходы. А в 2022–2023 гг. доля детей, заразившихся COVID-19, выросла до 18% [1].

Всемирная организация здравоохранения 4 мая 2023 г. объявила о том, что COVID-19 больше не является чрезвычайной ситуацией, но, несмотря на это, случаи заболевания продолжают регистрироваться.

В начале пандемии заболевание реже выявлялось у детей, и считалось, что они переносят COVID-19 легче, и чаще – бессимптомно. Однако, по мере накопления данных о COVID-19, стало очевидно, что и пациенты педиатрического профиля могут подвергаться не менее тяжелым формам COVID-19, особенно при наличии коморбидной патологии. Кроме того, выяснилось, что меньшая выраженность симптомов заболевания может свидетельствовать о меньшей их регистрации, что приводит к снижению истинного количества зараженных детей. Стало появляться сообщения о риске развития у детей мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), ассоциированного с SARS-CoV-2. MIS-C является аналогом тяжелого «цитокинового шторма», может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и быть причиной смерти. Также, пандемия спровоцировала рост аутоиммунных заболеваний (в том числе рев-

матическую лихорадку), синдром Гийена-Барре, психические заболевания [2].

Самым эффективным средством защиты от инфицирования является вакцинопрофилактика. Специфическая профилактика COVID-19 обеспечивает как индивидуальную пользу для ребенка (защита от тяжелого случая COVID-19 и постковидных осложнений), так и снижение распространения вируса среди взрослого населения.

Цель исследования – изучение на неполовозрелых животных безопасности вакцины КовиВак для профилактики COVID-19.

Материалы и методы

Проведение эксперимента было одобрено на заседании биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протокол заседания №3.4/22). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [3] и Директивой 2010/63/EU [4].

Состав вакцины и плацебо

Состав вакцины КовиВак (Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная) производства ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) на одну дозу (0,5 мл): действующее вещество – антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2, полученный путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, не менее 3 мкг; вспомогательные вещества – алюминия гидроксид, 0,3–0,5 мг; буферный раствор (фосфатный) (динатрия фосфат дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, вода для инъекций), до 0,5 мл.

Состав плацебо на одну дозу (0,5 мл): алюминия гидроксид, 0,3–0,5 мг; буферный раствор (фосфатный) (динатрия фосфат дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, вода для инъекций), до 0,5 мл.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Вид и возраст животных в эксперименте

Исследование проведено на крысах линии Wistar (АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Санкт-Петербург), так как эти животные являются стандартным модельным объектом для проведения токсикологических исследований [5,6]. Для получения необходимого числа неполовозрелых животных на подготовительном этапе исследования была проведена садка 15 половозрелых самцов и 30 половозрелых самок крыс. Для основного этапа исследования было использовано 60 самцов и 52 самки крыс в возрасте трех дней. Экспериментальные группы были сформированы методом стратификации (табл. 1). До 28-дневного возраста крысята содержались с матерями. После отсадки были разделены на группы сиблиングов одного пола.

Дизайн эксперимента

В исследовании использовали крыс с 3-дневного возраста, чтобы были охвачены основные этапы формирования организма вплоть до достижения половой зрелости.

В данном эксперименте было проведено четырехкратное введение вакцины с интервалом 2 недели. Первое введение было осуществлено в 3-дневном возрасте, который соответствовал периоду новорожденности у человека. Дальнейшее

введение было осуществлено на 17-й, 31-й и 45-й дни после рождения. Данная схема введения позволила изучить влияние вакцины и плацебо на основных этапах формирования организма вплоть до достижения ранней половой зрелости (включая подростковый период) и охватить этапы формирования основных систем органов: иммунной, нервной, выделительной и репродуктивной (рис. 1) [6].

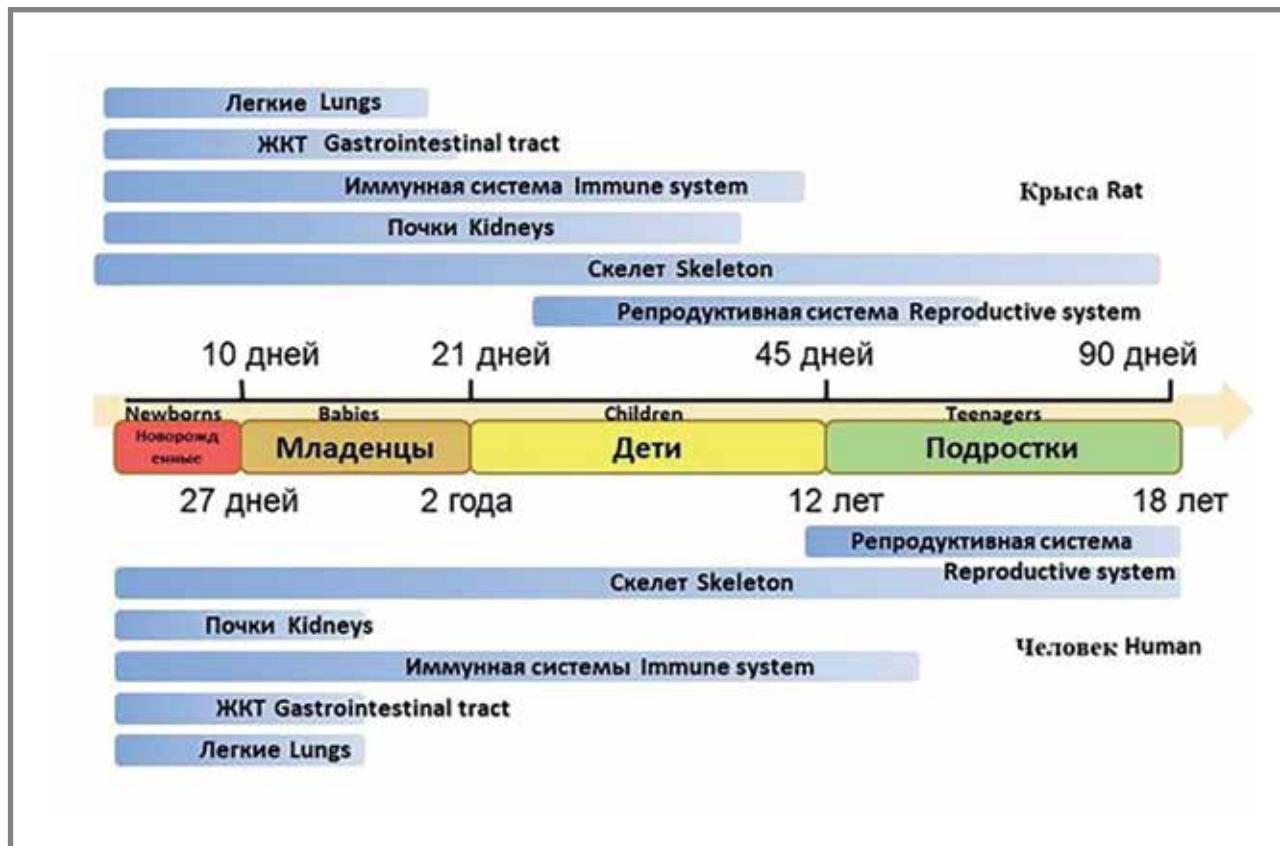
Таким образом, с учетом последней эвтаназии (на 74-й день), выбранная схема введения неполовозрелым крысам затрагивала возрастные периоды от новорожденности до подросткового возраста, а также позволила оценить отсроченное влияние тестируемой вакцины.

Выбор доз и объемов введения

Вакцину в клинической практике вводят внутримышечно в профилактической дозе 0,5 мл. В нашем исследовании в качестве максимальной была изучена полная доза, эквивалентная для взрослого человека – 0,5 мл/животное (профилактическая доза, ПД), без учета массы тела животного, согласно рекомендации ВОЗ «Руководящие принципы по доклинической оценке вакцин», 2005 [7]. Также в ходе исследования оценили безопасность доз кратно ниже – 0,125 мл/животное и 0,25 мл/животное. Так как первое введение исследуемых объектов

Рисунок 1. Особенности развития основных органов и систем крысы и человека с учетом возрастных периодов с модификацией, согласно руководству Международного совета по гармонизации технических требований к лекарствам для медицинского применения (ICH S11)

Figure 1. Developmental features of the main organs and systems of the rat and human taking into account age periods with modification according to the ICH S11 guidelines



крысятам необходимо было осуществить в 3-дневном возрасте, объемы вакцины и плацебо были снижены и разделены на обе тазовые конечности в связи с маленькой массой тела животных.

Исходя из вышеописанного, в таблице 1 представлены использованные в эксперименте в качестве максимального объема введения дозы (табл. 1).

Таблица 1. Кратность и объем внутримышечных введений животным
Table 1. Frequency and volume of intramuscular injections into animals

Дни введения Days of introduction	№ гр. № Gr.	Исследуемые объекты Objects under study	Объем за одно введение/ Количество введений Volume per injection/ Number of injections	Доза, мл/жив. Dose, ml/animal
1-й	2	Плацебо Placebo	0,01 мл/животное, в правую и левую тазовую конечности, интервал между введениями 1 час, всего четыре введения 0.01 ml/animal, into the right and left pelvic limbs, interval between injections 1 hour, total of four injections	0,04
	3	Вакцина КовиВак Vaccine CoviVac		0,04
	4			0,04
	5			0,04
15-й	2	Плацебо Placebo	По 0,1 мл в правую и левую тазовую конечности, всего два введения 0.1 mL each into the right and left pelvic limbs, for a total of two injections	0,2
	3	Вакцина КовиВак Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность Two parts (0.05ml + 0.075ml) into the right and left pelvic limbs, once into each limb	0,125
	4		По 0,1 мл в правую и левую тазовую конечности, всего два введения 0.1 mL each into the right and left pelvic limbs, for a total of two injections	0,2
	5			0,2
29-й	2	Плацебо Placebo	Двумя частями (0,250 мл + 0,250мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность In two parts (0.250ml +0.250ml) into the right and left pelvic limbs, divided into several sections of the thigh muscle, once into each limb	0,5
	3	Вакцина КовиВак Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность Two parts (0.05ml + 0.075ml) into the right and left pelvic limbs, once into each limb	0,125
	4		Двумя частями (0,125 мл + 0,125мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность In two parts (0.125ml + 0.125ml) into the right and left pelvic limbs, once in each limb	0,25
	5		Двумя частями (0,250 мл + 0,250мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность In two parts (0.250ml + 0.250ml) into the right and left pelvic limbs, divided into several sections of the thigh muscle, once into each limb	0,5
43-й	2	Плацебо Placebo	Двумя частями (0,250 мл + 0,250мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность In two parts (0.250ml + 0.250ml) into the right and left pelvic limbs, divided into several sections of the thigh muscle, once into each limb	0,5
	3	Вакцина КовиВак Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность Two parts (0.05ml + 0.075ml) into the right and left pelvic limbs, once into each limb	0,125
	4		Двумя частями (0,125 мл + 0,125мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность In two parts (0.125ml + 0.125ml) into the right and left pelvic limbs, once in each limb	0,25
	5		Двумя частями (0,250 мл + 0,250мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность In two parts (0.250ml + 0.250ml) into the right and left pelvic limbs, divided into several sections of the thigh muscle, once into each limb	0,5

Выбранная схема дозирования с учетом средней массы тела животных и ребенка [8] в изучаемые возрастные периоды многократно превышала прививочную дозу для человека [9] (табл. 2).

Оцениваемые параметры

Для изучения токсических свойств вакцины Ко-виВак на протяжении эксперимента регистрировали массу тела крыс на 1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 15-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й, 71-й дни исследования.

Оценку индивидуального поведения животных с помощью установки «Открытое поле» проводили двукратно: после окончания периода введения вакцины или плацебо и после окончания отсроченного наблюдения.

В рамках изучения репродуктивной токсичности вакцины у животных обоего пола проводили гистологический анализ репродуктивных органов (у самцов – семенники, придатки семенников, простата, семенные пузырьки; у самок – яичники, влагалище, матка) и анализ спермограммы у самцов. Спермограмма оценивалась по следующим показателям: концентрация сперматозоидов ($\times 10^6/\text{мл}$), характер движения (доля подвижных и неподвижных сперматозоидов), жизнеспособность и зрелость: Отношение живых, мертвых и незрелых сперматозоидов (по результатам гипосмотического теста) [11].

Массовые коэффициенты внутренних органов оценивали по формуле:

$$\text{Массовый коэффициент} = \frac{\text{Масса органа (г)}}{\text{Масса животного (г)}} \times 100\% \quad (1)$$

Для оценки местной переносимости были визуально оценены макроскопические изменения кожи в месте введения при клиническом осмотре и бедренной мышцы правой и левой тазовых костей в процессе некропсии, с последующей гистологической оценкой тканей места введения.

Эвтаназия

Эвтаназия животных осуществлялась в два этапа: с применением CO_2 и последующим обескровливанием полостей сердца, по 50% крыс обоего пола из каждой группы. Первая эвтаназия – после окончания введения вакцины или плацебо, вторая – по окончании периода отсроченного наблюдения. При некропсии извлекали внутренние органы для последующей регистрации их массы, а также для макроскопического и гистологического исследований.

Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, анализ проводили при помощи светооптического микроскопа Accu-Scope 3000 SERIES (Accu-Scope, США) при увеличении 40, 100 и 400. Микрофотографирование проводилось при помощи цифровой фотокамеры TOUPCAM UCMOS05100KPA (Китай) и программного обеспечения TouView 3.7.7892 (Китай).

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с помощью лицензированного программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (SEM), которые вместе со значением n (количество наблюдений) представлены в итоговых таблицах. В случаях несо-

Таблица 2. Пересчет профилактической дозы тестируемой вакцины в прививочную дозу для человека на крыс с учетом возрастных периодов и массы тела в период исследования [6, 10].

Table 2. Conversion of the prophylactic dose of the tested vaccine to a human inoculation dose for rats, taking into account age periods and body weight during the period of study [6, 10]

Возраст человека Age of the person	3 месяца 3 months	17 месяцев 17 months	6 лет 6 years	12 лет 12 years
Средний вес Average weight	6 кг	12 кг	21 кг	41 кг
Доза мл/кг Dose ml/kg	0,08	0,04	0,02	0,01
Возраст крыс Age of rats	3 суток 3 days	17 суток 17 days	31 сутки 31 days	45 суток 45 days
Средний вес Average weight	10 г	31 г	90 г	140 г
Доза мл/кг Dose ml/kg	50	16,1	5,6	3,6
Количество прививочных доз Number of vaccination doses	625	403	280	360

ответствия данных закону нормального распределения рассчитывали медиану ($Мe$) и квартильный размах (Q1;Q3).

Для оценки независимых данных с признаками нормального распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Независимые данные были проверены на гомогенность дисперсий с помощью критерия Брауна-Форсайта. В случае невыполнения предположения о гомогенности дисперсий был применен дисперсионный анализ с поправкой Уэлча. Для оценки связанных данных использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA). Связанные данные были проверены на сферичность с помощью теста Моучли. В случае невыполнения предположения о сферичности данных дисперсионный анализ выполняли с эпсилон-корректировкой методом Гейссера-Гринхауса. В случае обнаружения достоверного влияния исследуемого фактора последующие межгрупповые сравнения проводили с использованием критерия Тьюки.

Для анализа данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий Краскела-Уоллиса с дальнейшим применением метода средних рангов для множественных срав-

нений в случае обнаружения достоверного влияния исследуемого фактора.

Для анализа частотных данных использовали точный критерий Фишера.

Различия определяли при уровне значимости $p \leq 0,05$.

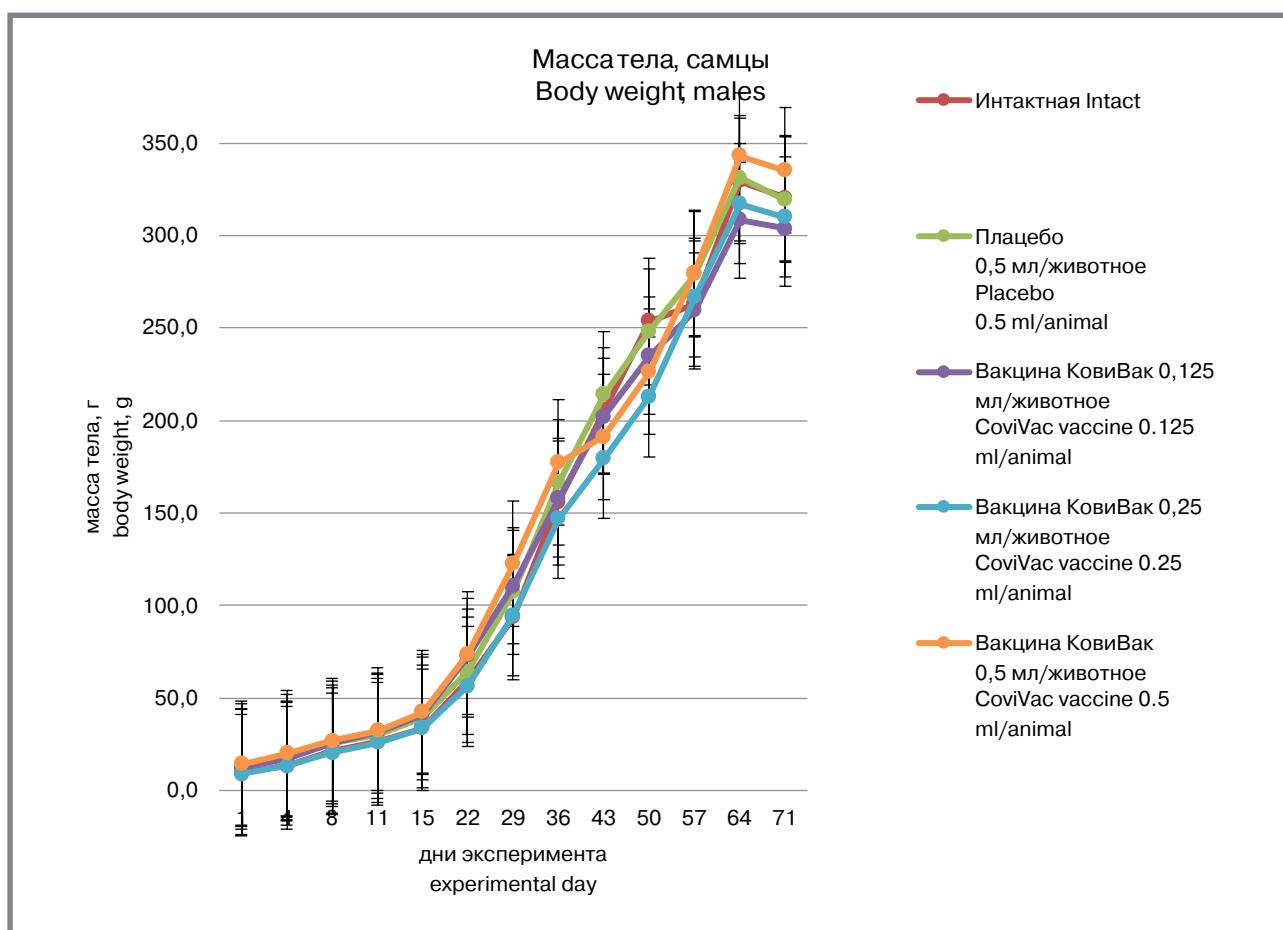
Результаты

На протяжении всего эксперимента случаев гибели животных не зарегистрировано. Все животные находились в удовлетворительном состоянии. Анализ результатов клинических осмотров не выявил каких-либо отклонений во внешнем виде и поведении экспериментальных животных, в сравнении с животными интактной группы и группы, плацебо, как в период введения вакцины, так и в период отсроченного наблюдения.

Не выявили влияния вакцины КовиВак в дозах 0,125; 0,25 или 0,5 мл/животное на ориентировочно-исследовательскую активность по окончании периодов введения и отсроченного наблюдения у самцов и самок крыс ($p < 0,05$).

Анализ данных массы тела самцов и самок во всех экспериментальных группах показал статистически значимый физиологический прирост массы

Рисунок 2. Динамика массы тела самцов крыс, г
Figure 2. Dynamics of body weight of male rats, g



Примечание: дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA).
Note: analysis of variance with repeated measurements (RM ANOVA).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

тела относительно исходного уровня (1-й день эксперимента) (рис. 2, 3).

При анализе данных массы органов самцов крыс, по окончании периодов введения и отсроченного наблюдения, было зарегистрировано увеличение массового коэффициента селезенки в группе, получавшей КовиВак в дозе 0,5 мл/животное, относительно интактной группы (критерий Тьюки, $p < 0,05$) (табл. 3, 4). В связи с тем, что селезенка относится к иммунокомpetентным органам, ее увеличение может свидетельствовать о накоплении Т-лимфоцитов вследствие иммунизации.

У самок крыс клинически значимых изменений массовых коэффициентов органов по окончании периодов введения вакцины и отсроченного наблюдения зарегистрировано не было.

При патоморфологическом исследовании в тканях почек обнаружены единичные случаи дилатации канальцев, некроза и нефропатии, в ткани матки – дилатация сосудов, равномерно распределенные по всем группам животных.

На 57-й и 71-й дни эксперимента обнаружена клеточная инфильтрация ткани почек в интактной группе (4 случая из 24 по сумме двух дней эвтанатии).

зии) и группе животных, иммунизированных вакциной в дозе 0,5 мл/животное (8 случаев из 24).

Данные патоморфологического исследования органов репродуктивной системы самцов и самок, а также спермограммы самцов свидетельствуют об отсутствии токсического действия тестируемой вакцины на репродуктивную систему.

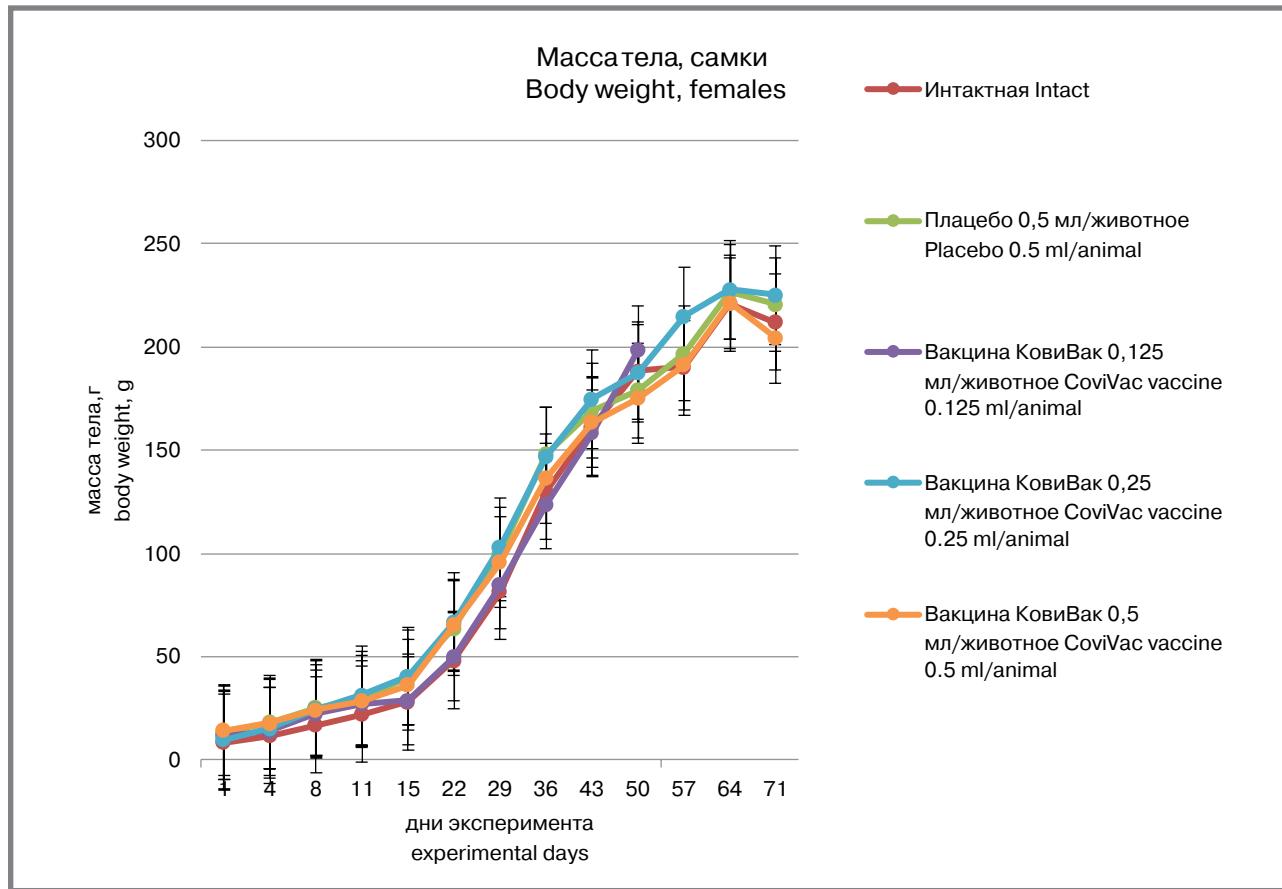
В таблице 4 представлены данные спермограммы и результаты статистической обработки.

Таким образом, по окончании периодов введения и отсроченного наблюдения статистически значимого влияния многократного введения вакцины КовиВак на показатели спермограммы не обнаруживалось (непараметрический анализ с применением критерия Краскела-Уоллиса; $p > 0,05$).

При патологоанатомическом и гистологическом исследовании по окончании периода введения у самки из группы, получавшей плацебо, и по окончании периода отсроченного наблюдения у самки из группы, получавшей КовиВак в средней дозе, отмечались дилатация рогов матки, истончение стенок, заполнение просвета прозрачной бесцветной жидкостью.

Таким образом, клинически значимого влияния многократного внутримышечного введения плацебо или вакцины КовиВак на функциональное

Рисунок 3. Динамика массы тела самок крыс, г
Figure 3. Dynamics of body weight of female rats, g



Примечание: дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA).
Note: analysis of variance with repeated measurements (RM ANOVA).

Таблица 3. Массовые коэффициенты органов самцов крыс^a, 57-й день эксперимента, % от массы тела, $M \pm SEM$
Table 3. Organ mass ratios of male rats^a, day 57 of the experiment, % of body weight, $M \pm SEM$

Исследуемые показатели Indicators studied	Интактная Intact $n = 6$	Плацебо 0,5 мл/ животное Placebo 0.5 ml/animal $n = 6$	Вакцина КовиВак CoviVac vaccine		
			0,125 мл/жив. 0.125 ml/animal $n = 6$	0,25 мл/жив. 0.25 ml/animal $n = 6$	0,5 мл/жив. 0.5 ml/animal $n = 6$
Сердце Heart	$0,40 \pm 0,018$	$0,37 \pm 0,016$	$0,44 \pm 0,015^c$	$0,37 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,029$
Легкие с трахеей Lungs with trachea	$0,80 \pm 0,021$	$0,71 \pm 0,071$	$0,74 \pm 0,035$	$0,72 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,076$
Тимус Thymus	$0,262 \pm 0,0351$	$0,178 \pm 0,0247$	$0,235 \pm 0,0349$	$0,199 \pm 0,0141$	$0,217 \pm 0,0276$
Печень Liver	$4,34 \pm 0,315$	$4,54 \pm 0,229$	$5,30 \pm 0,29$	$4,62 \pm 0,111$	$5,17 \pm 0,614$
Селезенка Spleen	$0,30 \pm 0,007$	$0,36 \pm 0,017$	$0,33 \pm 0,017$	$0,34 \pm 0,008$	$0,45 \pm 0,066^b$
Почки Kidneys	$0,84 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,024$	$0,90 \pm 0,036$	$0,85 \pm 0,032$	$0,95 \pm 0,087$
Надпочечники Adrenal glands	$0,029 \pm 0,0017$	$0,025 \pm 0,0018$	$0,028 \pm 0,0014$	$0,023 \pm 0,0015$	$0,026 \pm 0,0041$
Головной мозг Brain	$0,78 \pm 0,028$	$0,75 \pm 0,023$	$0,76 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,026$	$0,77 \pm 0,056$
Семенники Testes	$1,02 \pm 0,023$	$1,13 \pm 0,041$	$1,06 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,038$	$1,03 \pm 0,071$

Примечания: А – данные соответствовали закону нормального распределения. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) выявил влияние фактора «группа» на показатель «Селезенка» ($p < 0,05$; примечания №2), В – статистически значимые отличия от интактной группы (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

Notes: A – data conformed to the law of normal distribution. One-factor analysis of variance (ANOVA) revealed the influence of the factor «group» on the indicator «Spleen» ($p < 0,05$; Notes № 2), B – statistically significant differences from the intact group (Tukey's criterion, $p < 0,05$).

Рисунок 4. Гистологический срез мышц бедра и окружающих тканей самца, получавшего плацебо. Обширные очаги некроза, сопровождающиеся умеренно выраженной диффузной смешанноклеточной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами. Инкапсуляция очагов некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 40

Figure 4. Histological section of the thigh muscle and surrounding tissue from a placebo-treated male. Extensive foci of necrosis accompanied by moderately pronounced diffuse mixed-cell infiltration represented by neutrophils, lymphocytes, and macrophages. Encapsulation of necrosis foci. Hematoxylin and eosin staining. Magnification × 40

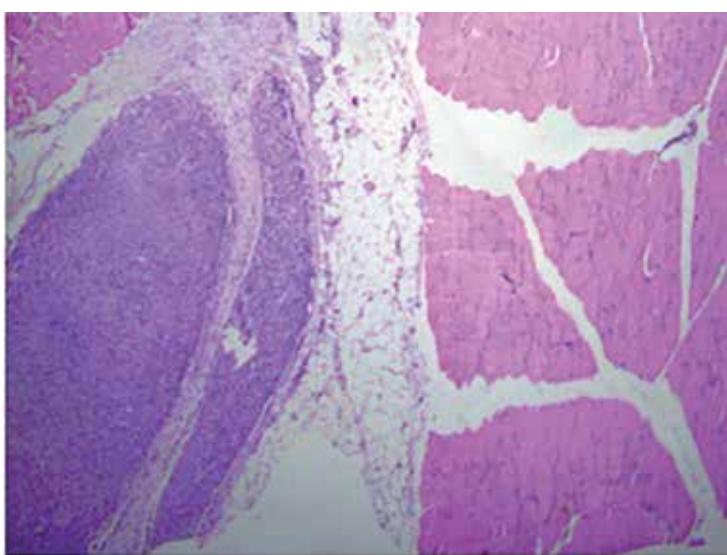


Таблица 4. Массовые коэффициенты органов самцов крыс^a, 71-й день эксперимента, % от массы тела, $M \pm SEM$
Table 4. Organ mass ratios of male^a rats, day 71 of the experiment, % of body weight, $M \pm SEM$

Исследуемые показатели Indicators studied	Интактная Intact $n = 6$	Плацебо 0,5 мл/животное Placebo 0.5 ml/animal $n = 6$	Вакцина КовиВак CoviVac vaccine		
			0,125 мл/жив. 0.125 ml/animal $n = 6$	0,25 мл/жив. 0.25 ml/animal $n = 6$	0,5 мл/жив. 0.5 ml/animal $n = 6$
Сердце Heart	$0,39 \pm 0,017$	$0,38 \pm 0,019$	$0,40 \pm 0,006$	$0,38 \pm 0,022$	$0,35 \pm 0,009$
Легкие с трахеей Lungs with trachea	$0,72 \pm 0,034$	$0,64 \pm 0,023$	$0,75 \pm 0,053$	$0,83 \pm 0,043$	$0,69 \pm 0,053$
Тимус Thymus	$0,178 \pm 0,0094$	$0,146 \pm 0,0063$	$0,196 \pm 0,0169$	$0,175 \pm 0,014$	$0,171 \pm 0,0082$
Печень Liver	$5,25 \pm 0,175$	$4,60 \pm 0,129$	$4,83 \pm 0,132$	$4,92 \pm 0,172$	$5,11 \pm 0,217$
Селезенка Spleen	$0,41 \pm 0,048$	$0,26 \pm 0,005$	$0,24 \pm 0,007$	$0,27 \pm 0,014$	$0,37 \pm 0,028^b$
Почки Kidneys	$0,90 \pm 0,027$	$0,84 \pm 0,034$	$0,83 \pm 0,014$	$0,87 \pm 0,021$	$0,83 \pm 0,023$
Надпочечники Adrenal glands	$0,03 \pm 0,0029$	$0,025 \pm 0,0028$	$0,028 \pm 0,0032$	$0,026 \pm 0,003$	$0,025 \pm 0,0016$
Головной мозг Brain	$0,69 \pm 0,036$	$0,62 \pm 0,012$	$0,66 \pm 0,024$	$0,66 \pm 0,028$	$0,63 \pm 0,018$
Семенники Testes	$1,03 \pm 0,04$	$1,09 \pm 0,031$	$1,05 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,037$	$0,90 \pm 0,029$

Примечания: А – данные соответствовали закону нормального распределения. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) выявил влияние фактора «группа» на показатель «Селезенка» ($p < 0,05$; примечания № 2 и № 3), В – статистически значимые отличия от группы, получавшей плацебо (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

Notes: A – data conformed to the law of normal distribution. One-factor analysis of variance (ANOVA) revealed the influence of the factor «group» on the Spleen score ($p < 0.05$; Notes № 2 and № 3), B – statistically significant differences from the group receiving placebo (Tukey's criterion, $p < 0.05$).

Рисунок 5. Гистологический срез мышц бедра и окружающих тканей самки, получавшей вакцину КовиВак в дозе 0,5 мл/животное. Обширный очаг некроза, сопровождающийся умеренно выраженной перифокальной смешанноклеточной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 400

Figure 5. Histological section of the thigh muscles and surrounding tissues of a female that received the CoviVac vaccine at a dose of 0.5 ml/animal. Extensive focus of necrosis accompanied by moderately pronounced perifocal mixed-cell infiltration represented by neutrophils, lymphocytes, and macrophages. Hematoxylin and eosin staining. Magnification × 400

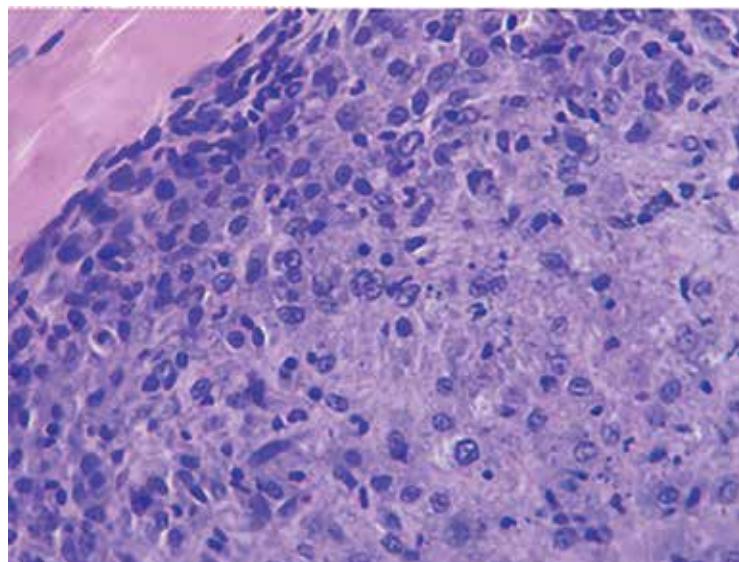


Таблица 4. Показатели спермограммы крыс на 57-й день эксперимента^a (по окончании периода введения), n = 6
Table 4. Spermogram parameters of rats on the 57th day of experiment^a (at the end of the administration period), n = 6

Группы Groups	Доза, мл/жи- вотное Dose, ml/ animal	M ± SEM	Me (Q ₁ ; Q ₃)				
		Концентра- ция, ×10 ⁶ / мл Concentra- tion, ×10 ⁶ / ml	Доля под- вижных, % Proportion of mobile, %	Доля непод- вижных, % Proportion of immobile, %	Доля живых, % Proportion of live, %	Доля мертв- ых, % Proportion of dead, %	Доля не- зрелых, % Proportion of immature, %
Данные, зарегистрированные по окончании периода введения Data recorded at the end of the implementation period							
Интактная Intact	0	100,3 ± 7,44	71,0 (63,0;75,0)	29,0 (25,0;37,0)	60,0 (52,0;69,0)	28,5 (20,0;31,0)	10,5 (9,0;20,0)
Плацебо Placebo	0,5	138,3 ± 35,09	75,0 (65,0;83,0)	25,0 (17,0;35,0)	61,0 (58,0;63,0)	29,0 (24,0;30,0)	10,0 (8,0;12,0)
Вакцина КовиВак CoviVac vaccine	0,125	127,0 ± 29,6	66,0 (61,0;70,0)	37,5 (30,0;40,0)	63,5 (60,0;65,0)	33,5 (23,0;35,0)	5,5 (0,0;9,0)
	0,25	109,5 ± 19,07	66,5 (55,0;73,0)	34,5 (27,0;45,0)	65,5 (59,0;69,0)	28,0 (25,0;30,0)	8,0 (2,0;11,0)
	0,5	93,3 ± 7,07	62,5 (60,0;71,0)	37,5 (29,0;40,0)	62,5 (60,0;70,0)	30,0 (28,0;30,0)	5,0 (4,0;10,0)
Данные, зарегистрированные по окончании периода отсроченного наблюдения Data recorded at the end of the follow-up period							
Интактная Intact	0	123,5 ± 13,45	62,5 (53,0;72,0)	37,5 (28,0;47,0)	70,0 (60,0;87,0)	30,0 (12,0;38,0)	1,0 (0,0;2,0)
Плацебо Placebo	0,5	122,2 ± 5,58	64,5 (53,0;71,0)	35,5 (29,0;47,0)	79,0 (53,0;88,0)	21,0 (12,0;44,0)	0,5 (0,0;2,0)
Вакцина КовиВак CoviVac vaccine	0,125	123,8 ± 10,58	55,0 (38,0;70,0)	45,0 (30,0;62,0)	38,0 (20,0;60,0)	61,5 (39,0;80,0)	0,5 (0,0;1,0)
	0,25	149,8 ± 16,23	69,5 (60,0;71,0)	30,5 (29,0;40,0)	60,0 (39,0;72,0)	40,0 (28,0;61,0)	0,0 (0,0;0,0)
	0,5	127,8 ± 13,57	58,0 (57,0;62,0)	42,0 (38,0;43,0)	52,5 (33,0;78,0)	46,5 (22,0;67,0)	0,0 (0,0;1,0)

Примечание: А – данные не соответствовали закону нормального распределения. Влияния фактора «группа» не выявлено (критерий Краскела–Уоллиса, $p > 0,05$).

Notes: A – the data did not correspond to the normal distribution law. No influence of the “group” factor was revealed (Kruskal-Wallis test, $p > 0.05$).

состояние органов репродуктивной системы на протяжении всего эксперимента не наблюдалось.

При макроскопическом исследовании места введения отклонений не обнаружено. При гистологическом исследовании мышц бедра у некоторых животных, получавших плацебо или вакцину КовиВак, отмечали очаги некроза с клеточной инфильтрацией в месте инъекции (рис. 4, 5).

Частота выявленных изменений была максимальной на 57-й день эксперимента (через 14 дней после последней иммунизации) у животных, иммунизированных плацебо (у 17% животных), вакциной КовиВак в дозе 0,125 мл/животное единичный случай (самец), в дозе 0,25 мл/животное (у 50% крыс в сумме для самцов и самок) и дозе 0,5 мл/животное (у 30% крыс). Точный критерий Фишера не выявил статистической разницы частоты встречаемости изменений в месте введения экспериментальных групп животных, иммунизированных вакциной, в сравнении с группой плацебо. Через 28 дней после последнего введения воспалительный процесс в месте введения обнаруживался в единичных случаях, что свидетельствует об обратимости выявленных изменений.

Обсуждение

Полученные значения массовых коэффициентов внутренних органов по окончании периодов введения и отсроченного наблюдения не выходили за пределы референсных интервалов для крыс [12].

Обнаруженные при патоморфологическом исследовании в тканях почек единичные случаи дилатации канальцев, некроза и нефропатии, в ткани матки – дилатации сосудов являются спонтанной патологией у крыс [13].

Тенденция к увеличению частоты встречаемости клеточной инфильтрации ткани почек в группе, получавшей максимальную дозу вакцины, характерна для животных при применении алюминия гидроксида [14], используемого в качестве вспомогательного вещества для вакцины КовиВак.

Обнаруженные при патологоанатомическом и гистологическом исследованиях изменения (дилатация рогов матки, истончение стенок, заполнение просвета прозрачной бесцветной жидкостью) у самки, получавшей плацебо, и самки, получавшей КовиВак в средней дозе, свидетельствуют о наступлении подготовительной фазы полового цикла – проэструса, который сопровождается повышенной продуктивностью серозной жидкости. Скопление

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

серозной жидкости приводит к расширению просвета и истончению стенок.

Обнаруженные очаги некроза с клеточной инфильтрацией в месте инъекции у некоторых животных, получавших плацебо или вакцину КовиВак, следует считать связанными с действием алюминия гидроксида [15–17].

Заключение

Несмотря на то, что к текущему моменту объявлено об окончании пандемии COVID-19, циркуляция вариантов SARS-CoV-2 продолжается как среди взрослых, так и среди детей. Эффективным средством защиты от инфицирования остается своевременная вакцинация. В связи с тем, что вакци-

нопрофилактика у детей имеет ряд особенностей, связанных с риском негативного воздействия на рост и развитие организма, профиль безопасности вакцины является основным фактором. По результатам данного исследования вакцина, для профилактики коронавирусной инфекции КовиВак (ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия) при многократном внутримышечном введении крысам ювенильного возраста не оказала токсического воздействия на организм животных. По данным лабораторных и патоморфологических исследований, влияния на репродуктивную систему не выявлено. Не зарегистрировано местно-раздражающего действия вакцины и влияния на массовые коэффициенты внутренних органов.

Литература

1. Мусаелян О. А. Особенности течения и воспалительные маркеры у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19. Автorefерат дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2024. Доступно на: <https://stgmu.ru/science/sub-120/> Ссылка активна на 04 декабря 2024.
2. Тихомирова К. К., Харит С. М. Необходима ли сегодня вакцинация против коронавирусной инфекции? Журнал инфектологии. 2023;15(3):5–14.
3. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Белозерцева И. В., Блинов Д. В., Красильщикова М. С. ред. Восьмое изд. пер. с англ. М.: ИРБИС, 2017.
4. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.
5. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.
6. ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/616110/2018.
7. WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Geneva, WHO, 2005.
8. Васильева Е. И. Физическое развитие детей: учебно-методическое пособие для иностранных студентов. Иркутск: ИГМУ, 2013.
9. Yuansheng S., Gruber M., Matsumoto M. Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2012. Vol. 65. P. 49–57.
10. Маркова И. В. Фармакологическое изучение возрастных особенностей в действии лекарственных средств, предлагаемых для клинического изучения в педиатрической практике. М.: ЛПМИ, 1988.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. // World Health Organization. –2010. –271 p.
12. Луговик И. А., Макарова М. Н. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс. Лабораторные животные для научных исследований. –2021. –№. 1. –С. 3–11.
13. Peter C. P., Burek J. D., Zwieten M. J. Spontaneous nephropathies in rats // Toxicologic Pathology. 1986. Vol. 14, N1. P. 91–100.
14. Hamza Fares B, Abdul Hussain Al-Tememy H, Mohammed Baqir Al-Dhalimy A. Evaluation of the Toxic Effects of Aluminum Hydroxide Nanoparticles as Adjuvants in Vaccinated Neonatal Mice. Arch Razi Inst. 2022 Feb;77(1):221–228.
15. Алпатова Н. А., Аведеева Ж. И., Лысикова С. Л. и др. Общая характеристика адьювантов и механизм их действия (часть 1). БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020;20(4):245–256.
16. Позняк Т. А., Князева О. Р., Гончаров А. Е. Адьюванты как эффективные средства доставки антигенов для вакцин нового поколения. Медицинские новости. 2021. №4 (319).
17. Казычич М. В. Влияние адьювантных композиций на морфологические изменения в тканях на месте введения и органах иммунитета крыс, вакцинированных против пастереллеза. Ветеринарная наука –производству. 2009. Т. 1. №40. С. 33–40.

References

1. Musaelyan O.A. Osobennosti techeniya i vospalitel'nye markery u detej s koronavirusnoj infekcijey COVID-19. [Avtoreferat dis.]. Stavropol'; 2024. Available at: <https://stgmu.ru/science/sub-120/> Sсылка активна на 04 декабря 2024. Accessed: 04 Dec 2024. (In Russ.).
2. Tikhomirova K.K., Kharit S.M. Do we need coronavirus vaccination today? Journal Infectology. 2023;15(3):5–14 (In Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-5-14
3. Rukovodstvo po soderzhaniju i ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh. Vo'smoe izd. per. s ang. Ed.: Belozerceva I.V., Blinov D.V., Krasil'shchikova M.S. M.: IRBIS, 2017.
4. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes
5. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. M.: Griffi K; 2012.
6. ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/616110/2018.
7. WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Geneva, WHO, 2005.
8. Vasil'eva E. I. Fizicheskoe razvitiye detej: uchebno-metodicheskoe posobie dlya inostrannyx studentov. Irkutsk: IGMU; 2013. (in Russ.).
9. Yuansheng Sun et All. Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2012; 65: 49–57. doi: 10.1016/j.jpharm.2012.01.002.
10. Markova I. V. Farmakologicheskoe izuchenie vozrastnykh osobennostej v dejstvii lekarstvennyh sredstv, predlagаемyh dlya klinicheskogo izucheniya v pediatricheskoy praktike. M.: LPMI, 1988.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. // World Health Organization. –2010. –271 p.
12. Lugovik I. A., Makarova M. N. Toksikologicheskie issledovaniya. Referentnye intervaly massovyyh koeficientov vnutrennyh organov na vyborke, sostoyashchej iz 1000 autobreduh krys. Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovanij. 2021; (1): 3–11 (In Russ.).
13. Peter C. P., Burek J. D., Zwieten M. J. Spontaneous nephropathies in rats. Toxicologic Pathology. 1986. 14 (1): 91–100. Doi: 10.1177/019262338601400111.
14. Hamza Fares B, Abdul Hussain Al-Tememy H, Mohammed Baqir Al-Dhalimy A. Evaluation of the Toxic Effects of Aluminum Hydroxide Nanoparticles as Adjuvants in Vaccinated Neonatal Mice. Arch Razi Inst. 2022;77(1):221–228. doi: 10.22092/ARI.2021.356418.1839. PMID: 35891766; PMCID: PMC9288589.
15. Alpatova N.A., Avdeeva Zh.I., Lysikova S.L., et al. General Characteristics of Adjuvants and Their Mechanism of Action (Part 1). BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2020;20(4):245–256. (In Russ.) doi: 10.30895/2221-996X-2020-20-4-245-256
16. Poznyak T.A., Knyazeva O.R., Goncharov A.E. Adjuvantnye sredstva dostavki antigenov dlya vakcin novogo pokoleniya. Medicinskie novosti. 2021. №4 (319). (In Russ.).
17. Kazyuchic M. V. Vliyanie adjuvantnyh kompozicij na morfologicheskie izmeneniya v tkanyah na meste vvedeniya i organah immuniteta krys, vakcinirovannyh protiv pasterelleza. Veterinarnaya nauka –produktivstvu. 2009; 1(40): 33–40. (In Russ.).

Об авторах

- **Александра Александровна Синюгина** – руководитель направления по качеству и инновационным разработкам, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3741), sinyugina@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-6570>.
- **Анастасия Александровна Сапрыкина** – младший научный сотрудник, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия. +7 (812) 603-74-28, saprykina_aa@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7588-3982>.
- **Наталья Александровна Лычева** – заместитель начальника управления по доклиническим исследованиям, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3115), lycheva_na@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5842-5728>.
- **Кирилл Леонидович Крышень** – руководитель отдела специфической токсикологии и микробиологии, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия. +7 (812) 603-74-28, kryshen.kl@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>.
- **Александр Сергеевич Лунин** – начальник отдела доклинических исследований и диагностических препаратов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3103), lunin_as@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4624-2593>.
- **Василий Данилович Аполохов** – научный сотрудник, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07, apolofov_vd@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-222X>.
- **Анастасия Дмитриевна Чернавцева** – вирусолог отдела доклинических исследований и диагностических препаратов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3122), chernavtseva_ad@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6232-7512>.
- **Анастасия Александровна Ковпак** – руководитель группы процессов очистки и формуляции готовых лекарственных форм, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3164), kovpak_aa@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3200-763X>.
- **Юрий Юрьевич Ивин** – начальник управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3229), ivin_uu@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0995-7944>.
- **Анастасия Николаевна Пиняева** – главный технолог, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 3159), pinyaeva_an@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2393>.
- **Марина Николаевна Макарова** – директор, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия. +7 (812) 603-74-28, makarova.mn@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.
- **Валерий Геннадьевич Макаров** – научный руководитель, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия. +7 (812) 603-74-28, makarov.vg@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – Генеральный директор, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Россия. +7 (495) 841-90-07 (доб. 0111), ishmukhametov@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Поступила: 04.12.2024. Принята к печати: 10.01.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Aleksandra A. Siniugina** – Head of Quality and Innovation Development, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3741), sinyugina@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-6570>.
- **Anastasia A. Saprykina** – junior research fellow, Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY», Russia. +7 (812) 603-74-28, saprykina_aa@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7588-3982>.
- **Natalya A. Lycheva** – Deputy Head of the Department for Preclinical Research, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3115), lycheva_na@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5842-5728>.
- **Kirill L. Kryshen'** – Head of the Department of Specific Toxicology and Microbiology, Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY», Russia. +7 (812) 603-74-28, kryshen.kl@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>.
- **Aleksandr S. Lunin** – Head of the Department of Preclinical Research and Diagnostic Drugs, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3103), lunin_as@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4624-2593>.
- **Vasiliy D. Apolokhov** – researcher, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07, apolohov_vd@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-222X>.
- **Anastasiya D. Chernavtseva** – virologist of the department of preclinical studies and diagnostic drugs, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3122), chernavtseva_ad@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6232-7512>.
- **Anastasiya A. Kovpak** – Head of the group of purification processes and formulation of finished dosage forms, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3164), kovpak_aa@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3200-763X>.
- **Yuriy Yu. Ivin** – Head of the Department for Development and Implementation of Innovative and Semi-Industrial Technologies, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3229), ivin_uu@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0995-7944>.
- **Anastasia N. Pinayeva** – Chief technologist, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 3159), pinayeva_an@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2393>.
- **Marina N. Makarova** – Director, Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY», Russia. +7 (812) 603-74-28, makarova.mn@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.
- **Valery G. Makarov** – Scientific supervisor, Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY», Russia. +7 (812) 603-74-28, makarov.vg@doclinika.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.
- **Aidar A. Ishmukhametov** – General Director, FSASI «Chumakov FSC R&D IPB RAS» (Institute of Poliomyelitis), Russia. +7 (495) 841-90-07 (add. 0111), ishmukhametov@chumakovs.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.

Received: 04.12.2024. Accepted: 10.01.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Оценка охвата и своевременности иммунизации против отдельных вакциноуправляемых инфекций детей в России в 2019–2022 годах

И. В. Кочешкова*, С. А. Румбешт, А. Я. Миндлина

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

Резюме

Актуальность. Вакцинация – самое эффективное профилактическое мероприятие. Эффективность иммунизации зависит от достижения необходимого уровня охвата прививками и соблюдения сроков их проведения. **Цель.** Оценить охват вакцинацией и ревакцинацией и своевременность их проведения против дифтерии, коклюша, кори, краснухи и эпидемического паротита среди детей в 2019–2022 гг. в России. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ состояния охвата вакцинацией, ревакцинацией и своевременности их проведения. Были использованы данные формы федерального статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2019–2022 гг. **Результаты и обсуждения.** Охват вакцинацией против дифтерии и коклюша детей в возрасте 0–1 год в России в 2020 г. составил всего лишь 47,31% и 45,97% соответственно. Из них в возрасте 6 мес.–11 мес., 29 дн. против дифтерии привито 89,31%, против коклюша – 88,65%. Своевременность вакцинации против этих инфекций достигается только к 12 месяцам – около 97%. Охват вакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита детей в возрасте 1 год – 1 г., 11 мес., 29 дн. в 2020 г. составил 96,47%, 96,42% и 96,46% соответственно. Своевременность иммунизации достигает 97% только к 24 месяцам. Охват RV1 в 2020 г. детей в возрастной группе 1 год – 1 г., 11 мес., 29 дн. составил 50,87% против дифтерии и 50,67% против коклюша, в возрастной группе 2 года – 2 г., 11 мес., 29 дн. – 96,38% и 96,17% соответственно. Своевременно к 24 месяцам привито 96% детей. Охват второй ревакцинацией детей против дифтерии в возрасте 6 лет – 6 л., 11 мес., 29 дн. в 2020 г. составил 54,37%, в возрастной группе 7 лет – 7 л., 11 мес., 29 дн. – 95,88%. Охват RV3 в возрасте 14 лет – 14 л., 11 мес. – 95,53%, а RV4 в возрастных группах 18–35 лет 11 мес., 29 дн., 36–59 лет 11 мес., 29 дн. и 60 лет и старше в 2022 г. составил 71,2%, 78,3% и 73,9% соответственно. Охват ревакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита детей в возрасте 6 л., 11 мес., 29 дн. в 2020 г. составил 96,06%, 96,02% и 96,04% соответственно. Не на всех территориях вакцинация осуществляется в декретированные сроки. **Заключение.** Проведенный анализ показал, что вакцинация проводится гораздо позднее сроков, установленных Национальным календарем профилактических прививок (НКПП). Охват вакцинацией и ревакцинацией против дифтерии, коклюша, кори, краснухи и эпидемического паротита не во всех регионах достигает необходимого уровня 95%, что создает угрозу эпидемиологическому благополучию населения. Следует отметить, что охват вакцинацией против кори не достигает 98%, таким образом, под угрозой ее элиминация. Основными причинами недостаточного охвата вакцинацией и ревакцинацией, а также несвоевременности проведения иммунизации являются необоснованные медицинские отводы и отказы родителей, что свидетельствует о недостаточной просветительской работе о важности вакцинопрофилактики, как в профессиональных медицинских кругах, так и среди населения.

Ключевые слова: вакцинация, охват вакцинацией, своевременность вакцинации, дифтерия, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, национальный календарь профилактических прививок

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кочешкова И. В., Румбешт С. А., Миндлина А. Я. Оценка охвата и своевременности иммунизации против отдельных вакциноуправляемых инфекций среди детского населения в Российской Федерации с 2013 по 2022 год. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):80-89. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-80-89>

Assessment of the Coverage and Timeliness of Immunization against Selected Vaccine-Preventable Infections in Children in Russia in 2019–2022

IV Kocheshkova**, SA Rumbest, AYa Mindlina

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

* Для переписки: Кочешкова Ирина Викторовна, студентка Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 16. +7(910) 800-70-62, irako4eschkova@yandex.ru. ©Кочешкова И. В. и др.

** For correspondence: Kocheshkova Irina V., student of Institute of Public Health named after F.F. Erisman, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 16, Malaya Pirogovskaya st., Moscow, Russia, 119435. +7(910) 800-70-62, irako4eschkova@yandex.ru. ©Kocheshkova IV, et al.

Abstract

Relevance. Currently, the incidence of vaccine-controlled infections tends to increase. Despite the fact that some of them are not registered at all, the situation remains unstable and tense. Vaccination is the most effective preventive measure. The effectiveness of immunization mainly depends on achieving the necessary vaccination coverage and meeting the deadlines for their implementation. **Aim.** Assess the coverage of vaccination and revaccination against diphtheria, pertussis, measles, rubella and mumps in the period from 2019 to 2022. on the territory of the Russian Federation, as well as to analyze these indicators for 2022, including the timeliness of immunization within the framework of the National Calendar of Preventive Vaccinations. **Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis of the state of vaccination coverage, revaccination and the timeliness of their implementation was carried out. Data from the Federal statistical observation form No. 6 «Information on the populations of children and adults vaccinated against infectious diseases» for 2019–2022 were used. **Results.** Vaccination coverage against diphtheria and pertussis at the age of 0–1 years in the Russian Federation from 2020 is only 47.31% and 45.97% respectively. Of these, 89.31% were vaccinated against diphtheria at the age of 6 months - 11 months, 29 days, and 88.65% against whooping cough. The timeliness of vaccination against these infections is achieved only by 12 months: about 97% have been vaccinated by this age. The average levels of vaccination coverage against measles, rubella and mumps in 1 years – 1 years, 11 months, 29 days were 96.47%, 96.42% and 96.46%, respectively. The rate of timely immunization reaches 97% only by 24 months. RV1 coverage in the age group of 1 years – 1 years, 11 months, 29 days is 50.87% against diphtheria and 50.67% against pertussis, in the group of 2 years – 2 years, 11 months, 29 days – 96.38% and 96.17%, respectively. 96% were vaccinated in a timely manner by 24 months. Coverage of the second revaccination against diphtheria at the age of 6 years – 6 years, 11 months, 29 days, is on average 54.37%, in the age group of 7 years – 7 years, 11 months, 29 days – 95.88%. Coverage of RV3 at the age of 14 years – 14 years, 11 months, 29 days – 95.53%, and RV4 in the age groups of 18 years – 35 years, 11 months, 29 days, 36 years – 59 years, 11 months, 29 days, and 60 years and older in 2022, amounted to 71.2%, 78.3% and 73.9%, respectively. The coverage of revaccination against measles, rubella and mumps in 6 years – 6 years, 11 months, 29 days, amounted to 96.06%, 96.02% and 96.04% respectively. **Conclusion.** The analysis showed that vaccination is carried out much later than the deadlines set by the National Calendar of Preventive Vaccinations. Vaccination and revaccination coverage against diphtheria and pertussis, measles, rubella and mumps does not reach the required level of 95% in all regions, which poses a threat to the epidemiological well-being of the population. It should be noted that measles vaccination coverage does not reach 98%, thus conditions for its elimination are not created. In 2020, diphtheria, whooping cough, measles, rubella and mumps saw a decrease in vaccination and revaccination coverage due to the epidemic of COVID-19, but by 2022 coverage still did not reach the values of 2019.

Keywords: vaccination, vaccination coverage, timely vaccination, diphtheria, whooping cough, measles, rubella, mumps, national calendar of preventive vaccinations

No conflict of interest to declare.

For citation: Kocheshkova IV, Rumbest SA, Mindlina AYa. Assessment of the coverage and timeliness of immunization against selected vaccine-controlled infections among the child population in the Russian Federation from 2013 to 2022. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):80-89 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-80-89>

Введение

Вакцинация является самым эффективным профилактическим мероприятием по борьбе с инфекционными болезнями. Эффективность иммунизации зависит от качества самих вакцин, достижения охвата прививками, а также от соблюдения сроков их проведения. Согласно позиции ВОЗ, необходимый охват профилактическими прививками составляет 95%, так как такой уровень позволяет поддерживать заболеваемость вакциноуправляемыми инфекциями на низком уровне [1]. Необходимый для элиминации кори минимальный уровень охвата – 98% [2]. В рамках Национального календаря профилактических прививок (НКПП) вакцинация против коклюша, дифтерии и столбняка проводится в 3; 4,5; 6 месяцев, первая ревакцинация – в 18 месяцев; вторая и третья ревакцинации – в 6–7 и 14 лет. В возрасте 12 месяцев прививают против кори, краснухи и эпидемического паротита, ревакцинируют – в 6 лет. При снижении охвата вакцинацией и ревакцинацией, а также при несвоевременности их проведения возможен рост заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями.

Сравнительный анализ данных о привитости и охвате иммунизацией детского населения в соответствии с НКПП, проведенный Гринчик П. Р. с соавт. (2022), показал, что низкий уровень привитости против коклюша, дифтерии и столбняка установлен во всех федеральных округах. Против кори, краснухи, паротита авторы отмечают высокий уровень привитости [4]. В других исследованиях показано, что охват прививками против дифтерии, коклюша, и столбняка по полной схеме достигается к 2–3 годам [2].

Что касается кори, краснухи и эпидемического паротита, то некоторые авторы отмечают, что привиты против этих инфекций двукратно 96% детей, однако в Московской агломерации защитный уровень эпидемиологического благополучия по кори и эпидемическому паротиту не был достигнут (89,29%), а в Уральском федеральном округе не все подростки были привиты по полной схеме [7].

Намазова-Баранова Л.С. с соавт. (2021) отмечают, что наибольший охват иммунизацией и уровень привитости наблюдается против кори, краснухи и эпидемического паротита – 93,9% и 84,4%

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

соответственно. Что касается дифтерии, коклюша и столбняка, то в отношении этих инфекций отмечается противопожная тенденция [5].

Ломоносова А. В. (2020) установила, что в Москве в 2012–2017 гг. практически все дети с известным прививочным анамнезом с диагнозом «Коклюш» были вакцинированы с нарушением схемы [8].

Семененко Т. А. с соавт. в исследовании, охватывающем 2013–2015 гг., выявили, что в Москве неиммунными были 51,5% и 37,9% обследованных детей в возрасте 1–2 и 3–6 лет [9].

Ноздрачева А. В. с соавт. (2019) установили, что охват прививками в возрастной группе 3–6 лет уменьшился с 85,1% в 2013 г. до 75,3% в 2015 г., а среди детей раннего возраста он составил 55,9% [10].

При соотнесении своевременности вакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка с возрастом, рекомендованным НКПП, Мукохева Р. А с соавт. установили, что в семи регионах РФ иммунизация проводилась со значительными нарушениями сроков ее проведения [11].

Среди детей Санкт-Петербурга охват вакцинацией против кори и паротита составил 73,3%, против краснухи – 71,7% [12].

Несмотря на высокий охват в РФ в целом прививками против эпидемического паротита – 95,0%, а ревакцинацией – 96,62%, на некоторых территориях России этот уровень может быть значительно ниже [13].

В 18 субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов привитость детского населения против кори и паротита составила 98,5%, против краснухи – 98,2% [6].

Платонова Т.А. с соавт. (2018) отмечают, что среди детей 6-летнего возраста охват ревакцинацией против кори снижался с 94,0% в 2000 г. до 91,9% в 2016 г., причем наблюдается постоянное увеличение абсолютного числа непривитых детей, как среди детей в возрасте одного года, так и среди шестилетних [14].

Возвращаясь к вопросу о своевременности иммунизации против кори, краснухи и эпидемического паротита необходимо отметить, что вакцинация по полной схеме достигается только к 24 мес. (в рамках НКПП – в 12 мес.). Анализ, проведенный Платоновой Т. А. с соавт. (2019) на примере Уральского региона, показал, что охват детей прививками против кори, краснухи и эпидемического паротита в декретированный срок (12 мес.) был ниже 50% [3]. Другие авторы отмечают, что средний возраст привитых по полной схеме от этих инфекций – 15,4 мес. [12]. При этом в г. Екатеринбурге 95% охват прививками против кори был достигнут только к двухлетнему возрасту [14]. В субъектах РФ уровень привитости от кори и паротита детей в возрасте, рекомендованном НКПП, варьировался от 27,0% в Якутии до 60,4% в Хабаровском крае, от краснухи – от 25,7% (Якутия) до 59,1% (Хабаров-

ский край), в 18 субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов возраст достижения 95% охвата вакцинацией против кори, краснухи и паротита – два года [6]. По данным других авторов, привитость достигает высокого уровня только к возрасту 14–15 годам [5].

Цель исследования – оценить охват вакцинацией и ревакцинацией и своевременность их проведения против дифтерии, коклюша, кори, краснухи и эпидемического паротита среди детей в 2019–2022 гг. в России.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ состояния охвата вакцинацией, ревакцинацией и своевременности их проведения. Были использованы данные формы федерального статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2019–2022 гг.

Результаты и обсуждения

Результаты нашего анализа показали, что иммунизация детей в рамках НКПП до пандемии COVID-19 (2019 г.) и в послепандемийный период (2022 г.) не находится на должном уровне и проходит с нарушениями декретированных сроков.

Так, в 2020 г. уровень охвата иммунизацией против дифтерии детей возрастной группы 0–1 год составил 47,31%, из них в возрасте 6 месяцев – 1 год было привито 89,31%. Иммунизация проводилась гораздо позднее сроков, установленных в НКПП. Несмотря на то, что она должна начинаться в 3 месяца, а заканчиваться в 6 месяцев, к этому возрасту уровень охвата не составляет 95%.

В связи с пандемией COVID-19 в 2020 г. наблюдалось снижение охвата вакцинацией, к 2022 г. (89,93%) охват еще не достигает значений допандемийного 2019 г. (90,37%) (рис. 1).

Можно отметить, что в 2022 г. во многих регионах Российской Федерации в возрастной категории 6 мес.–1 год охват вакцинацией против дифтерии не достигает 95%. Наиболее низкий охват вакцинацией зафиксирован в Курганской области (68,03%), Приморском крае (60,14%), Чеченской Республике (53,44%).

Своевременность вакцинации против дифтерии достигается к 12 месяцам, в целом по России в 2022 г. этот показатель составляет 96,87%. Наиболее низкие показатели зафиксированы в Республике Карелии (92,43%) и Ненецком автономном округе (92,42%).

Показатели охвата вакцинацией против коклюша значительно ниже необходимого уровня. В 2020 г. у детей в возрасте 0–1 год он составил только 45,97%, из них в возрасте 6 мес.–1 год привито 88,65%. Также отмечается снижение уровня охвата в 2020 г., который и в 2022 г. (89,72%) не достигает значений 2019 г. (90,02%) (рис. 2).

Рисунок 1. Охват вакцинацией против дифтерии детей в возрасте 0 – 1 год, в том числе 6 мес. – 1 год, 2019–2022 годы

Figure 1. Vaccination coverage against diphtheria in the Russian Federation at the age of 0 – 1 years, including 6 months – 1 year, 2019–2022

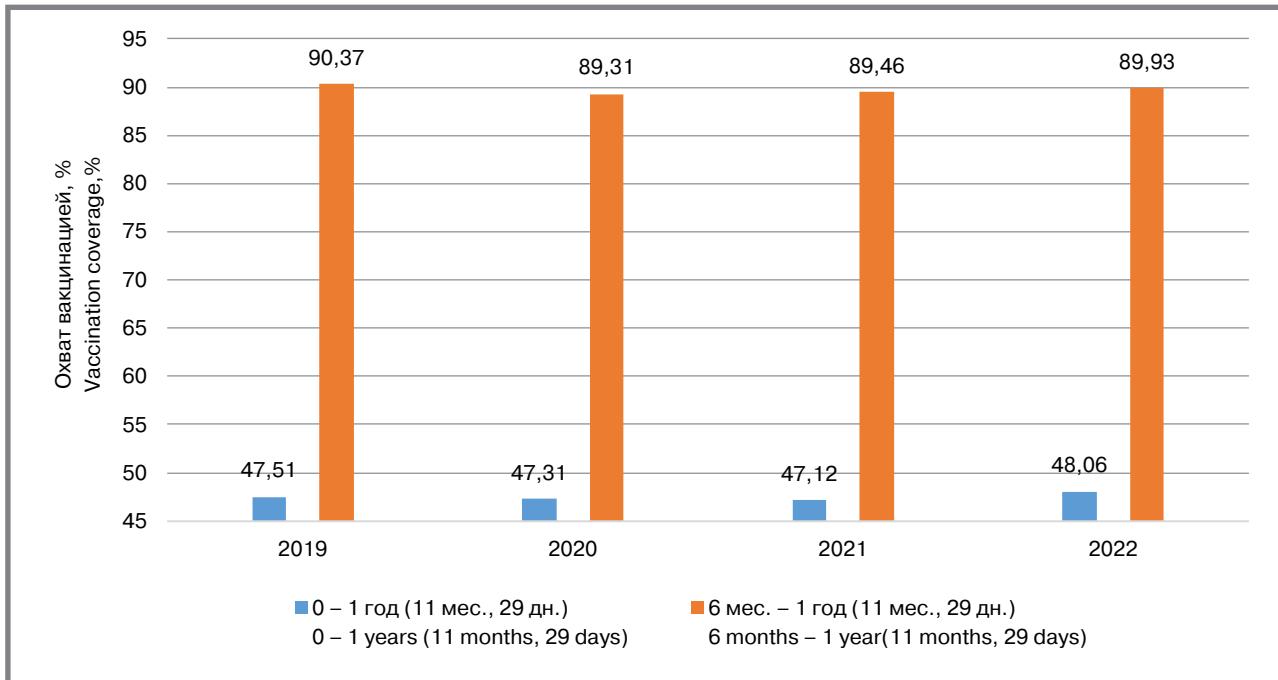
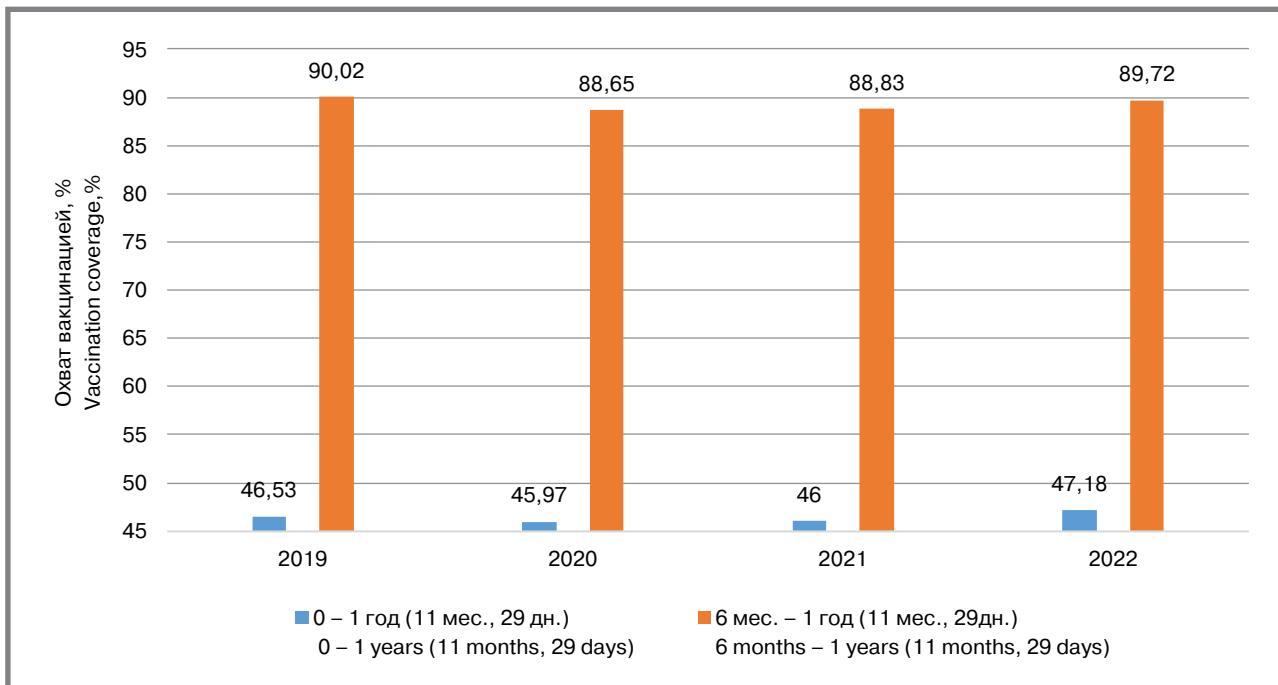


Рисунок 2. Охват вакцинацией против коклюша детей в возрасте 0–1 год, в том числе 6 мес. – 1 год (11 мес., 29 дн.), 2019–2022 годы

Figure 2. Vaccination coverage against whooping cough in the Russian Federation at the age of 0-1 years, including 6 months – 1 years (11 months, 29 days) 2019–2022



В 2022 г. в возрастной категории 6 мес. – 1 год охват вакцинацией против коклюша не достигает 95% во многих регионах, в частности в Псковской области (74,28%), Приморском крае (60,14%), Чеченской Республике (53,44%).

Несмотря на то, что вакцинация против коклюша должна заканчиваться в 6 месяцев, к этому воз-

расту также не достигается необходимый уровень охвата вакцинацией. Своевременность вакцинации против коклюша детей в возрасте 12 месяцев в 2022 г. в целом по России составляет 96,62%. Наиболее низкие показатели отмечаются в Республике Карелия (92,43%) и Ненецком автономном округе (92,42%).

По данным официальной статистики, уровни охвата вакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита детей в возрасте 1 год – 1 г. 11 мес. 29 дн. в 2020 г., составили 96,47%, 96,42% и 96,46% соответственно. В связи с пандемией COVID-19 отмечается некоторое снижение уровня охвата вакцинацией, однако к 2022 г. (97,05%, 96,94%, 97,00%) охват все еще не достиг уровня 2019 г. (97,14%, 97,07%, 97,12%) (рис. 3). Охват вакцинацией против кори выше 95%, однако не достигает 98%, таким образом, ее элиминация под угрозой [2] (рис. 3).

В 2022 г. зарегистрированы регионы, где охват вакцинацией ниже необходимого уровня: против кори – Ненецком автономном округе (90,02%), Республике Адыгея (92,70%); против краснухи – в Ненецком автономном округе (90,02%), Ленинградской области (94,50%), Республике Адыгея (92,70%), Чувашской Республике (93,97%); против эпидемического паротита – в Ненецком автономном округе (90,02%), Республике Адыгея (92,70%). Своевременность вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита по стране достигается только к 24 месяцам, учитывая, что в рамках НКПП вакцинация проводится в 12 месяцев. Показатель своевременности вакцинации против этих инфекций составляет 97,44%, 97,38% и 97,43% соответственно. Наиболее низкие показатели своевременности вакцинации против кори (24 мес.) отмечаются в Ненецком автономном округе (94,49%), Республике Ингушетия (94,72%), Ханты-Мансийском автономном округе (95%). В этих же регионах

наблюдается низкая своевременность вакцинации против краснухи – 94,49%, 94,98% и против эпидемического паротита – 94,49%, 94,65%, 95,05% соответственно.

Проанализировав охват ревакцинацией против дифтерии и коклюша, следует отметить, что первая ревакцинация должна проводиться в 18 месяцев, однако к этому времени охват крайне низкий и достигает необходимого уровня с опозданием примерно на один год, что является угрозой эпидемическому благополучию по этим инфекциям.

В 2020 г. охват первой ревакцинацией (RV1) против дифтерии в возрасте 1 год – 1 г., 11 мес., 29 дн. в РФ составляет 50,87%, а в возрастной группе 2 года – 2 г., 11 мес., 29 дн. он достигает 96,38% (рис. 4).

В 2022 г. охват RV1 против дифтерии в возрастной группе 2 года – 2 г., 11 мес., 29 дн. менее 95% отмечен в Республике Карелия: Республика Карелия (89,34%), Ненецком автономном округе (91,93%), Чувашской Республике (94,50%). Ревакцинация против дифтерии, согласно НКПП, проводится в 18 месяцев, однако не достигает необходимого охвата. Показатель своевременности RV1 в возрасте 24 месяца в 2022 г. в целом по Российской Федерации составил 96,41%. Наиболее низкий показатель зафиксирован в Республике Карелия (89,14%).

Аналогичная ситуация с коклюшем: RV1 проводится с опозданием. Охват RV1 детей в возрасте 1 год – 1 г., 11 мес., 29 дн. в 2020 г. составлял 50,67%, в возрастной группе 2 года – 2 г., 11 мес., 29 дн. – 96,17% (рис. 5).

Рисунок 3. Охват вакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита в 1 год – 1 г., 11 мес., 29 дн. 2019–2022 годы

Figure 3. Vaccination coverage against measles, rubella and mumps in 1 years – 1 years , 11 months, 29 days, 2019–2022 in the Russian Federation

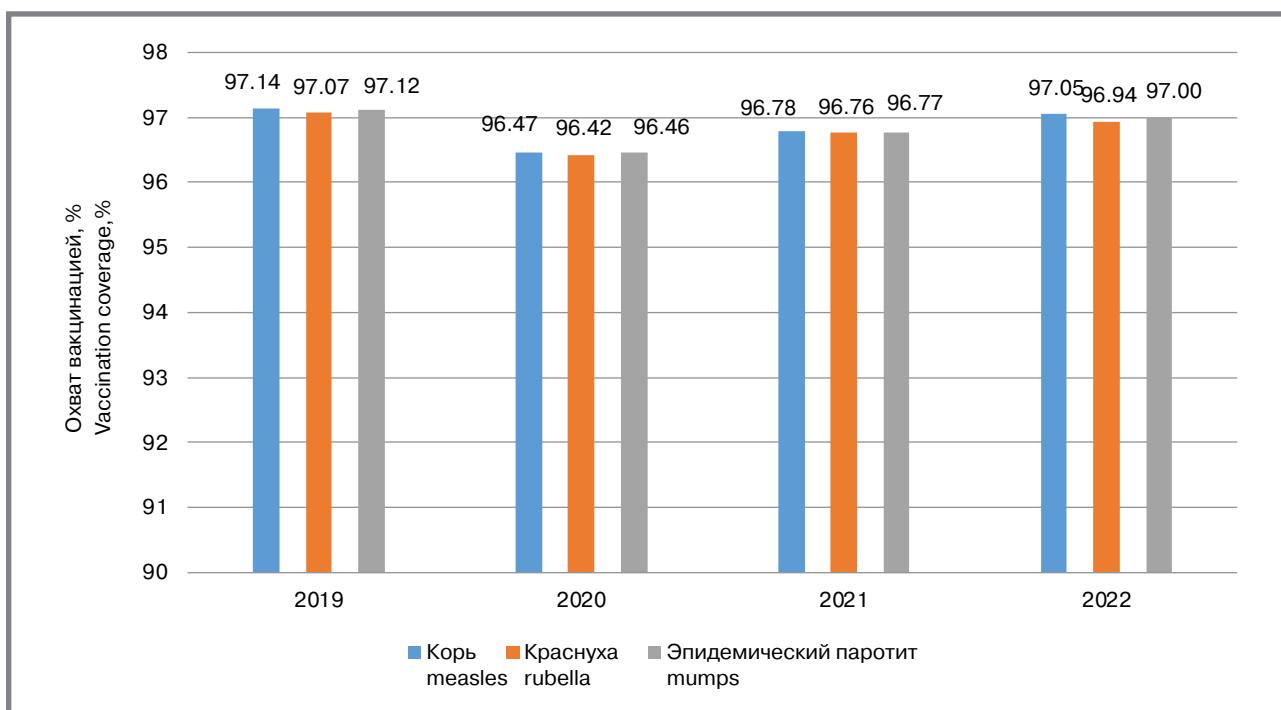


Рисунок 4. Охват RV1 против дифтерии в возрасте 1 год – 1 г., 11 мес., 29 дн., и 2 года – 2 г., 11 мес., 29 дн., 2019–2022 годы

Figure 4. Coverage of RV1 revaccination against diphtheria in the Russian Federation at the age of 1 years – 1 years, 11 months, 29 days, and 2 years – 2 years, 11 months, 29 days, 2019–2022

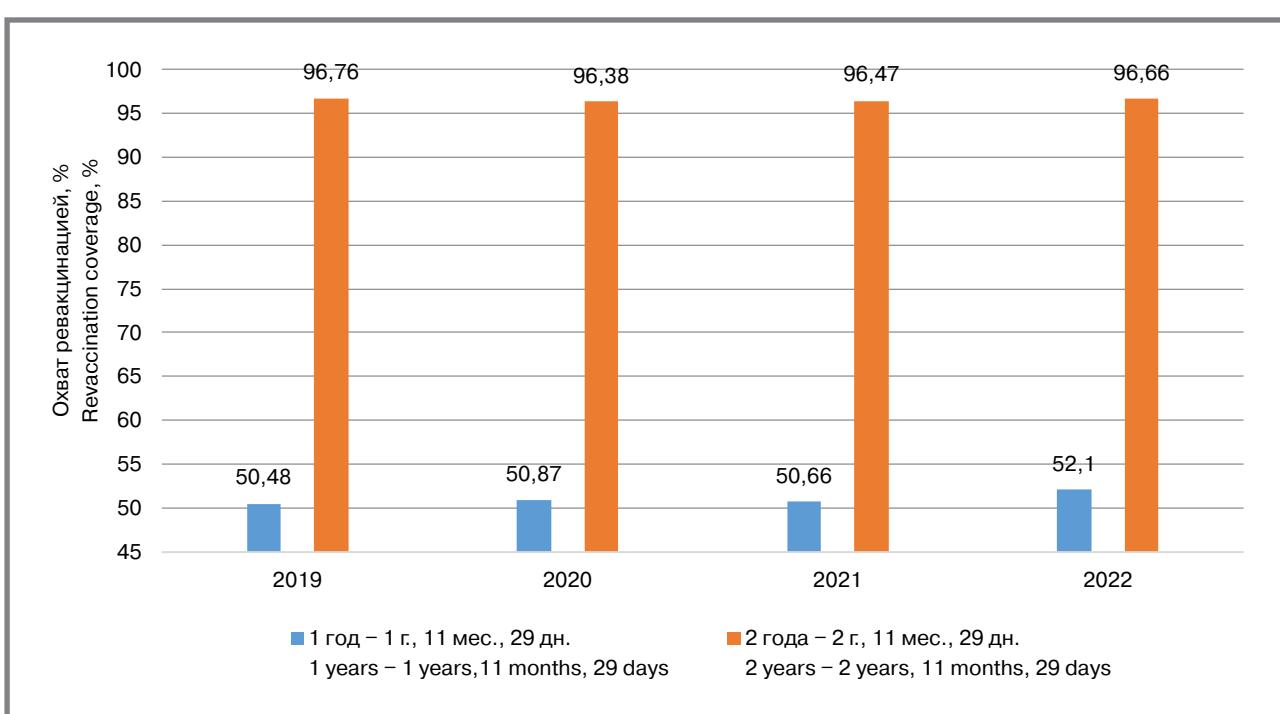
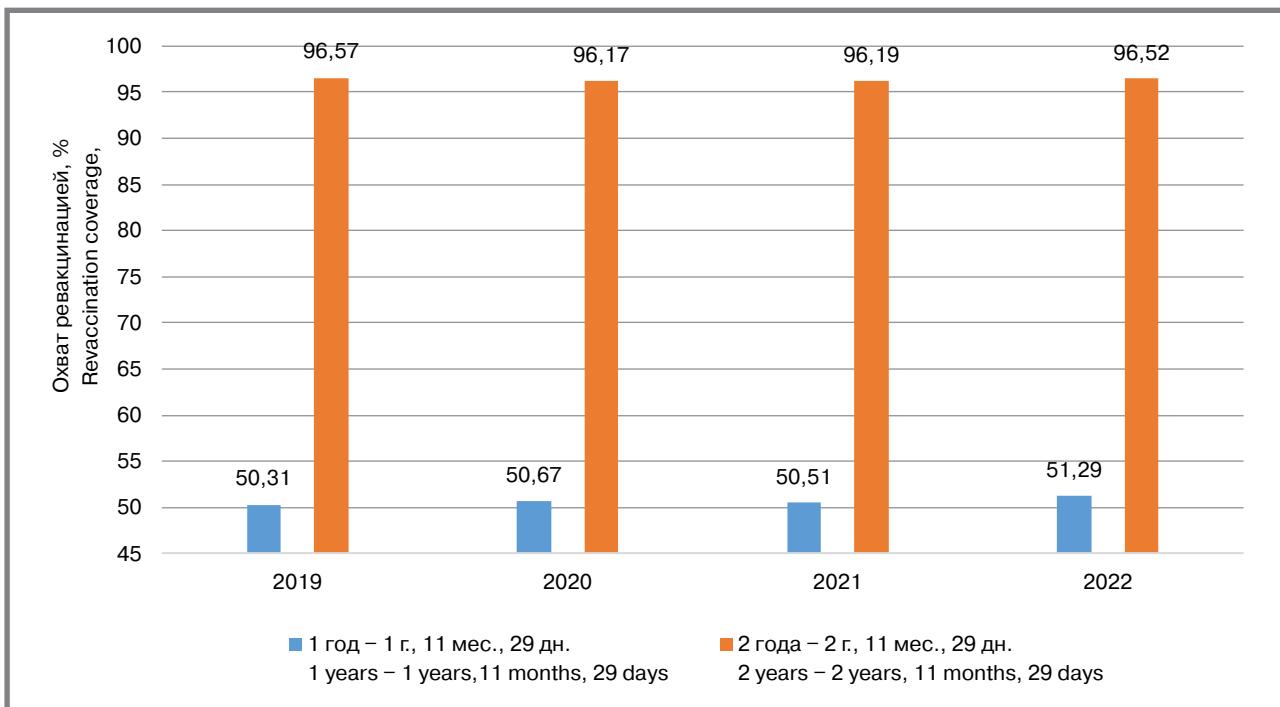
**Рисунок 5. Охват ревакцинацией RV1 против коклюша в возрасте 1 год – 1 г., 11 мес., 29 дн., и 2 года – 2 г., 11 мес., 29 дн., 2019–2022 годы**

Figure 5. Coverage of RV1 revaccination against pertussis in the Russian Federation at the age of 1 years – 1 years, 11 months, 29 days, and 2 years – 2 years, 11 months, 29 days, 2019–2022



В 2022 г. охват ревакцинацией RV1 против коклюша в возрастной группе 2 года – 2 г., 11 мес., 29 дн., не достигал 95% в следующих регионах: Республика Карелия (88,93%), Ненецкий автономный

округ (91,93%) и Чувашская Республика (94,40%). Своевременность ревакцинации RV1 против коклюша в возрасте 24 месяца в 2022 г. в целом по России составляла 96,25%. Похожая картина

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

и с дифтерией, охват своевременной ревакцинацией в 18 месяцев не достигает 95%. Наиболее низкие показатели своевременности RV1 против коклюша в возрасте 24 месяца зафиксированы в Республике Карелия (88,93%), Ненецком автономном округе (91,93%) и Республике Ингушетия (94,39%).

Что касается второй ревакцинации против дифтерии, то в анализируемом периоде также наблюдается проведение RV2 с опозданием. В соответствии с НКПП вторая ревакцинация против дифтерии должна проводиться в 6–7 лет. По данным формы Федерального статистического на-

Рисунок 6. Охват ревакцинацией RV2 против дифтерии в возрасте 6 лет – 6 л., 11 мес., 29 дн., и 7 лет – 7 л., 11 мес., 29 дн., 2019 – 2022 годы

Figure 6. Coverage of RV2 revaccination against diphtheria in the Russian Federation at the age of 6 years – 6 years, 11 months, 29 days, and 7 years -7 years, 11 months, 29 days, 2019 – 2022

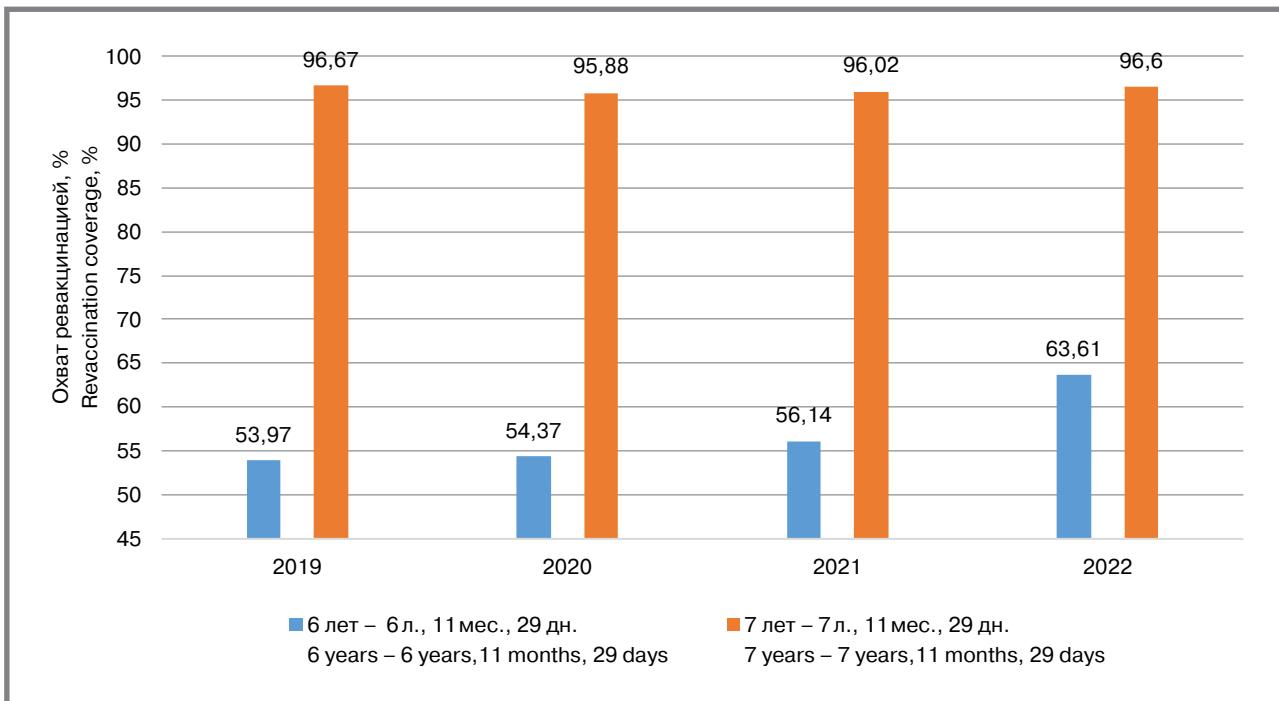


Рисунок 7. Охват RV3 против дифтерии в возрасте 14 лет – 14 л., 11 мес., 29 дн., 2019 – 2022 годы

Figure 7. Coverage of RV3 revaccination against diphtheria in the Russian Federation at the age of 14 years – 14 years , 11 months, 29 days, 2019 – 2022

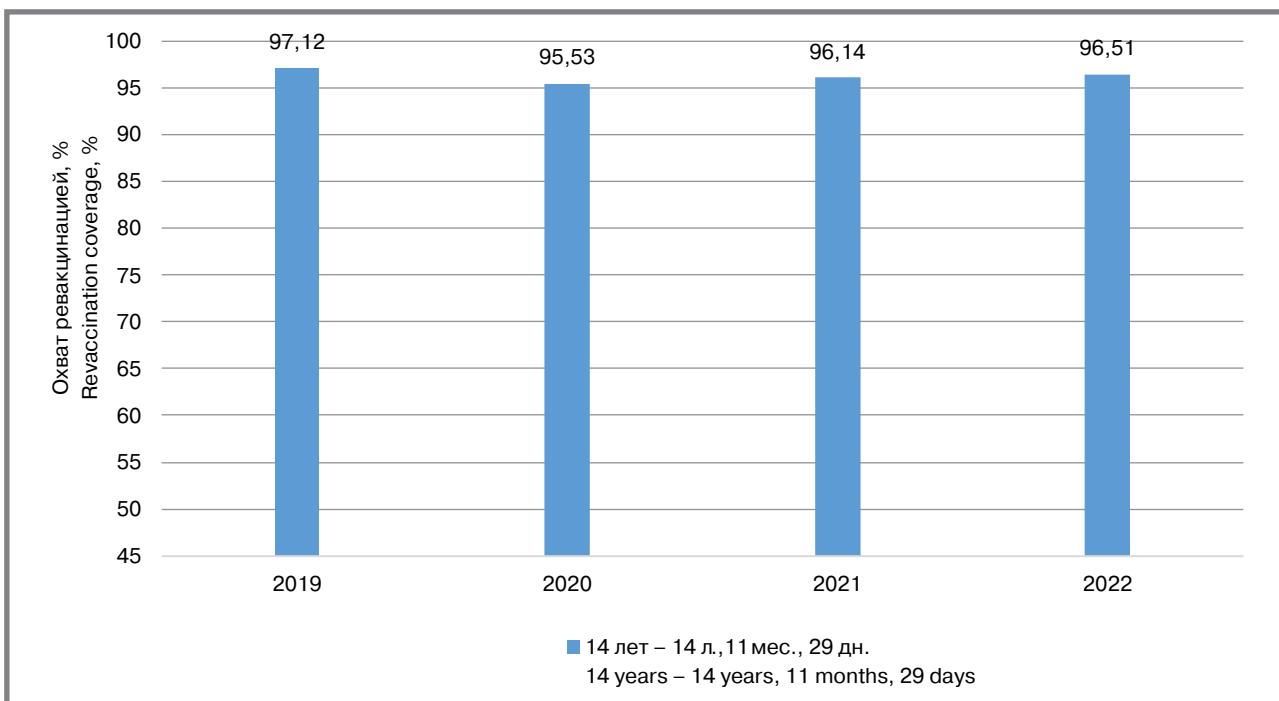
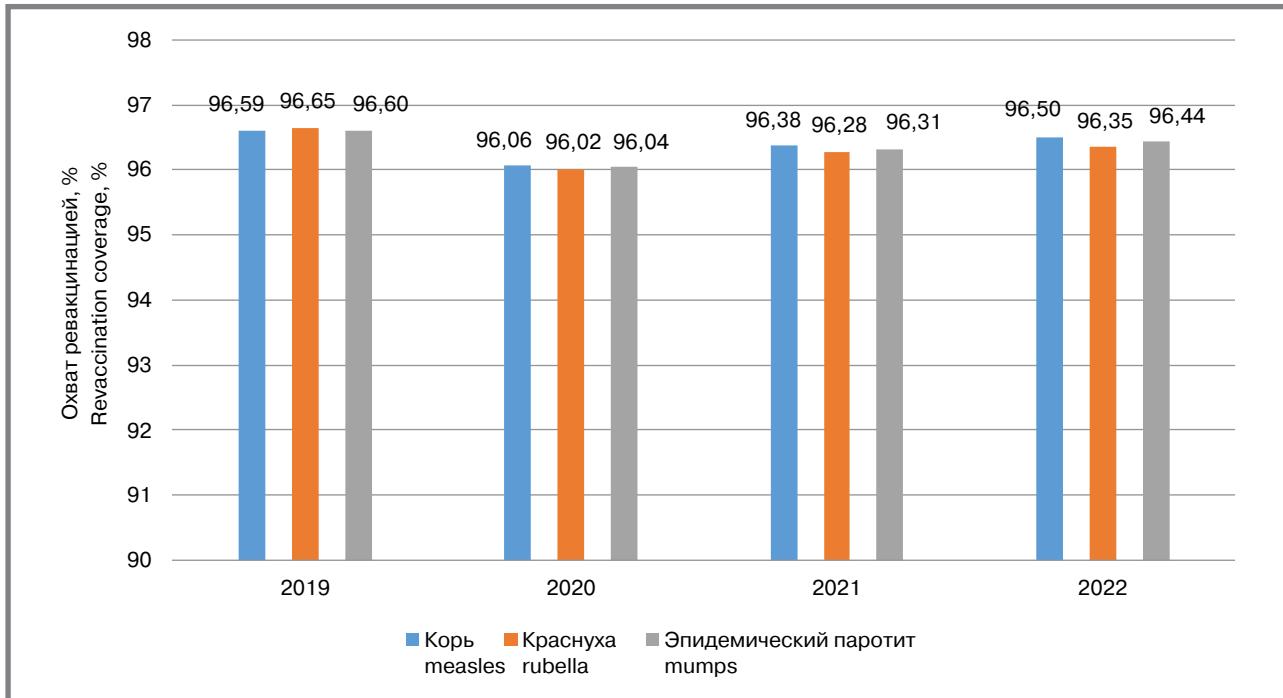


Рисунок 8. Охват ревакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита в 6 лет – 6 л. 11 мес. 29 дн. в 2019–2022 годы

Figure 8. Revaccination coverage against measles, rubella and mumps in 6 years – 6 years, 11 months, 29 days, 2019–2022



блюдения № 6 охват RV2 в возрасте 6 лет – 6 л., 11 мес., 29 дн. в РФ в 2020 г. составлял 54,37%, в возрастной группе 7 лет – 7 л., 11 мес., 29 дн. – 95,88%. (рис. 6).

В 2022 г. охват RV2 против дифтерии в возрастной группе 7 лет – 7 л., 11 мес., 29 дн. не достигал 95% в следующих регионах: Ненецкий автономный округ (91,42%), Республика Калмыкия (93,74%), Республика Северная Осетия – Алания (93,37%), Чеченская Республика (77,03%), Чувашская Республика (93,76%).

Охват ревакцинацией RV3 против дифтерии в возрасте 14 лет – 14 л., 11 мес., 29 дн. в 2020 г. составил 95,53% (рис.7).

В 2022 г. охват RV3 против дифтерии в возрастной группе 14 лет – 14 л., 11 мес., 29 дн. не достигал 95% в следующих регионах: Ненецкий автономный округ (85,67%), Чеченская Республика (72,99%), Ханты-Мансийский автономный округ (92,45%). В 2020 г. значения охвата третьей ревакцинацией фиксируются ниже, по сравнению с предыдущим годом, что связано с пандемией COVID-19, однако и в 2022 г. (96,51%) уровень охвата не достигает показателей 2019 г. (96,14%).

Следует отметить, что охват RV4 в возрастных группах 18 лет – 35 лет 11 мес., 29 дн., 36 лет – 59 лет 11 мес., 29 дн. и 60 лет и старше в 2022 г. составил 71,2%, 78,3% и 73,9% соответственно, что, скорее всего, связано с тем, что отбор контингента осуществляется из групп риска.

Охват ревакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита детей в возрасте

6 лет – 6 лет 11 мес., 29 дн. в 2020 г. достигает 95%. По данным официальной статистики, он составили 96,06%, 96,02% и 96,04% соответственно. Охват вакцинацией против кори не достигает 98%, таким образом ставится под угрозу элиминация кори [2] (рис. 8).

В 2022 г. имеются регионы, где показатели охвата ревакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита ниже 95%: Ярославская область – 94,22%, 94,22%, 94,22%, Республика Карелия – 91,37%, 91,26%, 91,37%, Ненецкий автономный округ – 87,93%, 85,99%, 85,99%, Республика Дагестан – 92,63%, 92,43%, 92,65%, Чеченская Республика – 87,40%, 83,53%, 83,73%, Ханты-Мансийский автономный округ – 94,60%, 94,63%, 94,59%, Чукотский автономный округ – 88,69%, 88,69%, 88,69% соответственно. Низкий охват ревакцинацией только против краснухи наблюдается в Калужской (93,42%), Ленинградской (94,14%), Сахалинской областях (94,93%), только против эпидемического паротита – в Калужской (94,61%) и Сахалинской (94,93%) областях.

Выделяют несколько причин несвоевременности проведения вакцинации. Среди них отмечают несвоевременную явку в поликлинику (18 – 68%), временные медицинские отводы (28%), отказ от вакцинации (4 – 16%) [12,14].

Заключение

Охват вакцинацией и ревакцинацией против дифтерии, коклюша, кори, краснухи и эпидемического паротита не достигает уровня, необходимого

для стабильности эпидемической ситуации. Следует отметить, что в 2020 г. уровень охвата иммунизацией снижался в связи с пандемией COVID-19, но к 2022 г. не достиг уровня 2019 г.

Охват иммунизацией против кори не достигает 95–98%, таким образом, не создаются условия для ее элиминации.

Основными причинами недостаточного охвата вакцинацией и ревакцинацией, а также несвоевременности проведения иммунизации являются необоснованные медицинские отводы и отказы родителей, что свидетельствует о недостаточной просветительской работе о важности вакцинопрофилактики, как в профессиональных медицинских кругах, так и среди населения.

Литература

- Сутина И. Г., Иллек Я. Ю., Хлебникова Н. В. и др. Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(5):85–91. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91>
- Галина Н. П., Миндлина А. Я., Полибин Р. В. Анализ организации прививок детского и взрослого населения РФ против дифтерии, столбняка, кори и вирусного гепатита В. Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 779–786. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-779-786
- Платонова Т. А., Голубкова А. А., Колтунова Е. С. и др. Национальный календарь профилактических прививок: качество исполнения и определяющие факторы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 97–103. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-97-103>
- Гринчик П. Р., Намазова-Баранова Л. С., Федосеенко М. В. и др. Сравнительный анализ показателей привитости и охвата иммунизацией детского населения на территории федеральных округов Российской Федерации. Педиатрическая фармакология. 2022;19(1):6–19. <https://doi.org/10.15690/pfv18i6.2351>
- Намазова-Баранова Л. С., Федосеенко М. В., Гринчик П. Р. и др. Привитость и охват иммунизацией в соответствии с национальным календарем профилактических прививок детского населения: одновременное многоцентровое исследование. Педиатрическая фармакология. 2021;18(2):110–117. <https://doi.org/10.15690/pfv18i2.2218>
- Мукожева Р. А., Куличенко Т. В., Вильчанская Т. В. Анализ привитости и своевременности вакцинации детей против инфекций из перечня национального календаря профилактических прививок в субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов Российской Федерации: одновременное исследование. Вопросы современного педиатрии. 2021;20(4):282–291. doi:10.15690/vsp.v20i4.2284
- Намазова-Баранова Л. С., Федосеенко М. В., Шахтахтинская Ф. Ч. и др. Оценка документированной привитости подростков-школьников в различных городах Российской Федерации. Педиатрическая фармакология. 2022;19(5):514–524. doi: <https://doi.org/10.15690/pfv19i6.2493>
- Ломоносова А. В. Причины и последствия несвоевременной вакцинации против коклюшной инфекции в Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97(5): 492–502. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-11>
- Семененко Т. А., Ноздрачева А. В., Асатрян М. Н. и др. Комплексный анализ влияния вакцинации на формирование популяционного иммунитета к кори среди населения мегаполиса. Вестник РАМН. 2019;74(5):351–360. doi: 10.15690/vramn1170
- Ноздрачева А. В., Семененко Т. А., Асатрян М. Н. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(2):18–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26>
- Мукожева Р. А., Куличенко Т. В., Бражковская Е. А. и др. Серологический мониторинг уровня антител к возбудителям кори, краснухи и эпидемического паротита у школьников 11–17 лет в семи регионах Российской Федерации. Российский педиатрический журнал. 2019; 22(6): 332–337. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-332-337>.
- Горбачева А. В., Карелина В. А., Яровова Ю. Д. Исследование прививочного статуса детей Санкт-Петербурга. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43461125>
- Юминова Н. В., Семяриков В. В., Контаров Н. А. и др., Погарская И. В., Долгова Е. И., Постагонова Н. О., Сафонова Л. В. Некоторые аспекты изучения популяционного иммунитета к эпидемическому паротиту <https://elibrary.ru/item.asp?id=44584110>
- Платонова Т. А., Голубкова А. А., Смирнова С. С. и др. Актуальные направления контроля коревой инфекции на завершающем этапе ее элиминации, по данным локальной эпидемической ситуации. Медицина катастроф. 2018; 104(4): 53–57.

References

1. Suetina I.G., Illek Ya.Yu., Khlebnikova N.V. et al. The problem of timely vaccination of young children and ways to solve it. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (5): 85–91. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91>
2. Galina N.P., Mindlina A.Ya., Polibin R.V. Analysis of the organization of vaccinations of children and adults of the Russian Federation against diphtheria, tetanus, measles and viral hepatitis B // Infection and immunity. 2019. Vol. 9, no. 5–6. pp. 779–786. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-779-786
3. Platonova T. A., Golubkova A. A., Koltunova E. S., et al. National calendar of preventive vaccinations: quality of implementation and determining factors. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18(2):97–103. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-97-103>
4. Grinchik P.R., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., et al. Comparative analysis of vaccination rates and immunization coverage of the child population in the federal districts of the Russian Federation. Pediatric pharmacology. 2022;19(1):6–19. <https://doi.org/10.15690/pfv18i6.2351>
5. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Grinchik P.R., et al. Vaccination and immunization coverage in accordance with the national calendar of preventive vaccinations of the child population: a cross-sectional multicenter study. Pediatric pharmacology. 2021;18(2):110–117. <https://doi.org/10.15690/pfv18i2.2218>
6. Mukozheva R.A., Kulichenko T.V., Vilchanskaya T.V., et al. Analysis of the vaccination rate and timeliness of vaccination of children against infections from the list of the national calendar of preventive vaccinations in the constituent entities of the Volga and Far Eastern federal districts of the Russian Federation: a one-time study. Issues of modern pediatrics. 2021;20(4):282–291. doi:10.15690/vsp.v20i4.2284
7. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Shakhtakhtinskaya F.Ch., et al. Assessment of documented vaccination status among adolescent schoolchildren in various cities of the Russian Federation. Pediatric pharmacology. 2022;19(5):514–524. doi: <https://doi.org/10.15690/pfv19i6.2493>
8. Lomonosova A.V. Causes and consequences of untimely vaccination against pertussis infection in the Russian Federation. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2020; 97(5): 492–502. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-11>
9. Semenenko T.A., Nozdracheva A.V., Asatryan M.N., et al. A comprehensive analysis of the impact of vaccination on the formation of population immunity to measles among the population of a metropolis. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(5):351–360. doi: 10.15690/vramn1170
10. Nozdracheva A.V., Semenenko T.A., Asatryan M.N., et al. Immunological susceptibility of the metropolitan population to measles at the stage of its elimination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019;18(2):18–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26>
11. Mukozheva R.A., Kulichenko T.V., Brzhozovskaya E.A., et al. Serological monitoring of the level of antibodies to measles, rubella and mumps pathogens in schoolchildren aged 11–17 years in seven regions of the Russian Federation. Russian pediatric journal. 2019;22(6): 332–337. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-332-337>.
12. Gorbacheva A.V., Karelina V.A., Yarovova Yu.D. Study of vaccination status of children of St. Petersburg. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43461125>
13. Yuminova N.V., Semyarikov V.V., Kontarov N.A., et al. Some aspects of studying population immunity to mumps <https://elibrary.ru/item.asp?id=44584110>
14. Platonova T.A., Golubkova A.A., Smirnova S.S., et al. Current directions for the control of measles infection at the final stage of its elimination, according to the local epidemic situation. Emergency Medicine. 2018; 104(4): 53–57.

Об авторах

About the Authors

- **Ирина Викторовна Кочешкова** – студентка медико-профилактического дела, Институт общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, Москва. +7 (910) 800-70-62, irako4eschkova@yandex.ru.
- **Irina V. Kocheshkova** – student of medical and preventive care, Institute of Public Health named after F.F. Erisman, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. +7 (910) 800-70-62, irako4eschkova@yandex.ru.

- Софья Александровна Румбешт – студентка медико-профилактического дела, Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, Москва. +7 (968) 455-61-50, rumbeshtsofya@yandex.ru.
- Алла Яковлевна Миндлина – д. м. н., профессор, заместитель директора (руководитель образовательного департамента) Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана; профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, Москва. +7 (916) 935-38-51, mindlina@list.ru.

Поступила: 10.11.2024. Принята к печати: 13.01.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Sofya A. Rumbest – student of medical and preventive care, Institute of Public Health named after F.F. Erisman, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. +7 (968) 455-61-50, rumbeshtsofya@yandex.ru.

Alla Ya. Mindlina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director (Head of the Educational Department) of the F.F. Erisman Institute of Public Health; Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, Moscow. +7 (916) 935-38-51, mindlina@list.ru.

Received: 10.11.2024. Accepted: 13.01.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Обзор управляемых факторов риска развития злокачественных новообразований органов пищеварения

Н. К. Даuletназаров*, Ю. Е. Вязовиченко, Н. В. Торчинский

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

Резюме

Актуальность. Известно, что злокачественные новообразования развиваются в течение долгого периода времени, под постоянным влиянием факторов риска. Среди них науке известны некоторые биологические агенты, курение и употребление алкоголя. На современном этапе изучается возможность влияния таких факторов риска, как нарушения сна, характер питания, ожирение и избыточная масса тела. **Цель.** Оценить по данным литературы степень влияния некоторых факторов риска на развитие ЗНО органов пищеварения. **Материалы и методы.** Были изучены результаты 130 статей, опубликованных российскими и зарубежными исследователями, из которых отобрано 31 исследование, отвечающее требованиям критерия отбора и соответствующее целям исследования. На основании представленных в исследованиях данных был проведен анализ относительных рисков, отношений шансов и коэффициентов риска некоторых управляемых факторов риска развития ЗНО органов пищеварения. **Результаты и обсуждение.** Среди наиболее известных факторов риска развития рака выделяется *H. pylori*, который способствует развитию рака желудка (отношение шансов (ОШ) – 2,39 (95% ДИ [1,53–3,74]). Алкоголь, как канцероген первой группы (по классификации ВОЗ), повышает риск развития рака пищевода в два раза (95% ДИ [1,66–2,40]), печени – в 1,83 раза (95% ДИ [1,39–2,40]), рака желудка – в 1,54 раза (95% ДИ [1,10–2,15]). Доказано, что курение вызывает чаще рак кардии желудка (коэффициент шансов (КШ) – 4,10 (95% ДИ [1,76–9,57]), чем его дистальных отделов (КШ – 1,94 (95% ДИ [1,05–3,60])). Также большое число исследований направлено на изучение влияния питания на развитие рака. К примеру, потребление 100 г/день красного и переработанного мяса ассоциировалось с развитием рака толстой кишки и прямой кишки (ОШ – 1,25, 95% ДИ [1,10–1,43] и ОШ – 1,31, 95% ДИ [1,13–1,52] соответственно). При этом ученые указывают на связь повышенного индекса массы тела с риском развития аденокарциномы пищевода (ОШ – 1,10 (95% ДИ 1,04–1,17)). Также доказана защитная роль сладкого чая и потребление пищи в свежем виде от развития ЗНО органов пищеварения (ОШ – 0,26 (ДИ 95% [0,14–0,47] и ОШ – 0,57 (ДИ 95% [0,37–0,88] соответственно). Наряду с вышеуказанными факторами риска развития ЗНО в литературе отмечаются нарушений сна и депрессия. **Заключение.** Наличие таких факторов риска, как наличие *H. pylori*, нерациональное и несбалансированное питание, табакокурение и чрезмерное употребление алкоголя оказывает существенное влияние на развитие рака органов пищеварения. Все эти факторы риска управляемы и требуют дальнейшего углубленного изучения для разработки комплекса профилактических мер, ведущих к снижению риска развития ЗНО органов пищеварения.

Ключевые слова: рак, фактор риска, относительный риск, профилактика, эрадикация, табакокурение, потребление алкоголя, нарушения сна

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Даулетназаров Н. К., Вязовиченко Ю. Е., Торчинский Н. В. Обзор управляемых факторов риска развития злокачественных новообразований органов пищеварения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):90-100. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-90-100>

Review of Controllable Risk Factors for the Development of Malignant Neoplasms of the Digestive Organs

NK Dauletnazarov**, YE Vyazovichenko, NV Torchinsky

Sechenov University, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. It is known that malignant neoplasms develop over a long period, under the constant influence of risk factors. Among them some biological agents, smoking and alcohol consumption are known to science. At the present stage the possibility of

* Для переписки: Даулетназаров Наурыз Каирбаевич, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 2. +7 (916) 376-99-33, dauletnazarov_n_k@student.sechenov.ru.

** Даулетназаров Н. К. и др.

** For correspondence: Dauletnazarov Nauriz K., postgraduate student at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University, 2, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (916) 376-99-33, dauletnazarov_n_k@student.sechenov.ru. ©Dauletnazarov NK, et al.

influence of such risk factors as sleep disorders, eating habits, obesity and overweight is being studied. **Aim.** To estimate, according to the literature data, the degree of influence of some controllable risk factors on the development of malignant neoplasms of the digestive organs. **Materials and methods.** The results of 130 articles conducted by Russian and foreign researchers were studied, from which 31 studies were selected that met the requirements of the selection criteria and corresponded to the objectives of the study. Based on the data presented in the studies, we analyzed relative risks, odds ratios and risk ratios of some controllable risk factors for the development of malignant neoplasms of the digestive organs. **Results and Discussion.** *H. pylori*, which contributes to the development of gastric cancer (OR 2.39 [95% CI 1.53–3.74]), stands out among the best-known cancer risk factors. Alcohol, a group 1 carcinogen (WHO), increases the risk (OR) of esophageal cancer by a factor of 2 [95% CI 1.66–2.40], liver cancer by a factor of 1.83 [95% CI 1.39–2.40] and gastric cancer by a factor of 1.54 [95% CI 1.10–2.15]. Smoking has been shown to cause more gastric cardia cancer (Hazard ratio/КШ 4.10 [95% CI: 1.76–9.57]) than distal gastric cancer (КШ 1.94 [95% CI: 1.05–3.60]). Most of the trials also focused on the effect of dietary habits on the development of cancer. For example, consumption of 100 g/day of red and processed meat was associated with the development of colorectal cancer (OR – 1.25, [95% CI: 1.10–1.43] and OR – 1.31, [95% CI: 1.13–1.52], respectively). Meanwhile, the researchers found an association between increased BMI and the risk of esophageal adenocarcinoma (OR, 1.10 [95% CI 1.04–1.17]). Sweet tea and fresh food consumption have also been shown to play a protective role against the development of gastrointestinal cancer (OR 0.26 [95% CI 0.14–0.47] and OR 0.57 [95% CI 0.37–0.88], respectively). In addition, the literature suggests a positive effect of sleep disorders and depression on the development of cancer. **Conclusions.** The presence of lifestyle risk factors such as the presence of *H.pylori*, consumption of fried and stale foods, daily consumption of red and processed meat of 100g or more has a significant impact on the development of digestive organ cancer. In addition, known WHO eradicable factors such as tobacco smoking and alcohol consumption have evidence of their influence on the development of digestive cancers. However, these risk factors require further in-depth study to develop systematic prevention measures. However, all the risk factors studied are manageable. If their influence is reduced or eliminated from human activity, the risk of developing digestive organ cancer is significantly reduced.

Keywords: cancer, risk factor, relative risk, prevention, eradication, smoking, alcohol consumption, sleep disorders

No conflict of interest to declare.

For citation: Dauletazarov NK, Vyazovichenko YE, Torchinsky NV. Review of Controllable Risk Factors for the Development of Malignant Neoplasms of the Digestive Organs. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(1):90-100 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-90-100>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются тяжелым бременем не только современного здравоохранения, но и социальной жизни населения. В 2022 г. число впервые зарегистрированных случаев ЗНО во всем мире составило 20 млн, а случаев смерти от них достигло 9,7 млн (Международное агентство по изучению рака – МАИР). Согласно МАИР, рост заболеваемости ЗНО может быть связан с низким уровнем жизни определенных слоев населения [1]. Однако эта тенденция имеет место и среди населения со средним и высоким уровнем жизни. Поэтому выявление факторов риска развития ЗНО является актуальным.

Цель обзора – оценить по данным литературы степень влияния некоторых факторов риска на развитие ЗНО органов пищеварения.

Материалы и методы

Материалом для анализа служили опубликованные результаты отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований, посвященных изучению факторов риска развития ЗНО органов пищеварения. В зависимости от направления исследования сформирован клинический вопрос: «Каковы наиболее распространенные факторы риска развития ЗНО органов пищеварения в мире?»

Стратегия поиска

Был проведен поиск исследований, изучавших факторы риска развития ЗНО органов пищеварения в мире. Глубина поиска – с декабря 1994 г. по январь 2024 г.

В поиске использовались базы данных: PubMed, Embase и E-library. Ключевые слова, по которым был осуществлен поиск: «gastrointestinal cancer», «esophageal cancer», «risk factors of cancer», «alcohol and cancer», «BMI and cancer», «*helicobacter pylori* and cancer», «smoking and cancer», «cancer epidemiology», «sleep disorders and cancer», «gastric cancer», «liver cancer», «vaccination against *helicobacter*», «факторы риска рака органов пищеварения», «алкоголь и рак», «рак и курение».

Критерий включения

Отбор исследований, включенных в обзор, осуществлялся по следующим критериям включения и исключения:

1. Систематические обзоры, мета-анализ, оригинальные статьи, описывающие эпидемиологические исследования когортные и «случай-контроль», посвященные изучению факторов риска развития ЗНО органов пищеварения.
2. Исследования, которые имеют эпидемиологический подход к изучению факторов риска развития ЗНО органов пищеварения, а также методов их профилактики.

3. Оригинальные статьи, мета-анализы и систематические обзоры, изучающие факторы риска: индекс массы тела, нарушения сна, курение (в т.ч. бездымный табак), потребление алкоголя, характер диеты и наличие *Helicobacter pylori*, в том числе вакцинацию от *H. pylori*.

Отбор литературы и извлечение данных

На первом этапе были отобраны публикации, которые соответствовали критериям включения. Были просмотрены названия и резюме статей, с последующим просмотром полного их текста. Фамилии авторов, размер выборки и длительность исследования были извлечены из статей как необходимая информация. Всего нами было найдено 130 статей соответствующей тематики, среди которых было выбрана 31 статья, отвечающая критериям включения. Характер рассеяния результатов не позволил нам сделать вывод о наличии публикационного смещения. В поиске источников MeSH-рубрикатор не был применен.

Результаты и обсуждение

Рассматривались статьи из России, Китая, США, Кореи, Японии, Индонезии, Индии, Великобритании и других стран. Среди них большое количество исследований было проведено в странах Юго-Восточной Азии. Более того, в некоторых исследованиях были отмечены такие интересные случаи, как влияние нарушения сна на развитие злокачественных новообразований. Из выбранных исследований были извлечены такие данные, как количество выборки, дата и место проведения исследования, относительный риск (ОР), отношение шансов (OR) и коэффициент рисков (КШ).

ИМТ и ожирение

По определению ВОЗ, ожирение и избыточная масса тела (высокий индекс массы тела – ИМТ) считаются комплексным хроническим заболеванием, причиной которого является избыточное накопление жировых тканей в организме, которое отрицательно влияет на состояние здоровья. Эксперты ВОЗ считают, что ожирение и избыточная масса тела способствует развитию некоторых хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, а также некоторых видов рака [3]. В число последних входит ЗНО предстательной железы, почек, молочных желез (период постменопаузы), яичника, тела матки (эндометрий), ротовой полости, гортани, печени, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, пищевода (аденокарцинома), а также желудка (кардиальная часть) [4]. По оценке, в США ожирение может быть причиной около 6% всех случаев ЗНО [4]. Рост риска возникновения ЗНО возрастает с увеличением массы тела. Также у лиц, у которых один или оба родителя (в том числе

если близкие родственники) страдают ожирением, входят в группу повышенного риска развития ЗНО [5]. Имеет значение не только общее количество жира в организме, но и его распределение. Так, абдоминальный (висцеральный) тип ожирения, вычисляемый отношением окружности талии к окружности бедер, встречается у 55% населения России (44% мужчин, 61,8% женщин). Среди населения в возрасте 55–64 лет только 22% женщин и 42% мужчин не имеют абдоминального ожирения [6]. Распространенность абдоминального ожирения также варьирует в зависимости от пола и этнической принадлежности [7].

Высокий ИМТ – больше или равный 25 кг/м², является ведущей предотвратимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В 2012 г., по оценкам, примерно каждая четвертая адено-карцинома печени и пищевода и 38,4% рака эндометрия во всем мире были связаны с диабетом и высоким ИМТ [8].

Corley, D. A., et al. провели исследование «случай-контроль» с участием 206 974 человек, в котором было показано, что рост ИМТ сильно коррелировал с риском развития адено-карциномы пищевода, менее сильно – адено-карциномы кардии и обратно – с риском развития плоскоклеточной карциномы пищевода. Корректировка на диаметр живота несколько снизила связь между ИМТ и адено-карциномой пищевода с отношениями шансов (ОШ) на единицу ИМТ с 1,10 (95% ДИ [1,04–1,17]) до 1,09 (95% ДИ [0,98–1,21]) [9].

Нарушения сна

Связь развития колоректального рака (КРР) с нарушениями сна изучалась с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2013 г. в популяционном исследовании «случай-контроль» (Lin Ch., et al., Тайвань) с участием 7355 человек с КРР. В контрольную группу были включены 29 420 участников, соответствующих членам основной группы по возрасту и полу. Результаты показали, что расстройства сна достоверно ассоциируются с повышенным риском развития КРР, особенно у лиц, страдающих депрессией. Эти результаты показывают, что расстройства сна могут быть новым фактором риска развития КРР. Более того, в этом исследовании показано, что у людей, страдающих одновременно расстройствами сна и депрессией, риск развития колоректального рака в 5,69 раза выше, чем у людей контрольной группы (95% ДИ, [4,01–6,98]). Это отражает совместное влияние расстройств сна и депрессии на повышение риска развития КРР. Однако это исследование является первоходцем в изучении влияния расстройств сна на риск развития КРР [10].

Также с января 2010 г. по декабрь 2022 г. Sven Loosen, et al. (Германия) провели исследование «случай-контроль», включавшее 37 161 участника в основной и столько же в контрольной группе

пе. Результат стратифицированного анализа по возрасту и полу показал, что наблюдалась положительная связь между риском развития рака органов пищеварения только в старшей возрастной группе 61–70 лет (ОШ – 1,48, 95% ДИ [1,18–1,86]), в частности у мужчин (ОШ – 1,29, 95% ДИ [1,11–1,49]). Также авторы рекомендуют лицам с нарушениями сна и депрессией пройти скрининг опухоли для раннего выявления, так как эти нарушения нарушения наблюдались у них за последний год до постановки диагноза [11]. Однако эти результаты не являются исчерпывающим доказательством того, что нарушения сна могут быть фактором риска развития ЗНО органов пищеварения. В исследовании Thompson, et al. в многомерном регрессионном анализе с поправкой на возраст, пол, расу, курение, семейный анамнез и отношение объема талии к объему бедер было обнаружено, что у лиц, спящих ночью в среднем менее 6 часов, риск развития аденомы толстой кишки увеличивался почти на 50% (ОШ – 1,47 [95% ДИ 1,05–2,06]), по сравнению с лицами, спящими не менее 7 часов [12].

Курение

Известно, что курение является фактором риска развития злокачественных новообразований. Табакокурение является ведущей, по ВОЗ, устранимой причиной смерти.

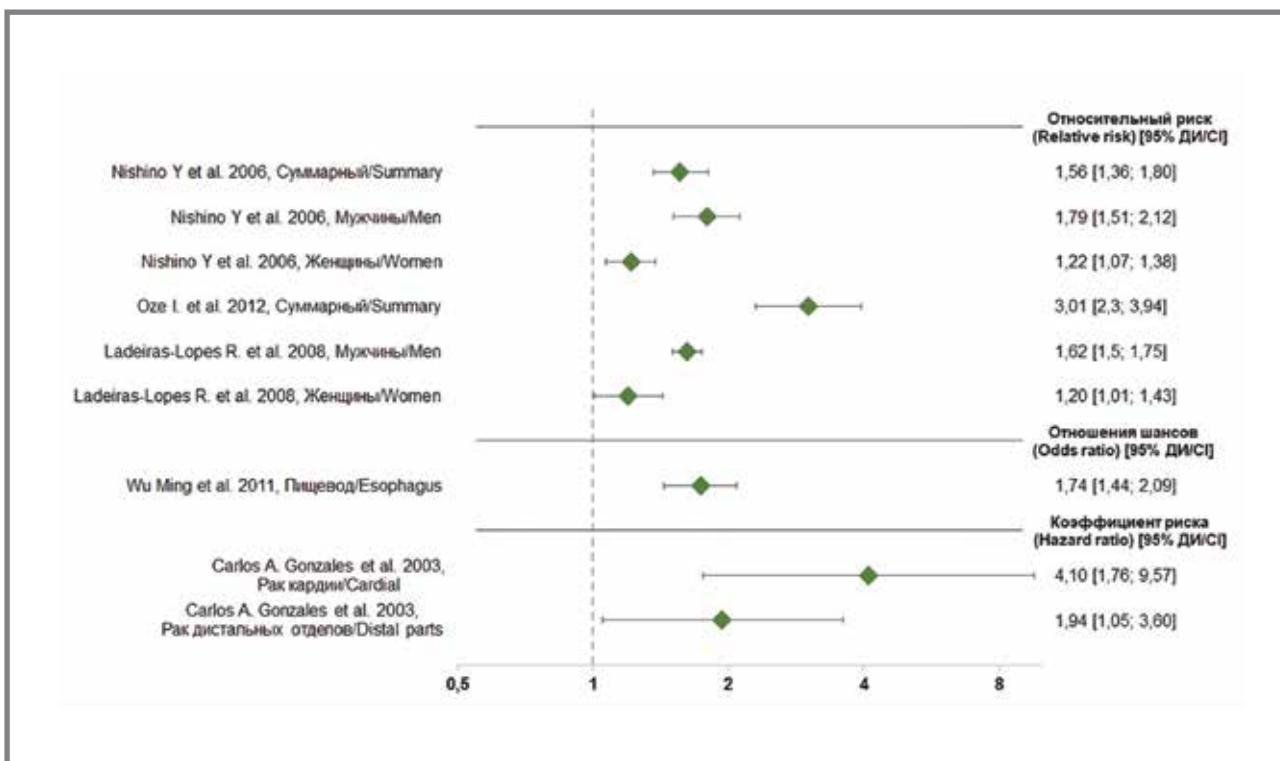
Эксперты МАИР признают, что достаточно доказательств о вреде табакокурения и его роли в возникновении ЗНО большинства локализаций, в том

числе и органов пищеварения [13]. Связь табакокурения и ЗНО было подтверждено уже в XX веке. В мета-анализе, проведенном в 1997 г., было доказано, что табакокурение повышает риск развития рака желудка на 44% у курящих, по сравнению с никого не курившими [14].

В изучении риска развития рака пищевода у курящих в Китае участвовали 1520 курящих и 3879 некурящих. В результате стратификации по полу было выявлено, что курение и употребление алкоголя повышали отношение шансов развития рака пищевода с 1,74. 95% ДИ [1,44–2,09] и 1,76 [95% ДИ 1,48–2,09] (рис. 1). Однако связи курения и употребления алкоголя с развитием рака пищевода среди женского населения Китая не было обнаружено [15]. В дополнение, по результатам исследования «случай-контроль» San X., et al. (2010) наблюдалось, что отказ от регулярного питания (ОШ – 3,296), овощи на ночь (ОШ – 3,296), гастроэзофагиальный рефлюкс (ОШ – 3,044), горячая пища (ОШ – 2,510), пассивное курение (ОШ – 2,423), маринованная пища (ОШ – 2,273), употребление алкоголя (ОШ – 2,074), частое исключение завтрака (ОШ – 1,987) увеличивали риск рака пищевода, по данным многомерного логистического анализа, а свежие овощи (ОШ – 0,279) и ИМТ ≥ 25 (ОШ – 0,528) оказывают защитное действие [16].

В крупном систематическом обзоре Ricardo Ladeiras-Lopes, et al. были рассмотрены 42 статьи, посвященных изучению связи риска развития рака желудка с курением. Сравнивали риск у курящих

Рисунок 1. Влияние курения на развитие злокачественных новообразований органов пищеварения
Figure 1. Influence of smoking on the development of malignant of the digestive organs



и никогда не куривших: суммарный ОШ составил 1,62 у мужчин (95% ДИ [1,50–1,75], 18 исследований) и 1,20 у женщин (95% ДИ [1,01–1,43], 9 исследований). При сравнении курящих в настоящее время и никогда не куривших людей риск рака кардиального отдела желудка (ОШ – 1,87, 95% ДИ [1,31–2,67]) и дистального отдела (ОШ – 1,60, 95% ДИ [1,41–1,80]) был значительно связан с курением, несмотря на значительную гетерогенность, наблюдаемую в отношении рака кардии [17]. Однако в исследовании Carlos A. Gonzales, et al. был рассчитан коэффициент риска (КШ – 4,10, 95% ДИ [1,76–9,57] развития рака кардии желудка, что имеет гораздо более высокий риск, чем риск развития рака в дистальных отделах желудка (КШ – 1,94, 95% ДИ [1,05–3,60]) для курящих в настоящее время и никогда не куривших [18,19]. В своем систематическом обзоре Oze I., et al. также сделали вывод, что у курящих людей суммарный ОШ был значительно выше, чем у никогда не куривших (ОШ – 3,01, 95% ДИ [2,30–3,94]) (рис. 1) [20].

Имеются данные, доказывающие, что курящие мужчины имеют больше шансов заболеть раком желудка, нежели женщины. По результатам систематического обзора, проведенного Nishino Y., et al., в большинстве исследований отмечалась среди мужчин умеренная или сильная положительная корреляционная связь между курением и раком желудка. У женщин положительная связь была слабее, чем у мужчин. Суммарный относительный риск для курящих людей составил 1,56, 95% [ДИ 1,36–1,80], для мужчин – 1,79, 95% [ДИ 1,51–2,12], для женщин – 1,22, 95% [ДИ 1,07–1,38] [21].

Также в странах Центральной Азии популярен бездымный табак, так называемый – «насвай», который вызывает множество побочных эффектов – от зависимости вплоть до лейкоплакии и рака ротовой полости [22]. Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения прямого влияния «насвая» на развитие ЗНО органов пищеварения. Известно, что бездымные табачные изделия содержат более 30 канцерогенов, включая специфические для табака N-нитрозамины (табачные нитрозамины), нитриты, нитраты и тяжелые металлы, такие как никель, кадмий и хром [23].

В систематическом обзоре Gupta S. и соавт. были проанализированы 80 работ, где представлена 121 оценка развития различных видов рака. Большинство исследований из региона Юго-Восточной Азии и Восточно-Средиземноморского региона показали значительную положительную корреляционную связь между использованием бездымных табачных изделий между раком полости рта (ОШ – 1,48–27,4) и пищевода (ОШ – 2,06–12,8), а в исследованиях, проведенных в Европейском регионе, показано, что положительная корреляционная связь существует

с раком поджелудочной железы (ОШ – 1,6–2,1). Были отмечены значительные различия в связи различных видов рака и конкретных продуктов жевательного табака в зависимости от их природы, способов употребления и присущей им токсичности. Большинство жевательных табачных изделий демонстрировали повышенный риск [24].

Алкоголь

Алкоголь является канцерогеном 1-й группы для человека (МАИР). По данным ВОЗ, существует причинно-следственная связь между чрезмерным потреблением алкоголя и семью видами злокачественных новообразований – молочной железы, полости рта, глотки, пищевода, печени, гортани и кишечника. Объем и длительность употребления алкоголя также повышают риск развития рака. Результаты мета-анализа, проведенного He F., et al., в котором рассматривались 26 исследований «случай-контроль», изучавших роль употребления алкоголя и риска развития трех локализаций рака органов пищеварения, доказывают, что употребление алкоголя связано с повышенным риском развития рака печени, пищевода и желудка – суммарный ОШ – 1,83, 95% ДИ [1,58–2,11]; ОШ рака печени – 1,83, 95% ДИ [1,39–2,40]; ОШ рака пищевода – 2,00, 95% ДИ [1,66–2,40]; ОШ рака желудка – 1,54, 95% ДИ [1,10–2,15]. Наблюдалась статистически значимая разница между употреблением алкоголя и тремя локализациями рака [25]. Также в исследовании Yang X., et al. отмечено, что у людей, никогда не употреблявших алкоголь, и у бывших алкоголиков нет значимой корреляционной связи с развитием плоскоклеточного рака пищевода, в то время как у злоупотребляющих алкоголем риск развития плоскоклеточного рака пищевода повышен более чем в два раза (ОШ – 2,32, 95% ДИ [1,92–2,79]). Также они обнаружили, что риск развития плоскоклеточного рака пищевода возрастал в зависимости от возраста начала злоупотребления алкоголя, а также с увеличением продолжительности и интенсивности употребления алкоголя ($p < 0,001$). Также риск развития рака пищевода увеличился примерно до 3,0 среди курящих с легкой и умеренной интенсивностью потребления алкоголя (1–40 г/день). У людей с высоким уровнем потребления алкоголя риск увеличивался в 4,2 раза (при 275 г/день). Даже у некурящих, но потребляющих в среднем 275 г/день алкоголя, риск развития рака пищевода увеличивался до 2,0 [26].

В 10-летнем проспективном исследовании участвовали 512 715 человек. К концу наблюдения рак развился у 26 961 человека. По результатам исследования среди мужчин, регулярно употребляющих алкоголь, отмечена положительная дозозависимая ассоциация с риском развития рака пищевода у 655 человек (КШ – 1,98, 95% ДИ

[1,79–2,18], полости рта и горла – у 236 человек (КШ – 1,74, 95% ДИ [1,48–2,05]), печени – у 573 (КШ – 1,52 [95% ДИ 1,31–1,76]), толстой и прямой кишке – у 575 человек (КШ – 1,19, 95% ДИ [1,00–1,43]), желчного пузыря – у 107 (КШ – 1,60 [95% ДИ 1,16–2,22]) и легких – у 1017 человек (КШ – 1,25, 95% ДИ [1,10–1,42]). В дополнение к общему количеству алкоголя, по мнению авторов, определенные модели употребления (например, ежедневное употребление) и сниженная переносимость алкоголя могут еще больше усугублять риск развития некоторых локализаций рака, особенно рака пищевода. Снижение уровня потребления алкоголя населением является важной стратегией профилактики рака [27]. Также имеет значение тип алкогольного напитка, который так или иначе больше всего оказывает негативное влияние на здоровье. Так, в исследовании Neal D. Freedman, et al. изучалось действие различных напитков (в пересчете на 13 г спирта), например, у тех, кто употреблял 360 мл пива (КШ – 3,61 [95% ДИ: 1,76–7,39]) и 45 мл ликера (КШ – 4,50 [95% ДИ: 2,39–8,49]) (рис.2) риск развития плоскоклеточного рака пищевода был значительно выше, чем у тех, кто пил один из напитков [19].

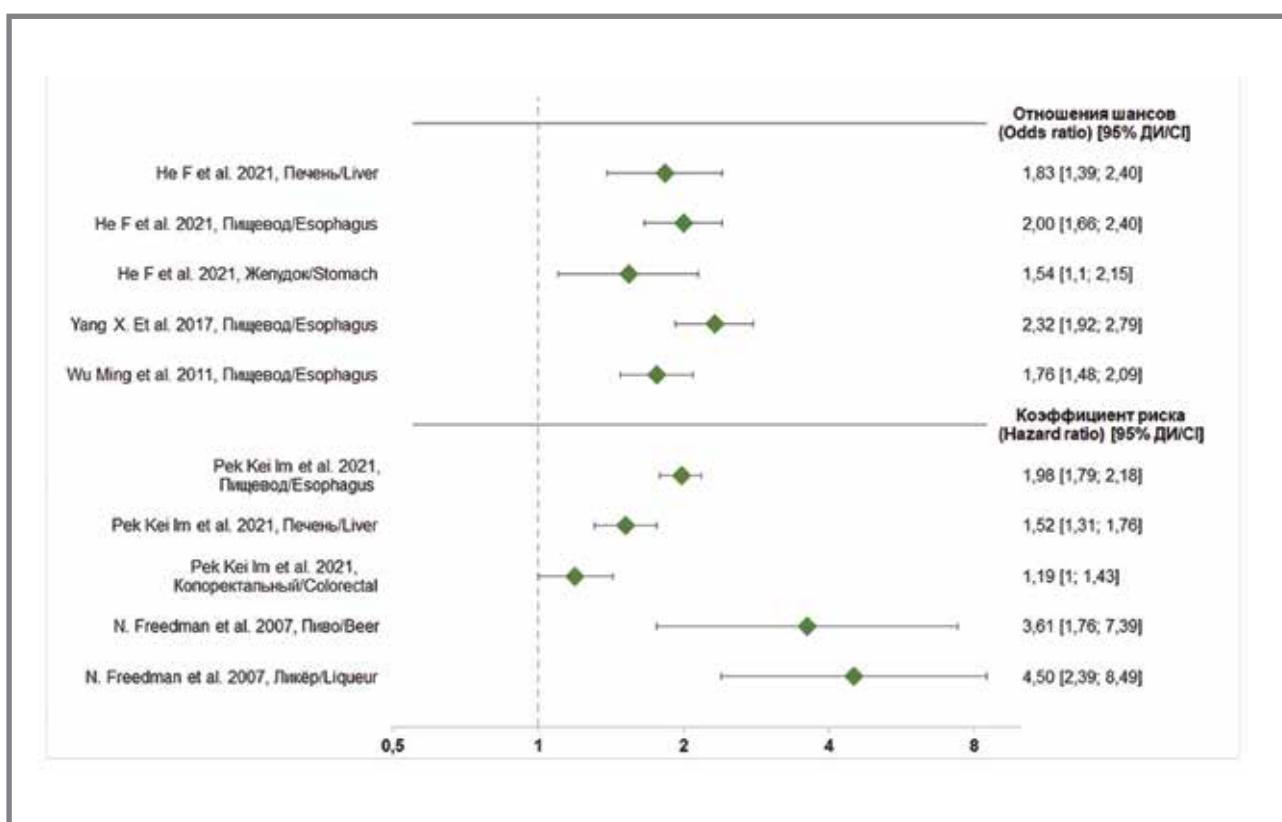
Питание

Индивидуальные особенности диеты могут влиять на риск развития рака органов пищеварения. Немаловажную роль играют сбалансированность

питания, доступность доброкачественных продуктов. В изучении связи употребления высококачественных углеводов и риска развития колоректального рака было выяснено, что вероятность развития колоректального рака увеличивается при большем потреблении продуктов с высоким гликемическим индексом и гликемической нагрузкой. Кроме того, было установлено, что у людей с самым высоким титром индекса качества углеводов и низкоуглеводной диеты шансы заболеть колоректальным раком были самыми низкими. Поэтому рекомендуется включать в диету высококачественные углеводы с низким гликемическим индексом и гликемической нагрузкой, чтобы свести к минимуму вероятность развития КРР [28]. Также риски развития колоректального рака были подробно изучены в контексте диеты, физической активности и ожирения [29,30].

Доказательства того, что красное и переработанное мясо влияет на канцерогенез толстой кишки, были признаны убедительными в докладе Всемирного фонда исследования рака Американского института исследования рака в 2007 г. Накопленные данные проспективных исследований подтверждают (данные мета-анализа), что потребление красного и переработанного мяса связано с повышенным риском развития рака толстой кишки, ободочной и прямой кишки. Увеличение риска развития колоректального рака, рассчитанное с помощью линейных моделей дозовой зависимости

Рисунок 2. Влияние потребления алкоголя на развитие злокачественных новообразований органов пищеварения
Figure 2. Influence of alcohol consumption on the development of malignant neoplasms of the digestive organs



сти, составило 14% на каждые 100 г/сутки увеличения общего количества красного и переработанного мяса, 25% – рака толстой кишки и 31% – рака прямой кишки. Потребление красного и переработанного мяса достоверно ассоциировалось с повышенным риском развития рака толстой кишки (ОШ на 100 г/день – 1,25, 95% ДИ [1,10–1,43]), при значительной гетерогенности исследований ($I^2 = 60\%$, $p = 0,02$). Кроме того, потребление вышеуказанных продуктов также было связано с развитием рака прямой кишки (ОШ на 100 г/день – 1,31, 95% ДИ [1,13–1,52]) (рис. 3) [31].

Для объяснения связи красного и переработанного мяса с КРП было предложено несколько вероятных биологических механизмов [32–34]. К ним относится потенциальный мутагенный эффект гетероциклических аминов, содержащихся в мясе, приготовленном при высокой температуре [35].

Рак желудка является одной из наиболее распространенных локализаций рака в Азии. Ученые из Кореи Zhang T., et al. провели систематический обзор и мета-анализ, включавший 18 исследований «случай-контроль». В группу «случай» входили больные с раком желудка ($n = 5739$), в группу «контроль» – условно-здоровые люди ($n = 70\,933$). По результатам исследования была выявлена значительная положительная корреляционная связь между риском развития рака желудка и потреблением жареной пищи (ОШ – 1,52, 95% ДИ [1,23–1,87]). Эта связь оказалась значимой не только для жителей Восточной Азии (ОШ – 1,48, 95% ДИ [1,18–1,85]), но и регионов мира (ОШ – 1,54, 95% ДИ [1,14–2,08]) [36]. Наличие потенциально канцеро-

генных компонентов в жареных продуктах подчеркивает их важность в риске развития рака желудка. Учитывая практическую сложность полного исключения жареных продуктов из рациона, рекомендуется уменьшить частоту и количество их употребления, рекомендуется избегать жарки и приготовления пищи при слишком высоких температурах [37].

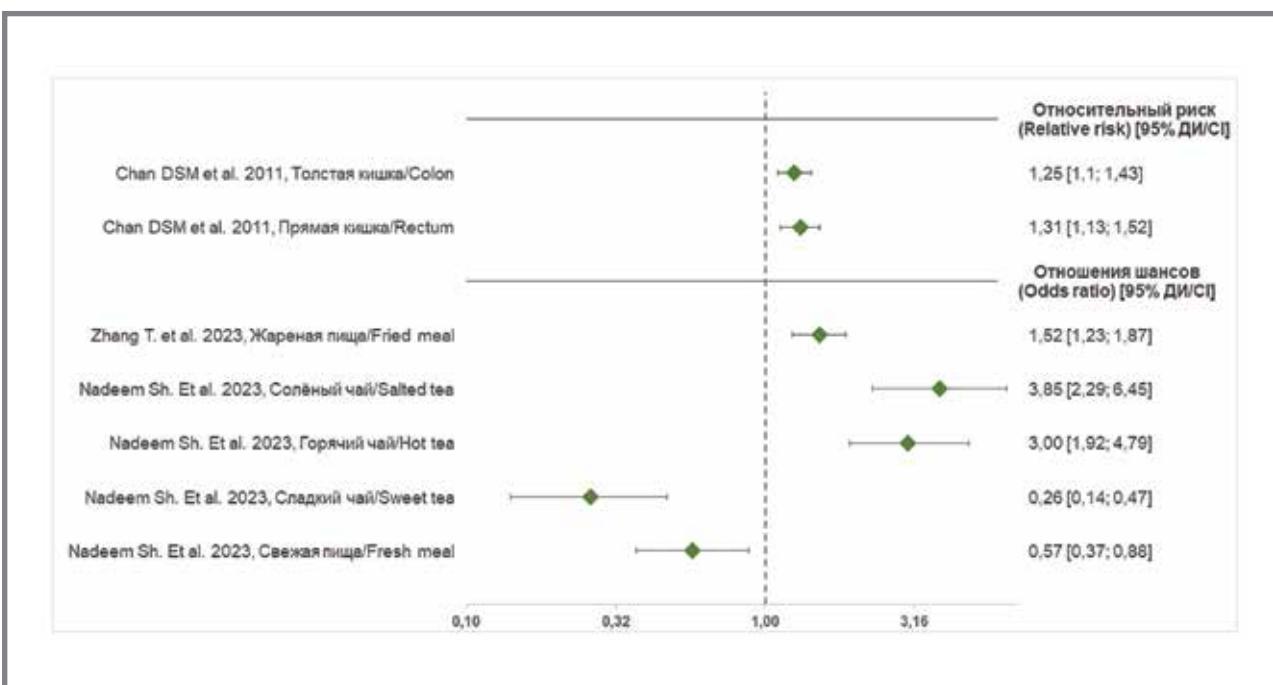
Nadeem Sh., et al. в своем исследовании «случай-контроль» изучали влияние продуктов питания на развитие рака органов пищеварения (2023, Индия) с участием больных раком органов пищеварения ($n = 171$) и двух контрольных групп – пациенты стационара ($n = 151$) и условно- здоровые ($n=167$). Было установлено, что значительное употребление горячего и соленого чая увеличивало развитие рака органов пищеварения в три раза. Интересно, что употребление сладкого чая (ОШ – 0,26 [ДИ 95% 0,14–0,47]) вместе с потреблением свежей (ОШ – 0,57, ДИ 95% [0,37–0,88]) пищи показало значительный защитный эффект [38].

Helicobacter pylori

С момента обнаружения *H. pylori* в желудке человека было показано, что инфицирование этими бактериями тесно связано с поражениями желудка, включая хронический атрофический гастрит, кишечную метаплазию и рак желудка [39].

Данные клинических и эпидемиологических исследований убедительно свидетельствуют, что *H. pylori* имеет сильную корреляцию с активным хроническим гастритом, пептическими язвами, атрофическим гастритом, кишечной метаплазией и злокачественной лимфомой или раком [40,41].

Рисунок 3. Влияние питания на развитие злокачественных новообразований органов пищеварения
Figure 3. Influence of diet on the development of malignant neoplasms of the digestive organs



Во многих странах заболеваемость, вызванная *H. pylori*, снижается в связи с повышением уровня жизни [42,43]. Эта инфекция является основной причиной хронического гастрита и главным этиологическим агентом рака желудка и язвенной болезни [44,45]. В большинстве регионов основным механизмом распространения является внутрисемейная передача [46]. Распространенность заболевания остается высокой в большинстве развивающихся стран и, как правило, связана с социально-экономическим статусом и уровнем гигиены. До сих пор не было систематических данных о глобальной и региональной распространенности *H. pylori*.

В кросс-секционном исследовании с участием 35 519 человек Youn Nam, et al. показали, что рак желудка был связан с наличием *H. pylori* (ОШ – 2,39, 95% ДИ [1,53–3,74]). Также увеличивается риск развития рака желудка у людей с гипергликемией и наличием *H. pylori* (ОШ – 3,23, 95% ДИ [1,16–3,39]). Однако отсутствие *H. pylori* при наличии состояния гипергликемии не ведет к развитию рака желудка (ОШ – 0,91, 95% [ДИ: 0,30–2,72]) [47]. В странах, где наблюдается низкий уровень заболеваемости раком желудка, люди имеют низкий уровень инфицированности *H. pylori* [48]. Одним из эффективных путей борьбы с *H. pylori* является его эрадикация, которая может не только предотвратить ранний и метахронный рак желудка, но и повысить клиническую эффективность его лечения. *H. pylori* может способствовать канцерогенезу желудка через факторы вирулентности, бактериальные метаболиты, хроническое воспаление и снижение иммунитета хозяина. Поэтому соответствующая коррекция провоцирующих факторов может стать следующим прорывом в профилактике и лечении *H. pylori* индуцированного рака желудка [49].

В связи с широким распространением инфекции *H. pylori* во всем мире и ее связью со многими заболеваниями повышается интерес мирового сообщества к созданию эффективной вакцины против нее. В последние годы компании и лаборатории пытаются разработать эффективные вакцины против *H. pylori*, но пока безуспешно. В настоящее

время большинство разрабатываемых вакцин находится на очень ранней стадии (фаза I или даже доклиническая) [50]. Среди проблем, с которыми сталкиваются исследователи при разработке эффективной вакцины против этой инфекции, выделяют большое разнообразие антигенов штаммов *H. pylori*.

Заключение

Согласно результатам, вышеуказанные факторы риска встречаются в повседневной жизни людей, особенно у больных с ЗНО органов пищеварения. Среди них большое значение имеет игнорирование здорового образа жизни, вследствие чего растет масса тела, в частности, проявляется абдоминальное ожирение, что негативно влияет на здоровье и может стать причиной развития ЗНО органов пищеварения. Также такие факторы, как курение и потребление алкоголя, являются ведущими факторами в патофизиологии не только развития ЗНО, но и других заболеваний человека. Только потребление алкогольных продуктов в нулевых количествах может обеспечить здоровое состояние организма человека. Были также изучены состояния депрессии и нарушения сна и их влияние на развитие ЗНО. Согласно исследованиям, у больных эти явления наблюдались в год подтверждения диагноза ЗНО. Результаты исследования показали положительную связь развития рака и данных состояний организма.

Науке известно влияние на развитие рака таких биологических факторов, как вирусы (ВПЧ и др.) и бактерии. Среди представителей последних *Helicobacter pylori* является инфекционным агентом, способствующим развитию патологических состояний в желудке, которые впоследствии могут развиться в ЗНО. Только разработка вакцины от *H. pylori*, вместе с эффективными методами эрадикации последней, может существенно снизить распространенность бактерии, что положительно повлияет на снижение заболеваемости ЗНО желудка. Мы считаем, что всем вышеперечисленным факторам риска следует уделять внимание при первичной профилактике рака и, возможно, при его диагностике.

Литература

- Международное агентство по изучению рака (МАИР), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Глобальное бремя онкологических заболеваний растет параллельно с ростом потребности в услугах [Интернет]. 2024. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>
- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Ожирение и избыточная масса тела [Интернет]. 2024. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- World Cancer Research/American Institute of Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continious Update Project Expert Report 2018. [Интернет]. Доступно на: dietandcancerreport.org
- Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev*. 2008; Vol.32 N3:P190–9. DOI: 10.1016/j.cdp.2008.08.004
- Ильинецкий А. П. Первая профилактика рака. М.: АБВ-пресс, 2023. 412 с. ISBN 978-5-6048884-2-1.
- Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, и др. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF. *Ter Arkh*. 2018; Vol.90 N10: P14–22. DOI: 10.26442/terarkh2018901014-22
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in Waist Circumference among U.S. Adults. *Obes Res*. 2003; Vol.11 N10: P1223–31.
- Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, et al. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; Vol.6 N6: P6–15. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30150-5
- Corley, D. A.; Kubo, A.; Zhao, W. Abdominal Obesity and the Risk of Esophageal and Gastric Cardia Carcinomas. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2008; Vol.17 N2: P352–8. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-07-0748

10. Lin CL, Liu TC, Wang YN, et al. The Association Between Sleep Disorders and the Risk of Colorectal Cancer in Patients: A Population-based Nested Case–Control Study. *In Vivo*. 2019; Vol.33 N2: P573–9. DOI: 10.21873/invivo.11513
 11. Loosen S, Krieg S, Krieg A, et al. Are sleep disorders associated with the risk of gastrointestinal cancer? A case–control study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023; Vol.149 N13: P11369–78. DOI: 10.1007/s00432-023-05009-1
 12. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, et al. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer*. 2011; Vol.117 N4: P841–7. DOI: 10.1002/cncr.25507
 13. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens. Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009; Vol.10 N11: P1033–4. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70326-2
 14. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: Review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;72(4):565–73. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970807)72:4<565::AID-IJC3>3.0.CO;2-0
 15. Wu M, Zhao JK, Zhang ZF, et al. Smoking and alcohol drinking increased the risk of esophageal cancer among Chinese men but not women in a high-risk population. *Cancer Causes Control*. 2011; Vol.22 N4: P649–57. DOI: 10.1007/s10552-011-9737-4
 16. Sun X, Chen W, Chen Z, et al. Population-based case-control study on risk factors for esophageal cancer in five high-risk areas in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; Vol.11 N6: P1631–6. PMID: 21338208.
 17. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008; Vol.19 N7: P689–701. DOI: 10.1007/s10552-008-9132-y
 18. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003; Vol.107 N4: P629–34. DOI: 10.1002/ijc.11426
 19. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A Prospective Study of Tobacco, Alcohol, and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes. *Am J Epidemiol*. 2007; Vol.165 N12: P1424–33. DOI: 10.1093/aje/kwm051
 20. Oze I, Matsuo K, Ito H, et al. Cigarette Smoking and Esophageal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; Vol.42 N1: P63–73. DOI: 10.1093/jco/hyr170
 21. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, et al. Tobacco Smoking and Gastric Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; Vol.36 N12: P800–7. DOI: 10.1093/jco/hyl112
 22. Николенко В. Н., Коцуррова Е. В., Муханов А. А. Этиологические факторы возникновения плоскоклеточного рака слизистой оболочки органов полости рта. Вопросы онкологии. 2017 г.; Том 63 №5: с.702–6.
 23. Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007; Vol.89: P1–592.
 24. Gupta S, Gupta R, Sinha D, et al. Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: A systematic review. *Indian J Med Res*. 2018; Vol.148 N1: P56. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_2023_17
 25. He F, Sha Y, Wang B. Relationship between alcohol consumption and the risks of liver cancer, esophageal cancer, and gastric cancer in China: Meta-analysis based on case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2021; Vol.100 N33: P26982. DOI: 10.1097/MD.00000000000026982
 26. Yang X, Chen X, Zhuang M, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to the risk of esophageal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in China. *Sci Rep*. 2017; Vol.7 N1: P17249. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1353094
 27. Im PK, Millwood IY, Kartsonaki C, et al. Alcohol drinking and risks of total and site-specific cancers in China: A 10-year prospective study of 0.5 million adults. *Int J Cancer*. 2021; Vol.149 N3: P522–34. DOI: 10.1002/ijc.33538
 28. Kahrizsangi MA, Ebrahimi Z, Shateri Z, et al. Carbohydrate quality indices and colorectal cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer*. 2023; Vol.23 N1: P347. DOI: 10.1186/s12885-023-10786-6
 29. Giovannucci E. Physical Activity, Obesity, and Risk for Colon Cancer and Adenoma in Men. *Ann Intern Med*. 1995; Vol.122 N5: P327. DOI: 10.7326/0003-4819-122-5-199503010-00002
 30. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of 31 Studies with 70,000 Events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; Vol.16 N12: P2533–47. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0708
 31. Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Tomé D, ped. PLoS ONE*. 2011; Vol.6 N6: P20456. DOI: 10.1371/journal.pone.0020456
 32. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2004; Vol.44 N1: P44–55. DOI: 10.1002/em.20030
 33. Bingham SA. High-meat diets and cancer risk. *Proc Nutr Soc*. 1999; Vol.58 N2: P243–8. DOI: 10.1017/S0029665199000336
 34. Norat T, Riboli E. Meat Consumption and Colorectal Cancer: A Review of Epidemiologic Evidence. *Nutr Rev*. 2009; Vol.59 N2: P37–47. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2001.tb06974.x
 35. Sinha R, Rothman N, Brown ED, et al. Pan-fried meat containing high levels of heterocyclic aromatic amines but low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons induces cytochrome P4501A2 activity in humans. *Cancer Res*. 1994; Vol.54 N23: P6154–9.
 36. Zhang T, Song SS, Liu M, Park S. Association of Fried Food Intake with Gastric Cancer Risk: A Systemic Review and Meta-Analysis of Case–Control Studies. *Nutrients*. 2023; Vol.15 N13: P2982. DOI: 10.3390/nu15132982
 37. R Sinha, W H Chow, M Kullendorff. Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas [Интернет]. 1999. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485479/>
 38. Nadeem S, Dinesh K, Tasneef Z, et al. Dietary risk factors in gastrointestinal cancers: A case–control study in North India. *J Cancer Res Ther*. 2023; Vol.19 N5: P1385–91. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_1830_21
 39. Tsukamoto T, Nakagawa M, Kiriyama Y, et al. Prevention of Gastric Cancer: Eradication of Helicobacter Pylori and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2017; Vol.18 N8: P1699. DOI: 10.3390/ijms18081699
 40. Hu PJ, Li YY, Zhou MH, et al. Helicobacter pylori associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and a low prevalence of gastric cancer in a developing nation. *Gut*. 1995; Vol.36 N2: P198–202. DOI: 10.1136/gut.36.2.198
 41. Asaka M, Kata M, Kudo M, et al. Atrophic Changes of Gastric Mucosa Are Caused by Helicobacter pylori Infection Rather Than Aging: Studies in Asymptomatic Japanese Adults. *Helicobacter*. 1996; Vol.1 N1: P52–6. DOI: 10.1111/j.1523-5378.1996.tb00008.x
 42. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; Vol.20 N18: P5191. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191
 43. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016; Vol.8 N1: P8. DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7
 44. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; Vol.56 N6: P772–81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634
 45. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The Association Between Helicobacter pylori Infection and Early Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007; Vol.102 N8: P1789–98. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01335.x
 46. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intrafamilial, Preferentially Mother-to-Child and Intraspousal, Helicobacter pylori Infection in Japan Determined by Mutilocus Sequence Typing and Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. *Helicobacter*. 2015; Vol.20 N5: P534–42. DOI: 10.1111/hel.12217
 47. Youn Nam S, Park BJ, Nam JH, et al. Association of current Helicobacter pylori infection and metabolic factors with gastric cancer in 35,519 subjects: A cross-sectional study. *United Eur Gastroenterol J*. 2019; Vol.7 N2: P287–96. DOI: 10.1177/2050640618819402
 48. Miftahussurur M, Waskito LA, Faizua KA, et al. Overview of Helicobacter pylori Infection in Indonesia: What Distinguishes It from Countries with High Gastric Cancer Incidence? *Gut Liver*. 2021; Vol.15 N5 P:653–65. DOI: 10.5009/gnl20019
 49. Yang S, Hao S, Ye H, et al. Cross-talk between Helicobacter pylori and gastric cancer: a scientometric analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024; Vol.14 1353094. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1353094
 50. Smith MF, Mitchell A, Li G, et al. Toll-like Receptor (TLR) 2 and TLR5, but Not TLR4, Are Required for Helicobacter pylori-induced NF-κB Activation and Chemokine Expression by Epithelial Cells. *J Biol Chem*. 2003; Vol.: 278 N35: P32552–60. DOI: 10.1074/jbc.M305536200

References

1. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). The global burden of cancer is growing in parallel with the need for services [Internet]. 2024 (In Russ.). Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>
 2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. 2024. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 3. World Cancer Research/American Institute of Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. [Internet]. Available at: diancancerreport.org
 4. Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev*. Jan 2008;32(3):190–9. DOI: 10.1016/j.cdp.2008.08.004
 5. Il'nit'skiy A.P. Pervichnaya profilaktika raka - M.: ABV-press, 2023;412 (In Russ.). ISBN 978-5-6048884-2-1.
 6. Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, uč. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESE-E-RF. *Ter Arkh*. 2018; Vol.90 N10: P14–22. DOI: 10.26442/terarkh2018901014-22
 7. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in Waist Circumference among U.S. Adults. *Obes Res*. Oct 2003;11(10):1223–31

8. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, et al. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* June 2018;6(6):e6–15. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30150-5
9. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal Obesity and the Risk of Esophageal and Gastric Cardia Carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 Feb 2008;17(2):352–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0748
10. Lin CL, Liu TC, Wang YN, et al. The Association Between Sleep Disorders and the Risk of Colorectal Cancer in Patients: A Population-based Nested Case–Control Study. *In Vivo.* 2019;33(2):573–9. DOI: 10.21873/in vivo.11513
11. Loosan S, Krieg S, Krieg A, et al. Are sleep disorders associated with the risk of gastrointestinal cancer? A case–control study. *J Cancer Res Clin Oncol.* Oct 2023;149(13):11369–78. DOI: 10.1007/s00432-023-05009-1
12. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, et al. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer.* 15 Feb 2011;117(4):841–7. DOI: 10.1002/cncr.25507
13. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* Nov 2009;10(11):1033–4. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70326-2
14. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: Review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 7 Aug 1997;72(4):565–73. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970807)72:4<565::AID-IJC3>3.0.CO;2-O
15. Wu M, Zhao JK, Zhang ZF, et al. Smoking and alcohol drinking increased the risk of esophageal cancer among Chinese men but not women in a high-risk population. *Cancer Causes Control.* April 2011;22(4):649–57. DOI: 10.1007/s10552-011-9737-4
16. Sun X, Chen W, Chen Z, et al. Population-based case-control study on risk factors for esophageal cancer in five high-risk areas in China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1631–6. PMID: 21338208.
17. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* Sep 2008;19(7):689–701. DOI: 10.1007/s10552-008-9132-y
18. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation In to Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 20 Nov 2003;107(4):629–34. DOI: 10.1002/ijc.11426
19. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A Prospective Study of Tobacco, Alcohol, and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes. *Am J Epidemiol.* 10 March 2007;165(12):1424–33. DOI: 10.1093/aje/kwm051
20. Oze I, Matsuo K, Ito H, et al. Cigarette Smoking and Esophageal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol.* 1 Jan 2012;42(1):63–73. DOI: 10.1093/jjco/hyr170
21. Nishino Y, Inoue M, Suzuki I, et al. Tobacco Smoking and Gastric Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol.* 1 Dec 2006;36(12):800–7. DOI: 10.1093/jjco/hyl112
22. Nikolenko VN, Kochurova YEV, Mukhanov AA. Etiologicheskiye faktory vozniknoveniya ploskokletchnogo raka slizistoy obolochki organov polosti rta. *Voprosy onkologii.* 2017;63(5):702–6 (In Russ.).
23. Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2007;89:1–592.
24. Gupta S, Gupta R, Sinha D, et al. Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: A systematic review. *Indian J Med Res.* 2018;148(1):56. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_2023_17
25. He F, Sha Y, Wang B. Relationship between alcohol consumption and the risks of liver cancer, esophageal cancer, and gastric cancer in China: Meta-analysis based on case-control studies. *Medicine (Baltimore).* 20 Aug 2021;100(33):e26982. DOI: 10.1097/MD.00000000000026982
26. Yang X, Chen X, Zhuang M, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to the risk of esophageal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in China. *Sci Rep.* 8 Dec 2017;7(1):17249. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1353094
27. Im PK, Millwood IY, Kartsonaki C, et al. Alcohol drinking and risks of total and site-specific cancers in China: A 10-year prospective study of 0.5 million adults. *Int J Cancer.* Aug 2021;149(3):522–34. DOI: 10.1002/ijc.33538
28. Kahrilasangi MA, Ebrahimi Z, Shateri Z, et al. Carbohydrate quality indices and colorectal cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer.* 17 April 2023;23(1):347. DOI: 10.1186/s12885-023-10786-6
29. Giovannucci E. Physical Activity, Obesity, and Risk for Colon Cancer and Adenoma in Men. *Ann Intern Med.* 1 March 1995;122(5):327. DOI: 10.7326/0003-4819-122-5-199503010-00002
30. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of 31 Studies with 70,000 Events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 Dec 2007;16(12):2533–47. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0708
31. Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. Tomé D, editor. *PLoS ONE.* 6 June 2011;6(6):e20456. DOI: 10.1371/journal.pone.0020456
32. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen.* Jan 2004;44(1):44–55. DOI: 10.1002/em.20030
33. Bingham SA. High-meat diets and cancer risk. *Proc Nutr Soc.* May 1999;58(2):243–8. DOI: 10.1017/S0029665199000336
34. Norat T, Riboli E. Meat Consumption and Colorectal Cancer: A Review of Epidemiologic Evidence. *Nutr Rev.* 27 April 2009;59(2):37–47. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2001.tb06974.x
35. Sinha R, Rothman N, Brown ED, et al. Pan-fried meat containing high levels of heterocyclic aromatic amines but low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons induces cytochrome P4501A2 activity in humans. *Cancer Res.* 1 Dec 1994;54(23):6154–9.
36. Zhang T, Song SS, Liu M, Park S. Association of Fried Food Intake with Gastric Cancer Risk: A Systemic Review and Meta-Analysis of Case–Control Studies. *Nutrients.* 30 June 2023;2:e1513:2982. DOI: 10.3390/nu15132982
37. R Sinha R, Chow M, Kullendorff. Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas [Internet]. 1999. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485479/>
38. Nadeem S, Dinesh K, Tasneef Z, et al. Dietary risk factors in gastrointestinal cancers: A case–control study in North India. *J Cancer Res Ther.* 2023;19(5):1385–91. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_1830_21
39. Tsukamoto T, Nakagawa M, Kiriyama Y, et al. Prevention of Gastric Cancer: Eradication of Helicobacter Pylori and Beyond. *Int J Mol Sci.* 3 Aug 2017;18(8):1699. DOI: 10.3390/ijms18081699
40. Hu PJ, Li YY, Zhou MH, et al. Helicobacter pylori associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and a low prevalence of gastric cancer in a developing nation. *Gut.* 1 Feb 1995;36(2):198–202. DOI: 10.1136/gut.36.2.198
41. Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Atrophic Changes of Gastric Mucosa Are Caused by Helicobacter pylori Infection Rather Than Aging: Studies in Asymptomatic Japanese Adults. *Helicobacter.* March 1996;1(1):52–6. DOI: 10.1111/j.1523-5378.1996.tb00008.x
42. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5191. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191
43. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog.* Dec 2016;8(1):8. DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7
44. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 1 June 2007;56(6):772–81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634
45. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The Association Between Helicobacter pylori Infection and Early Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* Aug 2007;102(8):1789–98. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01335.x
46. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intrafamilial, Preferentially Mother-to-Child and Intrapusal, Helicobacter pylori Infection in Japan Determined by Mutilocus Sequence Typing and Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. *Helicobacter.* Oct 2015;20(5):334–42. DOI: 10.1111/hel.12217
47. Youn Nam S, Park BJ, Nam JH, et al. Association of current Helicobacter pylori infection and metabolic factors with gastric cancer in 35,519 subjects: A cross-sectional study. *United Eur Gastroenterol J.* March 2019;7(2):287–96. DOI: 10.1177/2050640618819402
48. Miftahussurur M, Wasikito LA, Fauziah KA, et al. Overview of Helicobacter pylori Infection in Indonesia: What Distinguishes It from Countries with High Gastric Cancer Incidence? *Gut Liver.* 15 Sep 2021;15(5):653–65. DOI: 10.5009/gnl20019
49. Yang S, Hao S, Ye H, et al. Cross-talk between Helicobacter pylori and gastric cancer: a scientometric analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 31 Jan 2024; 14: 1353094. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1353094
50. Smith MF, Mitchell A, Li G, et al. Toll-like Receptor (TLR) 2 and TLR5, but Not TLR4, Are Required for Helicobacter pylori-induced NF-κB Activation and Chemokine Expression by Epithelial Cells. *J Biol Chem.* Aug 2003; 278(35): 32552–60. DOI: 10.1074/jbc.M305536200

Об авторах

About the Authors

- **Наурыз Каирбаевич Даuletназаров** – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (916) 376-99-33,
- **Nauriz K. Dauletnazarov** – postgraduate student at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Erismann Institute of Public Health of Sechenov University. +7 (916) 376-99-33, dauletnazarov_n_k@student.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2327-9843>.



Review

dauletnazarov_n_k@student.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2327-9843>.

- **Юрий Евгеньевич Вязовиченко** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (916) 518-79-96, vyazovichenko_yu_e@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3986-9566>.
- **Николай Викторович Торчинский** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (926) 313-01-71, torchinsky75@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3835-0842>.

Поступила: 01.07.2024. Принята к печати: 05.11.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

• **Yury E. Vyazovichenko** – Dr. Sci. (Med), Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Erismann Institute of Public Health of Sechenov University. +7 (916) 518-79-96, vyazovichenko_yu_e@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3986-9566>.

• **Nikolay V. Torchinsky** – Cand. Sci. (Med), associate professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Erismann Institute of Public Health of Sechenov University. +7 (926) 313-01-71, torchinsky75@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3835-0842>.

Received: 01.07.2024. 05.11.2024. Accepted:

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-101-112>

О ситуации с заболеваемостью гемофильной инфекцией в некоторых странах регионов ВОЗ

С. О. Высочанская^{*1,2}, С. Ю. Комбарова¹, Р. В. Полибин², А. А. Басов^{1,2}

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

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

Резюме

Актуальность. Коэффициент летальности при *Haemophilus influenzae* серотип *b* может достигать 5% даже при соответствующем лечении. До 40% детей, перенесших инфекцию, могут всю жизнь страдать от осложнений. Несмотря на то, что с внедрением вакцинации заболеваемость *H. influenzae* тип *b* снизилась в последние три десятилетия, ситуация с этой инфекцией должна находится под контролем, в частности потому, что она во всех регионах мира благополучна и есть вероятность вытеснения серотипа *b* другими патогенными штаммами. В этой связи оценка эпидемической ситуации по *H. influenzae* тип *b* является весьма актуальной. **Цель.** Оценить заболеваемость гемофильной инфекцией типа *b* в отдельных странах мира и Российской Федерации на фоне внедрения вакцинопрофилактики. **Заключение.** Заболеваемость инвазивной Hib-инфекцией в странах, где вакцинация против этой инфекции была включена в национальные программы иммунизации зависит от поддержания высокого уровня охвата прививками. Устойчиво низкая заболеваемость во всех странах, которые внедрили вакцину против Hib-инфекции, иллюстрирует успешность программ плановой вакцинации, обеспечивающих эффективную защиту вакцинированных и способствующих формированию коллективного иммунитета. Однако продолжающееся выявление случаев инвазивных форм гемофильной инфекции вызывает опасение, что при проведении в мире массовой иммунизации возможно вытеснение серотипа *b* другими патогенными серотипами.

Ключевые слова: гемофильная инфекция, заболеваемость, вакцинация эпидемический процесс, регионы ВОЗ, страны ВОЗ, Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Высочанская С. О., Комбарова С. Ю., Полибин Р. В. и др. О ситуации с заболеваемостью гемофильной инфекцией в некоторых странах регионов ВОЗ. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):101-112. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-101-112>

Epidemic Process of *Haemophilus influenzae* Infection in WHO Regions

SO Vysokochanskaya^{*1,2}, SY Kombarova¹, RV Polibin², AA Basov^{1,2}

¹G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

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

Abstract

Relevance. Although the incidence of Hib infection has decreased in the last three decades, it is still significant. Even with appropriate treatment, the case-fatality rate can be as high as 5%. Up to 40% of children with infection may suffer lifelong complications. Although Hib infection is classified as vaccine-preventable, WHO and CDC do not post annual incidence information on their resources, unlike other vaccine-preventable infections. Therefore, an assessment of the global epidemic situation can only be based on the results of studies conducted in different countries. **Objective.** To assess the incidence of *Haemophilus influenzae* type *b* infection in selected countries of the world and the Russian Federation against the background of the introduction of specific vaccine prophylaxis. **Conclusion.** The incidence of invasive Hib infection in countries where vaccination against this infection is unavailable or has only recently been included in national vaccination programmes depends on maintaining high vaccination coverage and well-functioning surveillance systems. The persistently low incidence in all countries that have introduced Hib vaccine illustrates the success of routine vaccination programmes in providing effective protection to vaccinees and promoting collective immunity. However, the continued detection of cases of invasive forms of *Haemophilus influenzae* infection raises concerns that other serotypes may be displaced if mass immunisation with serotype *b* vaccine is carried out globally.

Keywords: *Haemophilus influenzae* infection, epidemic process, WHO regions, WHO countries, incidence, vaccination

* Для переписки: Высочанская Соня Олеговна, м. н. с. лаборатории эпиднадзора за дифтерией и коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7 (999) 984-08-66, m.olochnik@yandex.ru.
©Высочанская С. О. и др.

** For correspondence: Vysochanskaya Sonya O., junior researcher at the laboratory of diphtheria and pertussis surveillance at the G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10, Admirala Makarova Street, Moscow, 125212, Russia. +7 (999) 984-08-66, m.olochnik@yandex.ru. ©Vysochanskaya SO, et al.

No conflict of interest to declare.

For citation: Vysokochanskaya SO, Kombarova SY, Polibin RV, et al. Epidemic process of *Haemophilus influenzae* infection in WHO regions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(1):101-112 (In Russ.).<https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-101-112>

Гемофильной инфекции, вызываемая грамотрицательными коккобациллами рода *Haemophilus*, не теряет своей актуальности в мире. Возбудители гемофильной инфекции подразделяются на инкапсулированные (типируемые) и неинкапсулированные (нетипируемые – NTHi) в зависимости от наличия или отсутствия полисахаридной капсулы. Среди инкапсулированных штаммов *H. influenzae* выделяют 6 серотипов (Hia, Hib, Hic, Hid, Hie, Hif) [1]. Бактерия *H. influenzae* передается от человека человеку воздушно-капельным путем, колонизирует носоглотку и может вызывать локализованные гнойно-септические патологические процессы (острый синусит, средний отит, конъюнктивит, эпиглottит) или тяжелые инвазивные заболевания (септический менингит, сепсис, пневмония, перитонит, артрит). При этом гемофильная палочка может колонизировать носоглотку, не вызывая симптомов заболевания (бессимптомное носительство).

Наиболее вирулентным серотипом *H. influenzae* является тип b (Hib). Капсула *H. influenzae*, состоящая из полирибозилрибитолфосфата (PRP), является основным фактором патогенности этой бактерии путем подавления комплемент-зависимой бактериолитической активности крови и фагоцитарной функции лейкоцитов [1].

Разработка вакцин против Hib, как самого вирулентного серотипа *H. influenzae*, началась еще в 1970-х гг. [2,3]. Первоначально были разработаны вакцины, содержащие капсульный полисахарид PRP, однако они были неэффективны, так как полисахаридные антигены активируют в В-клетках Т-хелпер-независимый путь производства антител, который слабо развит у детей в возрасте до 18 месяцев. По этой причине иммунный ответ на введенную вакцину характеризовался только кратковременной выработкой антител, отсутствием иммунологической памяти и не предотвращал колонизацию носоглотки Hib, бессимптомным носительством бактерии, и, следовательно, не способствовал выработке коллективного иммунитета против Hib [4].

В конце 1980-х гг. были разработаны коньюгированные с белком вакцины от Hib, позволяющие повысить иммуногенность полисахарида PRP [5,4]. Коньюгированные вакцины обеспечивают ключевые преимущества, основанные на Т-зависимой иммуногенности, включая индукцию иммунологической памяти, снижение носоглоточного носительства (что приводит к формированию коллективного иммунитета) и усиление иммунного ответа на последующую иммунизацию. Были созданы четыре коньюгированные вакцины от Hib, в которых используются различные белковые носители для PRP: дифтерийный анатоксин

(PRP-DT), белковый комплекс внешней мембраны *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP), столбнячный анатоксин (PRP-TT) и мутантный вариант токсина *Corynebacterium diphtheriae*, лишенный токсических свойств (PRP-CRM197). Помимо разных белков-носителей, в этих вакцинах использовались различные по длине фрагменты полисахарида PRP и разные технологии коньюгации между белком и полисахаридом [6].

На основе монovalентных коньюгированных вакцин против Hib разработаны комбинированные вакцины: бивалентные (Hib/менингококк серогруппы C [MenC]), тетравалентные (дифтерийный, столбнячный анатоксины, ацеллюлярный или цельноклеточный коклюшный антиген [DTaP и DTwP]/Hib), пентавалентные (DTaP/инактивированный полиовирус [IPV]/Hib) и гексавалентные (DTaP/IPV/Hib/гепатит B [НepB]). Введение дополнительных антигенов не оказывает влияния на иммуногенность и функциональность антител, индуцируемых каждым компонентом вакцины, в исследованиях была показана высокая эффективность комбинированных вакцин против Hib [7,8].

До массовой вакцинации ежегодно показатель заболеваемости Hib-инфекцией достигал среди детей в возрасте от 0 до 4 лет 57 на 100 тыс. (32 на 100 тыс. контингента – в развитых странах и 60 на 100 тыс. контингента – в развивающихся) [3]. По статистике в допрививочный период клинически Hib-инфекция чаще всего манифестируала как менингит (52%), пневмония (12%), эпиглottит (10%) и септицемия (8%), при этом коэффициент летальности варьировал от 3% (для эпиглottит) и 28% (для менингита) [3]. По данным ВОЗ, до введения вакцинации менингит, вызванный Hib, составлял до 42,4% от всех случаев бактериального менингита с установленным возбудителем. Оценки коэффициента летальности различались в зависимости от региона, и составляли от 4,1% – в европейском регионе до 27,6% в – африканском регионе [9].

С введением вакцинации заболеваемость Hib-инфекцией во всем мире за последние три десятилетия снизилась. Наглядно об этом свидетельствует резкое снижение случаев менингита, вызванного Hib-инфекцией, – в довакцинальный период 4,84 (2,95–7,98) на 100 тыс. детей до 5 лет, с введением вакцинации – 0,67 (0,48–0,94) [10].

Включение коньюгированных вакцин против Hib в национальные программы вакцинации различных стран привело к значительному и устойчивому снижению заболеваемости во всех возрастных группах [11]. В результате инициатив ВОЗ число стран, проводящих иммунизацию против Hib,

увеличилось с 89 (из 193 – 46%) в 2004 г. и до 158 (из 193 – 82%) – в 2009 г. [193 (194 – 99%) [12].

По оценкам ВОЗ (2000) Hib вызывал примерно 8,13 млн (диапазон неопределенности [UR] от 7,33 до 13,2 млн) случаев серьезных заболеваний и 371 000 смертей (UR от 247 000 до 527 000) в год у детей в возрасте до 5 лет [13]. В 2022 г. в странах ЕС и ЕЭЗ было зарегистрировано 3 967 подтвержденных случаев инвазивного Hib, что представляет собой значительный рост по сравнению с предыдущими двумя годами (1 694 случая в 2021 г., 1 849 – в 2020 г.), наблюдаемый параллельно со снятием ограничительных мер в связи с COVID-19 [13].

Необходимо отметить также, что количество заболевших гемофильной инфекцией зависит не только от охвата профилактическими прививками против Hib но и от серотипового пейзажа циркулирующих штаммов, поскольку основным компонентом современных вакцин является капсулный полисахарид Hib-PRP, не обеспечивающий перекрестный иммунитет к другим серотипам *Haemophilus influenzae* [14–16].

Исходя из вышеизложенного оценка эпидемической ситуации по *H. influenzae* тип b является весьма актуальной.

Цель – оценить заболеваемость гемофильной инфекцией в отдельных странах мира и в Российской Федерации на фоне внедрения специфической вакцинопрофилактики.

Материалы и методы

Для описания ситуации в отдельных странах мира был проведен поиск научных публикаций, оценивающих ситуацию в каждом регионе ВОЗ в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. Использовались публикации, за последние 25 лет, характеризовавшие период как до введения массовой иммунизации против Hib в регионе, так и современный период.

Регионы ВОЗ

Регион Северной и Южной Америки

Все страны Северной и Южной Америки региона ВОЗ внедрили вакцинацию против Hib-инфекции. В 2023 г. средний охват тремя прививками против Hib составил 85% [14]. В последние три года наибольший охват вакцинацией детей в возрасте до 1 года был достигнут в Чили (95,7%), США (91,7%), Канаде (90,7%) и Колумбии (87,7%) [14].

Северная Америка. До появления вакцины против Hib, в конце 1990-х гг., эта инфекция была основной причиной бактериальных инфекций у детей раннего возраста в США и Канаде. Исследователи отмечают, что в довакцинальный период в этих двух странах ежегодно регистрировалось порядка 10 000–20 000 случаев Hib-менингита и других серьезных инвазивных инфекций с коэффициентом летальности от 3% до 5% и долгосрочными осложнениями у 25% выживших после менингита [17]. Особенно подчеркивалось, что в Северной

Америке заболеваемость Hib-инфекцией и носительство Hib были значимо выше у детей коренных народов, и носительство регистрировалось в более раннем возрасте, по сравнению с некоренным населением [18,19].

В Канаде вакцинация значительно повлияла на заболеваемость Hib-инфекцией и с 2018 г. по 2021 г., регистрировалась на уровне 0,03–0,05 на 100 тыс. населения [20–22].

В США на фоне вакцинации мониторинг Hib-инфекции в 2009–2015 гг. показывал значительное снижение заболеваемости среди основной группы риска – детей первых лет жизни. В этот период заболеваемость в возрастной группе до 5 лет составляла 2,84 на 100 тыс. детей данного возраста (д.д.в.) и в возрастной группе до года – 8,45 на 100 тыс. д.д.в. [20]. Из 317 случаев Hib-инфекции у младенцев в 44,2% (140 случаев) она диагностировалась в первый месяц жизни, у 90,7% из них (127 случаев) – в первую неделю жизни, при этом у 77,9% (109 из 127) манифестной форме при рождении.

В то же время в США с 2002 г. по 2015 г. специалисты практического здравоохранения отмечали стабильный рост общей заболеваемости инвазивными формами Hib на 2% ежегодно [20,21]. Заболеваемость, вызываемая штаммами NTHi и Hia, ежегодно увеличивалась на 3% и 13% соответственно. Коэффициент летальности при гемофильной инфекции NTHi и Hia составлял 16,1% и 8,3% соответственно. Среди инкапсулированных серотипов, отличных от «b», Hia поражал преимущественно детей в возрасте до 5 лет, Hif имел самую высокую общую заболеваемость (0,27 на 100 тыс.), а Hie демонстрировал высокую летальность (18,4%). Хотя Hid выявлялся редко, его летальность (50,0%) была самой высокой из зарегистрированных в тот период.

С 2009 г. по 2015 г. риск развития инвазивной инфекции *H. influenzae* у лиц старше 60 лет увеличивался с возрастом: 3,48, 4,65, 6,48, 8,56 и 13,56 на 100 тыс. соответственно в возрастных группах 65–69 лет, 70–74 года, 75–79 лет, 80–85 лет и старше 85 лет [20]. При этом большинство инфекций у пациентов в возрасте 65 лет и старше были вызваны NTHi (79,3%) или инкапсулированными серотипами, отличными от серотипа b (наиболее частым был серотип f – 19,9%). Только в 0,08% случаев болезнь была вызвана вакциноуправляемым серотипом b. Наиболее частым клиническим проявлением инфекции в этой возрастной группе была бактериемическая пневмония (73,4%), при этом 74,0% пациентов имели, по крайней, мере одно сопутствующее заболевание. Общая заболеваемость инвазивными формами *H. influenzae*, составила 1,7 на 100 тыс. населения, при летальности 14,5%. Надо отметить, что штамм NTHi характеризовался более высокой заболеваемостью (1,22 на 100 тыс.) и летальностью (16%), чем Hib (0,03 на 100 тыс. и 4% соответственно) и другие

инкапсулированные серотипы, отличные от «b» (0,45 на 100 тыс. населения – 11%) [21].

Исследования последних лет показывают, что у заболевших инвазивными клиническими формами гемофильной инфекции NYHi встречался более чем в 2 раза чаще чем Hib и Hia. Авторы публикуемых работ отмечают, что хотя случаи инвазивных заболеваний, вызванных *H. influenzae*, и регистрируются, общая распространенность *H. influenzae*, включая бессимптомную колонизацию слизистых оболочек и неинвазивные инфекции, остается неизвестной [22].

Латинская Америка и Карибский бассейн. До внедрения конъюгированных вакцин в Календарь прививок в 1990-х гг. расчетная заболеваемость Hib-менингитом среди детей в возрастной группе до 5 лет в 16 странах этого региона составлял 35,0 на 100 тыс. д.д.в., а при всех инвазивных заболеваниях гемофильной инфекцией около 60,0 на 100 тыс. д.д.в. [3]. Первой страной в Латинской Америке, которая ввела крупномасштабную иммунизацию конъюгированными вакцинами, был Уругвай (1994 г.) [23]. К 2006 г. все страны и территории этого региона, за исключением Гаити, включили вакцинацию против Hib в свои национальные календари вакцинации. В 2012 г. на Гаити была зарегистрирована пентавалентная вакцина (DTwP/НерВ/Hib) [24]. Как и в других регионах, число случаев менингита, вызванного Hib, существенно снизилось благодаря использованию вакцины [25].

Результаты исследований показывают, что высокий уровень охвата вакцинацией привел к снижению заболеваемости менингитом, вызванным Hib, и низкому носоглоточному носительству Hib как в странах, где использовался первичный курс иммунизации из трех прививок (Уругвай и Аргентина) и с бустерной вакцинацией, так и без бустерной (на втором году жизни, Колумбия и Чили) [23].

В Мексике кросс-секционное исследование, проведенное в 2007 г. с участием 110 детей в возрасте от 12 до 23 месяцев, выявило, что только 50% из них имели титры антител против PRP более 1 мкг/мл, несмотря на то, что 92% были привиты комбинированной вакциной против Hib, по полной схеме: 2, 4 и 6 месяцев [26]. В 2007 г. Мексика ввела обязательную бустерную прививку пятивалентной вакциной (DTaP/Hib/IPV), что повлияло на снижение заболеваемости этой инфекцией [26].

В Парагвае число инвазивных форм Hib-инфекции среди детей в возрасте до 5 лет снизилось после введения вакцинации в обязательный календарь прививок, но при этом произошло увеличение числа инвазивных форм гемофильной инфекции NTHi среди детей более старшего возраста и взрослых [27].

Заболевания, вызываемые Hia, были зарегистрированы в ряде стран Карибского бассейна

и Южной Америки, включая Колумбию, Венесуэлу, Аргентину и Кубу, причем большинство сообщений поступило из Бразилии [28]. Плановая иммунизация против Hib была введена в Бразилии в 1999 г. На фоне введения вакцинации против серотипа b, заболеваемость менингитом, вызванным Hia, увеличился в 8 раз: с 0,02 на 100 тыс. населения (1996 г.) до 0,16 на 100 тыс. населения (2000 г.) [29]. В январе 2025 г. была опубликована работа бразильских исследователей, проанализировавших 1437 изолятов Hi, собранных от заболевших инвазивными формами гемофильной инфекцией с 2009 по 2021 гг. (бактериемия, менингит и пневмония). Среди изолятов преобладали не инкапсулированные штаммы Hi (NTHi) (51,4%), а также серотип a (22,0%) и серотип b (21,5%). Большинство инкапсулированных изолятов были выделены у детей в возрасте до 14 лет (76,7%), в то время как изоляты NTHi – у пациентов старше 60 лет (40%) [30].

Восточно-Средиземноморский регион

Все страны Восточно-Средиземноморского региона ВОЗ внедрили вакцинацию против Hib. Бахрейн стал первой из них (1998 г.), а Египет и Иран – последними (2014 г.) [9]. В 2023 г. средний охват тремя дозами вакцины против Hib составил 79%. Наибольший охват вакцинацией в последние три года (более 95%) среди детей в возрасте до 1 года был достигнут в Омане (99,0%), Иране (98,7%), Израиле (98,0%), Саудовской Аравии (97,3%) и Египте (96,3%) [14].

Данные об инвазивной Hib-инфекции до начала вакцинации против Hib ограничены всего несколькими странами этого региона [31]. В **Египте** Hib была наиболее распространенной причиной менингита (39%) у детей в возрасте до 6 лет с летальностью 27% [32]. В систематическом обзоре, представленном van Ettekoven, et al. (2024), в **Иордании** 32% случаев бактериального менингита у детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет были вызваны *H. influenzae*, при этом 95% случаев менингита, вызванного Hib, возникали у детей в возрасте до 2 лет [33]. В **Катаре** исследование, проведенное до вакцинации, зафиксировало заболеваемость бактериальными менингитами на уровне 2,24 на 100 тыс. населения, 24% заболевших было среди младенцев [34]. В **Пакистане** проспективное исследование бактериального менингита среди детей, проведенное в 2004 г., до внедрения Hib-вакцин, показало, что частота случаев Hib-менингита составила в возрастной группе до 5 лет 7,6 на 100 тыс. д.д.в. и 38,1 на 100 тыс. д.д.в. в возрастной группе до 1 года [35]. В **Саудовской Аравии** исследование, проведенное в том же году, выявило заболеваемость менингитом, вызванным серотипом b, на уровне 16,9 на 100 тыс. д.д.в. среди пациентов в возрасте до 5 лет. Авторы исследования отмечали также прямую корреляционную связь роста количества заболевших и месяцев хаджа [36]. До того, как вакцины против Hib были

внедрены в **Омане**, самая высокая заболеваемость Hib-менингитом наблюдалась у младенцев (23 на 100 тыс. д.д.в. в 1999 г.). После введения вакцинации против Hib в 2001 г. заболеваемость заметно снизилась до 4 на 100 тыс. младенцев уже к 2003 г. [31].

В настоящее время практически нет данных об обнаружении NTHi или отличных от Hib серотипов *H. influenzae*, вызывающих инвазивное заболевание в данном регионе ВОЗ.

Африканский регион

Нибольший охват вакцинацией в странах Африканского региона в последние три года среди детей в возрасте до 1 года в Кении (94,0%), Намибии (87,0%), и Нигере (83,7%) [14].

Коньюгированные вакцины против Hib были включены в национальные календари прививок всех 47 государств-членов Африканского региона ВОЗ, а средний охват тремя прививками против Hib составил 74,0% (2023 г.), при этом между странами наблюдались большие различия. Гамбия первой из африканских стран ввела коньюгируванную вакцину против Hib в свой календарь прививок, в 1997 г. [17]. Исследование, проведенное в Гамбии в 1990-х гг., установило, что серотип b являлся главной причиной пневмонии среди детей [30]. В этом же исследовании показана эффективность вакцины, равная 21%, при рентгенологически подтвержденной пневмонии, 36% – при пневмонии с гипоксемией и 95% – при инвазивной Hib-инфекции. До того, как в Гамбии была введена плановая вакцинация против Hib, заболеваемость менингитом в 1990-х составляла 297 на 100 тыс. детей в возрасте до 1 года и 60 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [10].

Все исследования, проведенные в африканских странах, показывают, что за исключением **Южно-Африканской Республики (ЮАР)**, вакцинация против Hib привела к значительному снижению заболеваемости инвазивными формами Hib-инфекции более чем на 90%. Однако в ЮАР, через 5 лет после внедрения вакцинации, заболеваемость Hib снизилась лишь примерно на 65% в возрастной группе до 1 года, а через десять лет (2003–2009 гг.) увеличилась с 0,7 до 1,3 на 100 тыс. среди детей младше 5 лет [37]. Авторы исследования связывают рост заболеваемости со снижением охвата прививками и ослаблением иммунитета из-за отсутствия ревакцинации в календаре прививок. В другом исследовании за аналогичный период показано, что 135 из 263 (51%) случаев инвазивной Hib-инфекции в этой стране произошли у полностью иммунизированных детей, а 55% случаев неудачной вакцинации против Hib пришлось на детей в возрасте старше 18 месяцев [37]. В 2009 г. ЮАР ввела ревакцинацию против Hib в 18-месячном возрасте пентавалентной вакциной (DTaP/Hib/IPV). На этом фоне, по данным Национального института инфекционных болезней,

заболеваемость инвазивными Hib-инфекциими у младенцев значительно снизилась с 5,2 на 100 тыс. д.д.в. в 2010 г. до 1,6 – в 2017 г. и оставалась менее 0,2 на 100 тыс. детей в возрасте от 1 до 4 лет с 2013 г. по 2018 г. [38].

С 2011 г. по 2016 г. в Африканском регионе было лабораторно подтверждено 1670 из 49 844 (3,3%) случаев менингита у детей в возрасте до 5 лет, из которых наименее частым выявленным микроорганизмом была *H. influenzae* (232 из 1670 (13,9%)) [39]. Исследование, проведенное в Кот-д'Ивуаре в те же годы, показало, что на фоне заметного эффекта от введенной вакцинации, серотипы, не относящиеся к b, составляли заметную долю в структуре возбудителей менингита [40]. Более позднее исследование показало, что в 2022 г., из 500 образцов, отобранных от лиц с лихорадкой и респираторными симптомами, у 38,5% из них этиологическим фактором выступала гемофильная палочка (без уточнения серотипа) [41]. Что подчеркивает распространенность этого патогена в Африканском регионе.

Регион Юго-Восточной Азии

Иммунизация против Hib была введена во всем регионе ВОЗ Юго-Восточной Азии, начиная с 2009 г. Исключением стал Таиланд, где она была включена в Национальный календарь прививок только в 2019 г. в качестве первичного курса из 3 прививок без ревакцинации. В 2023 г. средний охват тремя прививками против Hib в регионе Юго-Восточной Азии составил 89%, однако охват между странами сильно различается [12].

Наибольший охват вакцинацией в последние три года среди детей в возрасте до 1 года был зарегистрирован в Бангладеш (98,0%), Индии (89,7%), Таиланде (83,3%).

Данные о заболеваемости инвазивными формами Hib и пневмонией в регионе ограничены. В довакцинальный период (1998 г.) специалистами здравоохранения было подсчитано, что ежегодно происходит около 135 тыс. случаев смерти от Hib, и 92% из них приходится на три страны этого региона ВОЗ: Индию, Бангладеш и Индонезию [42].

В Индии большинство смертей было вызвано менингитом и пневмонией [43]. Вероятно, это справедливо и для других стран региона. Точных оценок заболеваемости менингитом, вызванным Hib, нет, данные исследователей варьируются от 9,5 на 100 тыс. детей в возрасте младше 5 лет в Таиланде [44] до 75,0–100,0 на 100 тыс. детей в возрасте младше 5 лет в Индии [45]. Иммунизация против Hib в Индии была включена в календарь прививок в 2011 г. но к 2015 г. только 8 из 29 индийских штатов начали иммунизацию в государственном секторе здравоохранения. Внедрение вакцины против Hib в нескольких штатах привело к более быстрому снижению заболеваемости и смертности, связанных с Hib-инфекцией [10,46].

В Индонезии на фоне вакцинации существенно снизилась заболеваемость Hib-менингитом, однако, по данным исследователей, заболеваемость пневмонией у детей в возрасте до 5 лет снизилась незначительно [47]. Опубликованные результаты исследований показывают, что заболеваемость Hib-инфекцией в регионе была относительно высокой и потенциально частота заболеваемости вакциноуправляемым менингитом составляла порядка 158 на 100 тыс. населения, тогда как вакциноуправляемая пневмония составляла 1 467 на 100 тыс. Krisna MA, et al. в исследовании «случай-контроль» с участием детей в возрасте < 2 лет показали, доля предотвращенных вакцинацией случаев заболевания Hib-пневмонией составила 17% (95% ДИ, от 10% до 38%), Hib-менингита – 89% (от 28% до 100%) [48]. Настораживают результаты проведенного в 2024 г. выборочного исследования 10 изолятов от госпитализированных лиц с септицемией – во всех образцах выявлялись нетипируемые штаммы NTHi H. influenzae (NTHi) в 100% случаев [49].

Западно-Тихоокеанский регион

Наибольший охват вакцинацией в странах Западно-Тихоокеанского региона детей в возрасте до 1 года достигнут в Японии (98,7%), в Монголии (95,3%), в Австралии – 94,3% [14].

Австралия и Новая Зеландия включили вакцинацию против Hib в свои национальные календари прививок в 1993 г. и 1994 г. соответственно. Однако другие страны региона сделали это значительно позже 2005 – 2014 гг.

Заметным исключением является Китай, который на момент написания этой статьи не ввел обязательную вакцинацию против Hib. В Китае вакцины против Hib доступны на частном рынке, охватывая лишь около 55% лиц, подлежащих прививкам [50]. Несмотря на то, что 19 из 26 стран сообщили о 90% и более охвате тремя прививками младенцев, в 2023 г. только 33% младенцев в этом регионе ВОЗ получили три прививки [12].

В 2015 г. в Западно-Тихоокеанском регионе было зарегистрировано 370000 случаев инвазивной Hib-инфекции и 3800 случаев смертей [10]. После введения Hib-вакцины в **Австралийский** национальный календарь прививок в 1993 г. число ежегодных случаев инвазивной Hib-инфекции снизились среди детей некоренных народов с 40–60 на 100 тыс. детей младше 5 лет (1993 г.) до 0,07 на 100 тыс. детей младше 5 лет (2010 г.). Среди детей коренных народов заболеваемость сократилась с 580 на 100 тыс. в возрасте 5 лет до 1,4 на 100 тыс. за тот же период времени [51]. В 2018 г. возраст ревакцинации против Hib в Австралии был перенесен с 12 месяцев на 18 месяцев [49]. В разных возрастных группах из года в год преобладали инвазивные NTHi-инфекции, и заболеваемость значительно увеличивалась. Самые высокие годовые показатели заболеваемости NTHi, составлявшие 14,8 и 16,5 на

100 тыс., были среди младенцев и лиц в возрасте > 90 лет соответственно.

После внедрения Hib-вакцины в **Новой Зеландии** количество госпитализаций по поводу Hib-менингита и эпиглоттита у детей в возрастной группе до 15 лет резко сократилось [53]. С 1993 г. по 1995 г. заболеваемость менингитом снизилась на 82% – с 8,63 на 100 тыс. населения (1993 г.) до 1,58 на 100 тыс. (1995 г.). Случаи эпиглоттита снизились аналогичным образом на 87% – с 3,67 на 100 тыс. (1993 г.) до 0,48 на 100 тыс. (1995 г.). С 1991 г. по 2014 г. уровень инвазивных Hib-инфекций упал до 0,12 на 100 тыс. детей младше 15 лет. В 2019 г. было зарегистрировано только два случая заражения Hib, которые были подтверждены лабораторно. Аналогичная тенденция наблюдалась и в частоте госпитализаций по поводу бактериемии, вызванной Hib. Случаи госпитализации детей коренных народов маори и не маори по поводу Hib-инфекции были сопоставимы.

В **Японии** вакцина против Hib была внедрена на добровольной основе в 2008 г. а затем в 2013 г. была включена в Национальный календарь прививок. Активный надзор за лабораторно подтвержденной инвазивной *H. influenzae* проводился с 2008 г. по 2017 г. в 10 префектурах Японии (приблизительно 23% от общей численности населения Японии) [54]. За 10 лет исследования выявлено 566 случаев инвазивной инфекции *H. influenzae*, в том числе 336 случаев менингита. В сравнении с 2008 – 2012 гг. в 2013 – 2017 гг. инвазивные инфекции *H. influenzae* среди детей в возрасте до 5 лет снизились на 93%. Ежегодная заболеваемость инвазивными формами *H. influenzae*, у детей в возрасте до 5 лет снизилось с 12,5 на 100 тыс. в 2012 г. до 0,9 на 100 тыс. – в 2017 г. Однако с 2014 г., в период после введения вакцинации против Hib, инвазивные инфекции NTHi и Hif начали выявляться у детей в возрасте старше 5 лет. NTHi в настоящее время является основной причиной инвазивных заболеваний *H. influenzae* в Японии [55].

Европейский регион

Все страны Европейского региона ВОЗ включили вакцину против Hib в свои национальные календари прививок. В 2023 г. средний охват тремя прививками против Hib в Европейском регионе ВОЗ составил 94% [12]. Наибольший охват вакцинацией в странах Европейского региона в последние три года среди детей в возрасте до 1 года составил в Греции – 99,0%, в Венгрии – 99,0%, в Люксембурге – 99,0% [14].

По оценкам исследователей, частота всех инвазивных инфекций, вызванных Hib в 2000 г. на фоне введения вакцинации составляла 304 на 100 тыс. детей в возрасте младше 5 лет [13]. К 2015 г. благодаря иммунизации заболеваемость снизилась до 41 на 100 тыс. детей в этой возрастной группе [10].

В довакцинальный период средняя годовая заболеваемость менингитом, вызванным Hib, в западной Европе составляла 23 на 100 тыс. среди детей в возрасте до 5 лет. К 2005 г. все страны ЕС и ЕЭЗ внедрили вакцинацию против Hib. В 2018 г. общая заболеваемость всеми инвазивными инфекциями *H. influenzae* в этом регионе снизилась до 0,8 на 100 тыс. населения, при этом наибольшая заболеваемость приходилась на младенцев (4,0 на 100 тыс. д.д.в.) и взрослых старше 65 лет (2,4 на 100 тыс. д.д.в.) [56]. На долю NTHi пришлось 78% инфекций в целом. Наиболее распространенным серотипом был Hif.

В Великобритании в 1992 г. была внедрена конъюгированная вакцина против Hib с 2-, 3- и 4-месячным графиком вакцинации и без ревакцинации на втором году жизни [57]. Одновременно Hib-вакцина была назначена всем детям в возрасте младше 4 лет. На фоне вакцинации началось заметное снижение заболеваемости инвазивной Hib-инфекцией среди детей в возрасте до 5 лет – с 23,8 на 100 тыс. д.д.в. (1991–1992 гг.) до 1,8 на 100 тыс. д.д.в. (1993–1994 гг.) и 0,63 на 100 тыс. д.д.в. (1999 г.). Однако после 1999 г. случаи инвазивной Hib-инфекции среди детей увеличились: в 2002 г. было зафиксировано 134 случая среди детей в возрасте до 5 лет по сравнению с 22 случаями в 1998 г., в 2002 г. заболеваемость составила 4,60 на 100 тыс. д.д.в. [57]. Контроль рецидива заболеваемости Hib был достигнут путем введения однократной дозы вакцины против Hib всем детям в возрасте от 6 месяцев до 4 лет в 2003 г. В 2004 г. была добавлена ревакцинация в 12 месяцев. Это привело к быстрому снижению заболеваемости Hib-инфекцией (с 4,60 на 100 тыс. – в 2002 г. до 1,1 на 100 тыс. в – 2004 г. у детей в возрасте <5 лет) [58]. В 2007 г. была проведена вторая кампания по ревакцинации детей дошкольного возраста, возраст которых был слишком велик для ревакцинации в 12 месяцев, но слишком мал для кампании 2003 г. Эти мероприятия привели к дальнейшему снижению заболеваемости Hib: с 2007 г. по 2010 г. в Великобритании было зарегистрировано всего шесть случаев [57]. При введении бустерной дозы вакцины на втором году жизни титры сывороточных антител против PRP поддерживаются выше защитного порога у детей в возрасте моложе 5 лет.

Данные по распределению серотипов в 2017–2018 гг. в Англии [6] показали, что 76,7% всех инвазивных инфекций *H. influenzae* были вызваны NTHi, а Hif был наиболее распространенным капсулированным серотипом (8,3%). Другие капсулированные серотипы вызывали 2,7% (Hie), 1,2% (Hib) и 0,8% (Hia) инвазивных инфекций.

При детальном анализе 4044 случаев инвазивных инфекций *H. influenzae* в Германии с 2001 г. по 2016 г. NTHi вызвал 1545/1902 (81%) инфекций

[59]. Среди капсулированных штаммов 69% были Hif и 17% – Hib. Более того, после введения вакцинации против Hib значительно возросли инфекции, вызванные NTHi и Hif, в возрастных группах моложе 5 лет и 60 лет и старше, а также резистентность NTHi к ампициллину. Данные за 2017–2018 гг. показали, что 84,5% инвазивных инфекций были вызваны NTHi. Hif был наиболее распространенным капсулированным серотипом (9,8%), за ним следовали Hif и Hie (по 2,4%) и Hia (0,5%) [6].

С 2016 г. по 2018 г. в Финляндии был зарегистрирован 231 случай инвазивной инфекции *H. influenzae* [6] с годовой заболеваемостью от 1,3 до 1,6 на 100 тыс. населения. Большинство случаев было вызвано NTHi (79,2%), за ним следовали Hif (12,6%), Hib (3,5%) и Hie (3,0%). Все Hie-инфекции, 86% Hib-инфекций и 63% Hib-инфекций наблюдались среди взрослых в возрасте от 27 до 79 лет.

В Италии заболеваемость инвазивным формами *H. influenzae* в 2017–2018 гг. составляла 0,28 на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость среди детей в возрасте моложе 5 лет составляла 0,77 на 100 тыс. [6]. Большинство случаев было связано с NTHi (76,1%), при этом 11,5% и 4,6% были вызваны Hib и Hif соответственно.

В Португалии охарактеризовано 260 изолятов *H. influenzae*, полученных от пациентов с инвазивными заболеваниями (2011–2018 г.) [60]: NTHi – 206 (79,2%); Hib – 35 (13,5%); Hif – 8 (3,1%); Hia – 7 (2,7%); и Hie – 4 (1,5%). Штаммы NTHi были выделены в основном от взрослых (161/260 [78,2%]), чаще у лиц в возрасте 65 лет и старше (103/161 – 64,0%), тогда как у 56,3% детей инфекция была вызвана штаммом NTHi *H. influenzae*. Большинство капсулированных штаммов, вызывающих инфекцию, были выявлены среди детей дошкольного возраста (35/54 (64,8%)): 25 Hib, 7 Hia, 2 Hif и 1 Hie. Шесть случаев Hib-инфекции были зарегистрированы у младенцев, не достигших возраста вакцинации; 15 случаев – среди детей в возрасте от 10 месяцев до 5 лет и 4 случая – в возрастной группе 6–16 лет. Семь случаев инфекции, вызванной Hia, произошли в 2016 г. среди детей в возрасте младше 2 лет.

По данным CDC, в период с 2018 по 2022, несмотря на ограничительные мероприятия, связанные с профилактикой COVID-19, в этой стране ежегодно регистрировалось от 35 до 50 случаев инвазивных форм гемофильной инфекции [14].

Во Франции, стране с высоким охватом вакцинацией против Hib (от 95% до 98% за последнее десятилетие), количество инвазивных случаев Hib в 2018 г. почти удвоилось, по сравнению с предыдущими годами [6]. Большинство случаев наблюдалось среди детей в возрасте младше 5 лет, было зарегистрировано как минимум 10 инвазивных случаев у привитых. После изменения кратности иммунизации против Hib с 3+1 на 2+1 в 2013 г., средние титры анти-PRP IgG снизились и достигали максимума

в возрасте от 6 до 11 месяцев, а не в возрасте 2 лет, как это обычно бывает при кратности вакцинации 3+1. Титры антител также снижались до значений <1 мкг/мл в гораздо более молодом возрасте (от 4 до 5 лет).

Восточная Европа и Средняя Азия. Данные о заболеваемости инвазивной Hib-инфекцией в Восточной Европе и Средней Азии ограничены. Существующие данные указывают, что еще до введения вакцинации против Hib заболеваемость была низкой. Например, заболеваемость Hib-менингитом среди детей в возрасте <5 лет в **Болгарии** с 1997 г. по 1999 г. составила 6,1 на 100 тыс. [61]. Одним из факторов, способствующих низким показателям заболеваемости, является высокая доля случаев гнойного менингита с отрицательными результатами посева, что, возможно, отражает эффект предшествующей антимикробной терапии или ограниченные лабораторные возможности. Один из подходов к оценке заболеваемости Hib-менингитом, предлагаемый ВОЗ, заключается в том, чтобы распределять случаи с отрицательными посевами на бактериальные патогены в тех же пропорциях, что и микробиологически подтвержденные случаи. Используя этот подход, заболеваемость менингитом, вызванным Hib, до внедрения коньюгированной вакцины в **Белоруссии и Узбекистане** была оценена, как 10,8 на 100 тыс. и 18,7 на 100 тыс. населения соответственно [62].

Российская Федерация

В Российской Федерации гемофильтральная инфекция была предметом пристального изучения исследователей, которые занимаются проблематикой бактериальных менингитов. *H. influenzae* является одним из основных возбудителей этого заболевания в России, занимая третье место после *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*, и второе среди детей до 5 лет, уступая только менингококку [63].

Много лет в Референс-центре по мониторингу за бактериальными менингитами на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора изучалась структура заболевших и велся мониторинг циркулирующих штаммов *H. influenzae*. Исследователи отмечали, что в связи с низким уровнем диагностики и, как следствие, регистрации гемофильтральной инфекции данные статистического учета до 2010 г. не отражали истинной заболеваемости. По расчетным данным, число случаев Hib-менингита в целом по России в год тогда составляло не менее 300 и не превышало 1200. Вероятно также, что имело место не менее 200 случаев заболевания другими инвазивными формами Hib-инфекции (эпиглотитом, сепсисом и т.п.). Расчеты заболеваемости Hib-пневмонией, по оценке, были не менее 150 на 100 тыс. детей моложе 5 лет в год или около 10 тыс. случаев в целом. При летальности Hib-менингита в 5% и Hib-пневмонии в 0,5% такая заболеваемость должна приводить не менее чем к 80 летальным исходам от Hib-инфекции в год [64]. По данным

исследования, проведенного в Москве в октябре 1999 г. – сентябре 2001 г., ежегодная заболеваемость Hib-менингитом составляла 5,7 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [65].

С 2011 г. в Российской Федерации введена вакцинация против Hib по эпидемическим показаниям детям в группах риска: с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильтральной инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающими иммуносупрессивную терапию; рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; с ВИЧ-инфекцией; детям, находящимся в домах ребенка. С 20 декабря 2021 г. обязательная вакцинация против Hib включена в Национальный календарь профилактических прививок для всех детей в возрасте до одного года и включает иммунизацию в 3 месяца, 4,5 месяцев, 6 месяцев и обязательную ревакцинацию в возрасте 18 месяцев [66]. Своевременность вакцинации и ревакцинации против Hib в 2022 г. составила 88,48% среди детей в возрасте 12 месяцев и 65,97% среди детей в возрасте 24 месяца, в 2023 г. – 94,62% и 86,0% соответственно.

По официальным статистическим данным, заболеваемость гемофильтральной инфекцией в возрастной группе 0–6 лет была больше общего показателя заболеваемости и колебалась в пределах 0,6 (2020 г.) – 2,9 (2023 г.) на 100 тыс. д.д.в. [67].

Заболеваемость менингитом, вызванным *H. influenzae*, с 2010 по 2020 гг., колебалась от 0,07 до 0,1 на 100 тыс. населения, значительно снизившись в 2020 г. (до 0,03 на 100 тыс. нас.) [63].

Наиболее вероятно, на снижение заболеваемости в 2020 – 2022 гг. повлияли ограничительные мероприятия, вводимые с целью снижения заболеваемости COVID-19. Аналогичное снижение заболеваемости *H. influenzae* после начала пандемии COVID-19 наблюдалось и во многих других странах [65]. После отмены в 2022 г. ограничительных мер заболеваемость *H. influenzae* в РФ начала расти, достигнув 0,54 на 100 тыс. населения в 2023 г. Однако заболеваемость менингитом, вызванным *H. influenzae*, осталась в 2021 г. и 2022 г. на том же уровне, составив 0,04 на 100 тыс. населения [63].

Смертность от гемофильтральной инфекции среди детей в возрастной группе 0–17 лет с 2010 г. по 2023 гг. колебалась в пределах 0,01–0,05 на 100 тыс. д.д.в.. Среди взрослых старше 18 лет смертность колебалась в пределах 0,005–0,125 на 100 тыс. контингента [67]. Рассматривая отдельно менингит, вызванный *H. influenzae*, показатель летальности находился в значениях 2,3% (2010 г.) – 12,5% (2020 г.), увеличившись до 15,0% в 2021 г. [63]. Средний показатель летальности за двенадцатилетний период составил 8,7%. В группе детей до года была самая высокая летальность – 11,7%. Летальность в возрастной группе старше 65 лет оценивалась даже выше,

чем среди детей до года, однако авторы работы [63] утверждают, что результаты исследования не являются достоверным в связи с малым количеством наблюдений.

Данные Референс-центра по мониторингу за гнойными бактериальными менингитами показывают, что из 93 российских инвазивных штаммов *H. influenzae* подавляющее большинство принадлежит к Hib (89/93–96%) [69].

Обсуждение и заключение

Данные литературы позволяют увидеть основные тенденции в эпидемическом процессе *H. influenzae*, которые подчеркивают исследователи. Так, высокий уровень заболеваемости инвазивной Hib-инфекцией в настоящее время наблюдается в небольшом числе стран, где вакцинация против этой инфекции либо недоступна, либо была включена в программы вакцинации лишь недавно. Устойчиво низкая заболеваемость инвазивной Hib-инфекцией во всех странах, которые внедрили вакцинацию в национальные календари прививки, иллюстрирует успешность программ плановой иммунизации,

обеспечивающей эффективную защиту за счет формирования коллективного иммунитета. Однако продолжающееся выявление случаев инвазивной Hib-инфекции подчеркивает важность поддержания высокой степени охвата иммунизацией во всех странах, чтобы гарантировать нераспространение этого опасного патогена.

С появлением вакцины против Hib-инфекции высказывались опасения, что при массовой вакцинации произойдет вытеснение штамма «b» другими серотипами *H. influenzae*, способными привести к росту инвазивных форм заболевания. Действительно в настоящее время в ряде стран эти опасения подтвердились.

Таким образом, несмотря на высокую эффективность вакцинации против Hib-инфекции, *H. influenzae* требует постоянного мониторинга с обязательным серологическим типированием на территории Российской Федерации, особенно в условиях начатой программы вакцинации детского населения. Перспективным направлением также является организация мониторинга серотипов *H. influenzae* и изучение полученных изолятов с использованием молекулярно-генетических методов.

Литература

1. Pinkbook: *Haemophilus influenzae* (Hib). 2022. Доступно на: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.h23>.
2. Zarei, A., Almehdar, HA., Redwan, E.M. Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives. *J. Immunol. Res.* 2016, 7203587, doi:10.1155/2016/7203587.
3. Peltola, H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Poly-saccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 13, 302–317, doi:10.1128/CMR.13.2.302.
4. World Health Organization; others Immunological Basis for Immunization: *Haemophilus influenzae* type b Vaccines. 2007.
5. World Health Organization *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. *Relevé Epidemiol. Hebd.* 2013, 88, 413–426.
6. Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021. Vol. 34, № 3. P. e00028-21.
7. Dhillon S. DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexa): A Review of its Use as Primary and Booster Vaccination. *Drugs.* 2010 May 28;70(8):1021-58. DOI: 10.1128/CMR.00028-21.
8. Kalies, H.; Verstraeten, T.; Grote, V, et al; Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group Four and One-Half-Year Follow-up of the Effectiveness of Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis/*Haemophilus influenzae* Type b and Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis-Inactivated Poliovirus/*H. influenzae* Type b Combination Vaccines in Germany. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004, 23, 944–950, doi:10.1097/01.inf.0000141743.74443.73.
9. World Health Organization, others. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. *World Health Organization*, 2002.
10. Park JJ, Narayanan S, Tiefenbach J, et al. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by *Haemophilus influenzae* type b: A systematic review and meta-analysis. Доступно на: <https://jogh.org/2022/jogh-12-0407>.
11. Slack M P E, Cripps A W, Grimwood K, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin Microbiol Rev.* 2021 Jun 2;34(3):e00028-21. doi: 10.1128/CMR.000289.
12. WHO Global immunization coverage 2023. Доступно на: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-cover2>.
13. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimat. *Lancet Lond. Engl.* 2009. Vol. 374, № 9693. P. 903–911.
14. Surveillance report. *Haemophilus influenzae* disease. Annual Epidemiological Report for 2022.
15. Ulanova M. Global Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* type a Disease: Do We Need a New Vaccine? *Journal of Vaccines.* 2013. Vol. 2013, № 1. P. 941461.
16. Kalangi H, Ajit AA, Camins B, Yancovitz SR. *Haemophilus influenzae* serotype a meningitis in an elderly patient: A case report and literature review. *IDCases.* 2024. Vol. 38. P. e02094.
17. Wenger JD. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998. Vol. 17, № 9 Suppl. P. S132-136.
18. Coulehan JL, Michaels RH, Hallowell C, et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type B disease among Navajo India. *Public Health Rep. Wash. DC* 1974. 1984. Vol. 99, № 4. P. 404–409.
19. Bulkow LR, Wainwright RB, Letson GW, et al. Comparative immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Alaska Native infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993. Vol. 12, № 6. P. 484–492.
20. Soeters HM, Blain A, Pondo T, et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive *Haemophilus influenzae* Disease—United States, 2009–2015. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2018. Vol. 67, № 6. P. 881–889.
21. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, et al. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease—United States, 1989–2008. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011. Vol. 53, № 12. P. 1230–1236.
22. Ulanova M, Tsang RS, Goldfarb DM, et al. Prevalence of *Haemophilus influenzae* in the nasopharynx of children from regions with varying incidence of invasive *H. influenzae* serotype a disease: Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Int J Circumpolar Health.* 2024;83(1):2371111.
23. Garcia S, Lagos R, Muñoz A, et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine.* 2012. Vol. 30, № 2. P. 486–492.
24. Tohme RA, Francois J, Cavallaro KF, et al. Expansion of Vaccination Services and Strengthening Vaccine-Preventable Diseases Surveillance in Haiti, 2010–2016. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017. Vol. 97, № 4_Suppl. P. 28–36.
25. Tuyama M, Corrêa-Antônio J, Schlackman J, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in the vaccine era in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2017. Vol. 112, № 3. P. 196–202.
26. Rodriguez RS, Masaclena C, Conde-Glez CJ, et al. Serological protection induced by *Haemophilus influenzae* Type B conjugate vaccine in Mexican children: is a booster dose of the vaccine needed? *Clin. Vaccine Immunol. CVI.* 2010. Vol. 17, № 10. P. 1639–1641.
27. León ME, Kawabata A, Nagai M, et al. Epidemiologic study of *Haemophilus influenzae* causing invasive and non-invasive disease in Paraguay (1999–2017). *Enfermedades Infect. Microbiol. Clin. Engl. Ed.* 2021. Vol. 39, № 2. P. 59–64.

28. Tsang RSW, Ulanova M. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease: Emergence and global presence of serotype *a* strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine*. 2017. Vol. 35, № 33. P. 4270–4275.
29. Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM, et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type *b* (*Hib*) meningitis and emergence of serotype replacement with type *a* strains after introduction of *Hib* immunization in Brazil. *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 187, № 1. P. 109–116.
30. Zanella RC, Bokermann S, Galhardo M, et al. Trends in serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern of invasive *Haemophilus influenzae* isolates from Brazil, 2009–2021. *Int Microbiol.* 2025 Jan;28(1):157–163. doi: 10.1007/s10123-024-00535-5. Epub 2024 May 15. PMID: 38748296
31. Hausdorff WP, Hajjeh R, Al-Mazrou A, et al. The epidemiology of pneumococcal, meningococcal, and *Haemophilus* disease in the Middle East and North Africa (MENA) region—current status and need. *Vaccine*. 2007. Vol. 25, № 11. P. 1935–1944.
32. Youssef FG, El-Sakka H, Azab A, et al. Etiology, antimicrobial susceptibility profiles, and mortality associated with bacterial meningitis among children in Egypt. *Ann. Epidemiol.* 2004. Vol. 14, № 1. P. 44–48.
33. van Ettekoven CN, Liechti FD, Brouwer MC, et al. Global Case Fatality of Bacterial Meningitis During an 80-Year Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2024 Aug 1;7(8):e2424802. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.24802. PMID: 39093565; PMCID: PMC1297475.
34. Elsaied MF, Alsobou H, Bessiso MS, et al. Clinical presentation of acute bacterial meningitis in Qatar. *Neurosci. Riyadh Saudi Arab.* 2002. Vol. 7, № 4. P. 266–271.
35. Zaidi AK, Khan H, Sherali AR, et al. Burden of *Haemophilus influenzae* type *b* disease in Pakistani children. *East. Mediterr. Health J. Rev. Sante Mediterr. Orient.* 2010. Vol. 16, № 6. P. 590–594.
36. Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Al-Haggar H, et al. *Haemophilus type B meningitis* in Saudi children under 5 years old. *J. Trop. Pediatr.* 2004. Vol. 50, № 3. P. 131–136.
37. von Gottberg A, Cohen C, Whitelaw A, et al. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype *b* ten years after routine vaccination, South Africa, 2003–2009. *Vaccine*. 2012. Vol. 30, № 3. P. 565–571.
38. National Institute for Communicable Diseases. GERMS South Africa: annual surveillance review. 2018.
39. Mwenda JM, Soda E, Weldegebrsel G, et al. Pediatric Bacterial Meningitis Surveillance in the World Health Organization African Region Using the Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2011. *Clin. Infect. Dis.* Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2019. Vol. 69, Suppl 2. P. S49–S57.
40. Boni-Cisse C, Jarju S, Bancroft RE, et al. Etiology of Bacterial Meningitis Among Children <5 Years Old in Côte d'Ivoire: Findings of Hospital-based Surveillance Before and After Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction. *Clin. Infect. Dis.* Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2019. Vol. 69, № Suppl 2. P. S114–S120.
41. Ndiaye D, Diatta G, Bassene H, et al. Prevalence of Respiratory Pathogens in Nasopharyngeal Swabs of Febrile Patients with or without Respiratory Symptoms in the Niakhar Area of Rural Senegal. *Pathogens*. 2024;13(8):65.
42. Miller M.A. An assessment of the value of *Haemophilus influenzae* type *b* conjugate vaccine in As./ Pediatr. Infect. Dis. J. 1998. Vol. 17, № 9 Suppl. P. S152–159.
43. Invasive Bacterial Infections Surveillance (IBIS) Group of the International Clinical Epidemiology Network. Are *Haemophilus influenzae* infections a significant problem in India? A prospective study and review. *Clin. Infect. Dis.* Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2002. Vol. 34, № 7. P. 949–957.
44. Rekrs-Ngarm S, Treleaven SC, Chunsuttiwat S, et al. Prospective population-based incidence of *Haemophilus influenzae* type *b* meningitis in Thailand. *Vaccine*. 2004. Vol. 22, № 8. P. 975–983.
45. Ramachandran P, Fitzwater SP, Aneja S, et al. Prospective multi-centre sentinel surveillance for *Haemophilus influenzae* type *b* & other bacterial meningitis in Indian children. *Indian J Med Res.* 2013 Apr;137(4):712–20. PMID: 23703338; PMCID: PMC3724251.
46. Rajkumar P, Bharathy S, Girish Kumar CP, et al. Hospital-based sentinel surveillance for *Streptococcus pneumoniae* and other invasive bacterial diseases in India (HBSSPIBD): design and methodology. *BMJ Open.* 2020. Vol. 10, № 4. P. e034663.
47. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, et al. Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type *b* pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet Lond. Engl.* 2005. Vol. 365, № 9453. P. 43–52.
48. Baqui AH, El Arifeen S, Saha SK, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type *B* conjugate vaccine on prevention of pneumonia and meningitis in Bangladeshi children: a case-control study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007. Vol. 26, № 7. P. 565–571.
49. Krisna MA, Alimsardjono L, Salsabila K, et al. Whole-genome sequencing of non-typeable *Haemophilus influenzae* isolated from a tertiary care hospital in Surabaya, Indonesia [published correction appears in BMC. Infect Dis. 2024 Nov 21;24(1):1326].
50. Yang Y, Yang Y, Scherpier RW, et al. Coverage of *Haemophilus influenzae* Type *b* Conjugate Vaccine for Children in Mainland China: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019. Vol. 38, № 3. P. 248–252.
51. NNDSS Annual Report Writing Group, et al. Australia's notifiable disease status, 2010: annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. *Commun. Dis. Intell. Q.* Rep. 2012. Vol. 36, № 1. P. 1–69.
52. Maguire JE, Beard F, Méder K, et al. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: invasive *Haemophilus influenzae* type *b* disease, 2000–2017. *Commun. Dis. Intell. Q.* Rep. 2018. 2020. Vol. 44.
53. Walls T, Cho V, Martin N, et al. Vaccine Impact on Long-term Trends in Invasive Bacterial Disease in New Zealand Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018. Vol. 37, № 10. P. 1041–1047.
54. Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, et al. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type *b* vaccine in Japan. *Vaccine*. 2018. Vol. 36, № 38. P. 5678–5684.
55. Naito S, Takeuchi N, Ohkusu M, et al. Clinical and Bacteriologic Analysis of Nontypeable *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from Children with Invasive Diseases in Japan from 2008 to 2015. *J. Clin. Microbiol.* 2018. Vol. 56, № 7. P. e00141–18.
56. European Centre for Disease Prevention and Control. *Haemophilus influenzae* –Annual Epidemiological Report for 2018–2020. Доступно: на <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2018> (accessed: 20.05.2024).
57. Ladhan S.N. Two decades of experience with the *Haemophilus influenzae* serotype *b* conjugate vaccine in the United Kingdom. *Clin. Ther.* 2012. Vol. 34, № 2. P. 385–399.
58. Ladhan S.N., Ramsay M., Slack M.P.E. The impact of *Haemophilus influenzae* serotype *B* resurgence on the epidemiology of childhood invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011. Vol. 30, № 10. P. 893–895.
59. Takla A, Schönfeld V, Claus H, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections in Germany After the Introduction of Routine Childhood Immunization, 201–2016. *Open Forum Infect. Dis.* 2020. Vol. 7, № 10. P. ofaa444.
60. Heliodoro CIM, Bettencourt CR, Bajanca-Lavado MP. Molecular epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011–2018. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. 2020. Vol. 39, № 8. P. 1471–1480.
61. Koujouharova M, Gatcheva N, Setchanova L, et al. Epidemiology of meningitis due to *Haemophilus influenzae* type *b* in children in Bulgaria: a prospective, population-based surveillance study. *Bull. World Health Organ.* 2002. Vol. 80, № 9. P. 690–695.
62. Griffiths UK, Clark A, Shimanovich V, et al. Comparative economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type *b* vaccination in Belarus and Uzbekist. *Plos One*. 2011. Vol. 6, № 6. P. e21472.
63. Королева М. А., Грицай М. И., Чурилова Н. С. и др. Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22 (4):67–74.
64. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* туне *b*. Методические рекомендации. МР 3.3.1.0001-10 (утв. Роспотребнадзором 31.03.2010).
65. Platonov AE, Griffiths UK, Voeykov MV, et al. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type *b* vaccination in Moscow, Russian Federative. *Vaccine*, 2006. Vol. 24, № 13.
66. Приказ Минздрава РФ от 06.12.2021 N 1122H – Редакция от 06.12.2021 – Контур. Доступно на <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331>.
67. 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. ISBN 978-5-7508-2132-7.
68. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit. Health.* 2021. Vol. 3, № 6. P. e360–e370.
69. Грицай М. И., Королева И. С., Королева М. А. Гемофильный менингит – современные аспекты эпидемиологии и профилактики: описательный обзор. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;22(6):162–174.
70. Ladhan S.N, Collins S, Vickers A, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* serotype *e* and *f* disease, England and Wales. *Emerg. Infect. Dis.* 2012. Vol. 18, № 5. P. 725–732.
71. Van Eldere J, Slack MP, Ladhan S, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect. Dis.* 2014. Vol. 14, № 12. P. 1281–1292.
72. Collins S, Vickers A, Ladhan S.N, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Childhood Invasive Nontypeable *Haemophilus influenzae* Disease in England and Wales. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016. Vol. 35, № 3. P. e76–84.
73. Овенко Н. Я., Анстремова Н. Е. Антигены поверхностных структур *Haemophilus influenzae* как перспективные кандидат-вакцины. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017.2017, № 4, С. 82–90.

References

1. Pinkbook: *Haemophilus influenzae* (Hib). CDC. 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>.
2. Zarei, A.E., Almehdar, H.A., Redwan, E.M. Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives. *J. Immunol. Res.* 2016, 7203587, doi:10.1155/2016/7203587.

3. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Poly-saccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13, 302–317, doi:10.1128/CMR.13.2.302.
4. World Health Organization; others Immunological Basis for Immunization: *Haemophilus influenzae* type b Vaccines. 2007.
5. World Health Organization *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. *Relevé Epidemiol. Hebd.* 2013; 88, 413–426.
6. Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021. Vol. 34, № 3. P. e00028-21.
7. Dhillon S. DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexa): A Review of its Use as Primary and Booster Vaccination. *Drugs.* 2010 May 28;70(8):1021-58. DOI: 10.1128/CMR.00028-21.
8. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, et al. Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group Four and One-Half-Year Follow-up of the Effectiveness of Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis/*Haemophilus influenzae* Type b and Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis-Inactivated Poliovirus/H. *Influenzae* Type b Combination Vaccines in Germany. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23, 944–950, doi:10.1097/01.inf.0000141743.74443.73.
9. World Health Organization, others. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. World Health Organization, 2002.
10. Park JJ, Narayanan S, Tiefenbach J, et al. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by *Haemophilus influenzae* type b: A systematic review and meta-analysis Available at: <https://jogh.org/2022/jogh-12-04014>
11. Slack M P E, Cripps A W, Grimwood K, et al.. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin Microbiol Rev.* 2021 Jun 2;34(3):e00028-21. doi: 10.1128/CMR.00028-21
12. WHO Global immunization coverage 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
13. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet Lond. Engl.* 2009. Vol. 374, № 9693. P. 903–911.
14. Surveillance report: *Haemophilus influenzae* disease. Annual Epidemiological Report for 2022
15. Ulanova M. Global Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* type a Disease: Do We Need a New Vaccine? *Journal of Vaccines.* 2013. Vol. 2013, № 1. P. 941461.
16. Kalangi H, Ajit AA, Camins B, Yancovitz SR. *Haemophilus influenzae* serotype a meningitis in an elderly patient: A case report and literature review. *IDCases.* 2024. Vol. 38. P.e02094.
17. Wenger J.D. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998. Vol. 17, № 9 Suppl. P.S132-136.
18. Coulehan JL, Michaels RH, Hallowell C, et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type B disease among Navajo Indians. *Public Health Rep. Wash. DC* 1974. 1984. Vol. 99, № 4. P. 404–409.
19. Bulkow LR, Wainwright RB, Letson GW, et al. Comparative immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Alaska Native infants .*Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993. Vol. 12, № 6. P. 484–492.
20. Soeters HM, Blain A, Pondo T, et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive *Haemophilus influenzae* Disease—United States, 2009–2015. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2018. Vol. 67, № 6. P. 881–889.
21. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, et al. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease--United States, 1989–2008. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011. Vol. 53, № 12. P. 1230–1236.
22. Ulanova M, Tsang RS, Goldfarb DM, et al. Prevalence of *Haemophilus influenzae* in the nasopharynx of children from regions with varying incidence of invasive H. *Influenzae* serotype a disease: Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Int J Circumpolar Health.* 2024;83(1):2371111.
23. Garcia S, Lagos R, Muñoz A, et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine.* 2012. Vol. 30, № 2. P. 486–492.
24. Tohme RA, Francois J, Cavallaro KF, et al. Expansion of Vaccination Services and Strengthening Vaccine-Preventable Diseases Surveillance in Haiti, 2010–2016. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017. Vol. 97, № 4_Suppl. P. 28–36.
25. Tuyama M, Corréa-Antônio J, Schlackman J, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in the vaccine era in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2017. Vol. 112, № 3. P. 196–202.
26. Rodriguez RS, Mascarenas C, Conde-Glez CJ, et al. Serological protection induced by *Haemophilus influenzae* Type B conjugate vaccine in Mexican children: is a booster dose of the vaccine needed? *Clin. Vaccine Immunol. CVI.* 2010. Vol. 17, № 10. P. 1639–1641.
27. León ME, Kawabata A, Nagai M, et al. Epidemiologic study of *Haemophilus influenzae* causing invasive and non-invasive disease in Paraguay (1999–2017). *Enfermedades Infec. Microbiol. Clin. Engl. Ed.* 2021. Vol. 39, № 2. P. 59–64.
28. Tsang RSW, Ulanova M. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine.* 2017. Vol. 35, № 33. P. 4270–4275.
29. Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM, et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil. *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 187, № 1. P. 109–116.
30. Zanella RC, Bokermann S, Galhardo M, et al. Trends in serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern of invasive *Haemophilus influenzae* isolates from Brazil, 2009–2021. *Int Microbiol.* 2025 Jan;28(1):157–163. doi: 10.1007/s10123-024-00535-5. Epub 2024 May 15. PMID: 38748296
31. Hausdorff WP, Hajjeh R, Al-Mazrou A, et al. The epidemiology of pneumococcal, meningococcal, and *Haemophilus* disease in the Middle East and North Africa (MENA) region—current status and needs. *Vaccine.* 2007. Vol. 25, № 11. P. 1935–1944.
32. Youssef FG, El-Sakka H, Azab A, et al. Etiology, antimicrobial susceptibility profiles, and mortality associated with bacterial meningitis among children in Egypt. *Ann. Epidemiol.* 2004. Vol. 14, № 1. P. 44–48.
33. van Ettekoven CN, Liechti FD, Brouwer MC, et al. Global Case Fatality of Bacterial Meningitis During an 80-Year Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2024 Aug 1;7(8):e2424802. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.24802. PMID: 39093565; PMCID: PMC11297475.
34. Elsaied MF, Alsoub H, Bessiso MS, et al. Clinical presentation of acute bacterial meningitis in Qatar. *Neurosci. Riyadh Saudi Arab.* 2002. Vol. 7, № 4. P. 266–271.
35. Zaidi AK, Khan H, Sherali AR, et al. Burden of *Haemophilus influenzae* type b disease in Pakistani children. *East. Mediterr. Health J. Rev. Sante Mediterr. Orient.* 2010. Vol. 16, № 6. P. 590–594.
36. Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Al-Haggar SH, et al. *Haemophilus* type B meningitis in Saudi children under 5 years old. *J. Trop. Pediatr.* 2004. Vol. 50, № 3. P. 131–136.
37. von Gottberg A, Cohen C, Whitelaw A, et al. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype b ten years after routine vaccination, South Africa, 2003–2009. *Vaccine.* 2012. Vol. 30, № 3. P. 565–571.
38. National Institute for Communicable Diseases. GERMS South Africa: annual surveillance review. 2018.
39. Mwenda JM, Soda E, Wedegeblieb G, et al. Pediatric Bacterial Meningitis Surveillance in the World Health Organization African Region Using the Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2011–2016. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2019. Vol. 69, № Suppl 2. P. S49–S57.
40. Boni-Cisse C, Jarju S, Bancroft RE, et al. Etiology of Bacterial Meningitis Among Children <5 Years Old in Côte d'Ivoire: Findings of Hospital-based Surveillance Before and After Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2019. Vol. 69, № Suppl 2. P. S114–S120.
41. Ndiaye D, Diatta G, Bassene H, et al. Prevalence of Respiratory Pathogens in Nasopharyngeal Swabs of Febrile Patients with or without Respiratory Symptoms in the Niakhar Area of Rural Senegal. *Pathogens.* 2024;13(8):655.
42. Miller M.A. An assessment of the value of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Asia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998. Vol. 17, № 9 Suppl. P. S152-159.
43. Invasive Bacterial Infections Surveillance (IBIS) Group of the International Clinical Epidemiology Network. Are *Haemophilus influenzae* infections a significant problem in India? A prospective study and review. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2002. Vol. 34, № 7. P. 949–957.
44. Rerks-Ngarm S, Treleaven SC, Chunsuttiwat S, et al. Prospective population-based incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Thailand. *Vaccine.* 2004. Vol. 22, № 8. P. 975–983.
45. Ramachandran P, Fitzwater SP, Aneja S, et al. Prospective multi-centre sentinel surveillance for *Haemophilus influenzae* type b & other bacterial meningitis in Indian children. *Indian J Med Res.* 2013 Apr;137(4):712–20. PMID: 23703338; PMCID: PMC3724251.
46. Rajkumar P, Bharathy S, Girish Kumar CP, et al. Hospital-based sentinel surveillance for *Streptococcus pneumoniae* and other invasive bacterial diseases in India (HBSSPIBD): design and methodology. *BMJ Open.* 2020. Vol. 10, № 4. P. e034663.
47. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, et al. Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet Lond. Engl.* 2005. Vol. 365, № 9453. P. 43–52.
48. Baqui AH, El Arifeen S, Saha SK, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine on prevention of pneumonia and meningitis in Bangladeshi children: a case-control study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007. Vol. 26, № 7. P. 565–571.
49. Krisna MA, Alimsardjono L, Salsabila K, et al. Whole-genome sequencing of non-typeable *Haemophilus influenzae* isolated from a tertiary care hospital in Surabaya, Indonesia [published correction appears in BMC Infect Dis. 2024 Nov 21;24(1):1326].
50. Yang Y, Yang Y, Scherpier RW, et al. Coverage of *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine for Children in Mainland China: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019. Vol. 38, № 3. P. 248–252.
51. NNDSS Annual Report Writing Group et al. Australia's notifiable disease status, 2010: annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. *Commun. Dis. Intell. Q. Rep.* 2012. Vol. 36, № 1. P. 1–69.
52. Maguire JE, Beard F, Méder K, et al. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: invasive *Haemophilus influenzae* type b disease, 2000–2017. *Commun. Dis. Intell.* 2018. 2020. Vol. 44.

53. Walls T, Cho V, Martin N, et al. Vaccine Impact on Long-term Trends in Invasive Bacterial Disease in New Zealand Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018. Vol. 37, № 10. P. 1041–1047.
54. Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, et al. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. *Vaccine*. 2018. Vol. 36, № 38. P. 5678–5684.
55. Naito S, Takeuchi N, Ohkusu M, et al. Clinical and Bacteriologic Analysis of Nontypeable *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from Children with Invasive Diseases in Japan from 2008 to 2015. *J. Clin. Microbiol.* 2018. Vol. 56, № 7. P. e00141-18.
56. European Centre for Disease Prevention and Control. *Haemophilus influenzae – Annual Epidemiological Report for 2018*. 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2018> (accessed: 20.05.2024).
57. Ladhani S.N. Two decades of experience with the *Haemophilus influenzae* serotype b conjugate vaccine in the United Kingdom. *Clin. Ther.* 2012. Vol. 34, № 2. P. 385–399.
58. Ladhani S.N., Ramsay M., Slack M.P.E. The impact of *Haemophilus influenzae* serotype B resurgence on the epidemiology of childhood invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011. Vol. 30, № 10. P. 893–895.
59. Takla A, Schönfeld V, Claus H, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections in Germany After the Introduction of Routine Childhood Immunization, 2001–2016. *Open Forum Infect. Dis.* 2020. Vol. 7, № 10. P. ofaa444.
60. Heliodoro CIM, Bettencourt CR, Bajanca-Lavado MP. Molecular epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011–2018. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2020. Vol. 39, № 8. P. 1471–1480.
61. Kojouharova M, Gatcheva N, Setchanova L, et al. Epidemiology of meningitis due to *Haemophilus influenzae* type b in children in Bulgaria: a prospective, population-based surveillance study. *Bull. World Health Organ.* 2002. Vol. 80, № 9. P. 690–695.
62. Griffiths UK, Clark A, Shimanovich V, et al. Comparative economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Belarus and Uzbekistan. *PLoS One*. 2011. Vol. 6, № 6. P. e21472.
63. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Churilova N.S., Koroleva I.S. Epidemiological Features of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation at the Present Stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(4):67–74 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-7464>.
64. Epidemiology and vaccine prevention of infection caused by *Haemophilus influenzae* type b. Methodological recommendations. MP 3.3.1.0001-10 (approved by Rospotrebnadzor on March 31, 2010) (In Russ.).
65. Platonov AE, Griffiths UK, Voeykova MV, et al. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Moscow, Russian Federation. *Vaccine*, 2006. Vol. 24, № 13.
66. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 6, 2021 N 1122N – Revision dated December 6, 2021 (In Russ.). Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331> (accessed: 23.05.2024).
67. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. – 364 c. ISBN 978-5-7508-2132-7 (In Russ.).
68. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit. Health.* 2021. Vol. 3, № 6. P. e360–e370.
69. Gritsay M.I., Koroleva I.S., Koroleva M.A. *Haemophilus meningitis – Current Aspects of Epidemiology and Prevention: a Descriptive Review. Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(6):162–174. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-162-174> (In Russ.).
70. Ladhani SN, Collins S, Vickers A, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* serotype e and f disease, England and Wales. *Emerg. Infect. Dis.* 2012. Vol. 18, № 5. P. 725–732.
71. Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect. Dis.* 2014. Vol. 14, № 12. P. 1281–1292.
72. Collins S, Vickers A, Ladhani SN, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Childhood Invasive Nontypeable *Haemophilus influenzae* Disease in England and Wales. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016. Vol. 35, № 3. P. e76–84.
73. Ovechko N.N., Yastrebova N.E. Antigens of surface structures of *Haemophilus influenzae* as perspective vaccine-candidates. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* 2017;62–90 (In Russ.).

06 авторах

- **Соня Олеговна Высоцанская** – м. н. с. лаборатории эпиднадзора за дифтерией и коклюшем, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора. +7 (495) 459-21-46, m.olochnik@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1180-0690>.
- **Светлана Юрьевна Комбарова** – д. б. н., директор ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора. +7 (495) 452-18-16, kombarova311@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3382-6178>.
- **Роман Владимирович Полибин** – к. м. н., заместитель директора Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (499) 248-17-88, polibin_r_v@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>.
- **Артем Александрович Басов** – к. м. н., руководитель лаборатории эпиднадзора за дифтерией и коклюшем, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора. +7 (495) 459-21-46, a.basov_pochta@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4167-3124>.

Поступила: 05.07.2024. Принята к печати: 10.12.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Sonya O. Vysochanskaya** – junior researcher at the laboratory of diphtheria and pertussis surveillance at the G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 459-21-46, m.olochnik@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1180-0690>.
- Svetlana Y. Kombarova – Dr. Sci. (Bio.), director of the G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 452-18-16, kombarova311@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3382-6178>.
- **Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Director of F. Erismann Institute of Public Health, associate professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University). +7 (499) 248-17-88, polibin_r_v@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>.
- **Artem A. Basov** – Cand. Sci. (Med.), Head of department of the laboratory of diphtheria and pertussis surveillance at the G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 459-21-46, a.basov_pochta@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4167-3124>.

Received: 05.07.2024. Accepted: 10.12.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



РЕЗОЛЮЦИЯ

всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты»

23–25 октября 2024 г.

Москва

В работе Конференции приняли участие 1105 человек, в том числе врачи различных специальностей, медицинские сестры, специалисты органов и учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, Росздравнадзора, научно-исследовательских институтов различных ведомств, высших учебных заведений и коммерческих структур, членов профессионального сообщества Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ).

Среди участников Конференции были представители субъектов РФ всех федеральных округов страны, а также специалисты из Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Республики Узбекистан.

Научная программа Конференции включала 263 доклада, были проведены пленарное и 24 секционных заседания, 4 симпозиума, школа НАСКИ, тематическая панельная сессия.

В рамках Конференции работали профильная комиссия Минздрава России по специальности «эпидемиология», учебно-методические комиссии по гигиене, микробиологии, эпидемиологии, проведено общее собрание членов Ассоциации «НАСКИ» и, подведены итоги конкурса молодых ученых по направлениям: «Профилактика инфекционных и неинфекционных болезней», «Оценка влияния факторов окружающей среды на здоровье человека».

Конференция носила мультидисциплинарный характер, что нашло отражение в тематике докладов. Ключевыми тематическими направлениями Конференции стали современные аспекты эпидемиологии, общественного здоровья, гигиены, микробиологии, передовой опыт внедрения новых технологий при организации мероприятий по профилактике актуальных инфекционных и неинфекционных заболеваний, инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

В ходе Конференции проведены секции и симпозиумы, посвященные актуальным проблемам профилактической медицины: профилактика ИСМП среди пациентов и персонала медицинской орга-

низации (МО); организация микробиологического мониторинга в МО; рост устойчивости возбудителей к препаратам этиотропной терапии и дезинфектантам; контроль биологических угроз и противодействие им; необходимость разработки новых отечественных вакцин и усовершенствования календаря иммунопрофилактики; влияние на здоровье человека неблагоприятных процессов, происходящих в среде обитания, включая техногенное загрязнение окружающей среды, глобальное потепление и изменение климата; увеличение психологического стресса; рост актуальности заболеваний неинфекционной природы.

Не остались без внимания участников Конференции вопросы совершенствования эпидемиологического надзора, в том числе внедрение новых способов и инструментов работы на основе искусственного интеллекта, ГИС-технологий, Big Data. Обсуждались нормативно-правовые и управлочные аспекты работы медицинских организаций, врачей и медицинских сестер.

Большое внимание было уделено вопросам профилактики профессиональной патологии, гигиены труда, техногенного загрязнения окружающей среды, организационным аспектам управления здоровья населения, профилактике и эпидемиологии неинфекционных заболеваний.

Для участников Конференции была организована выставка медицинского и лабораторного оборудования, средств защиты и гигиены, лекарственных препаратов и вакцин.

Заслушав и обсудив представленные доклады, Конференция постановляет:

- Содействовать реализации приоритетных направлений государственной политики в области обеспечения биологической безопасности.
- Поддержать разработку новых подходов к профилактике и совершенствованию системы эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи.
- Продолжить проведение эпидемиологического межрегионального многоцентрового исследования (ЭММИ) в медицинских организациях разных профилей на постоянной основе.

NASC Information

- Разработать цифровую платформу для сбора, анализа и хранения результатов исследований.
- Разработать критерии эффективности (полноты внедрения) реализации системы качества и безопасности оказания медицинской помощи в части эпидемиологической безопасности, в т.ч. включив в качестве одного из критериев вовлеченность регионов в проведение многоцентровых эпидемиологических исследований.
- Продолжить работу по изучению бактериофагов и микроорганизмов – продуцентов antimикробных соединений как перспективных антибактериальных средств для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.
- Акцентировать внимание эпидемиологов и организаторов здравоохранения на проблемах профилактики ИСМП в стоматологии. Инициировать разработку методических рекомендаций по обеспечению эпидемиологической безопасности в МО стоматологического профиля.
- Внедрять передовые практики организации эпидемиологического мониторинга ИСМП в стационарах разного профиля. Продолжить организационно-методическую работу по повышению эффективности дезинфекционных мероприятий в медицинских организациях.
- Поддержать разработку инновационных технологий и организационных решений к проведению дезинфекционных мероприятий и совершенствованию системы обращения с отходами разного класса в медицинских организациях.
- Содействовать изучению эпидемиологических особенностей инфекций, ассоциированных с микроорганизмами, формирующими биопленки и разработке экспресс-методов детекции и разрушения биопленок на критически важных объектах в медицинских организациях.
- Содействовать совершенствованию Национального календаря профилактических прививок и разработки региональных программ и календарей профилактических прививок, в т.ч. в части включения вакцин для профилактики менингококковой, ротавирусной инфекции, инфекции, вызванной папилломавирусом человека, ветряной оспы, возрастных ревакцинаций против коклюша, расширения контингентов для специфической профилактики пневмококковой инфекции.
- Разработать предложения по организации системы обмена информацией между МО и военными комисариатами для обеспечения максимального охвата призывающих вакцинацией против ветряной оспы, гриппа, пневмококковой и менингококковой инфекций.
- Обратиться в МЗ РФ с предложениями по внесению изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям с целью приведения показаний и групп, подлежащих вакцинации в соответствие с действующими нормативно-правовыми актами; созданию унифицированной электронной системы учета данных об иммунопрофилактике; активизированию модернизации учетных форм, содержащих данные об иммунопрофилактике населения; пересмотру критериев оценки своевременности проведения вакцинации с учетом Национального календаря профилактических прививок.
- Продолжить активную работу по формированию приверженности медицинских работников и населения иммунопрофилактике.
- Осуществить исследования напряженности иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям у медицинских работников.
- Содействовать проведению научных исследований в области обеспечения биологической безопасности населения, в том числе в условиях чрезвычайных ситуаций, оценки риска инфицирования при различных медицинских технологиях и условиях оказания медицинской помощи для разных специальностей и должностей медицинских работников.
- Подготовить обоснование и предложения в Министерство здравоохранения РФ о необходимости лицензирования медицинской деятельности по специальности «дезинфектология».
- Продолжить работу по разработке порядка оперативного реагирования медицинских организаций на угрозу эпидемического распространения опасных инфекционных заболеваний (особо опасных, новых и (или) известных (возвращающихся) инфекционных заболеваний), способных вызвать чрезвычайную ситуацию в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения.
- Разработать предложения по обеспечению профилактики кишечных инфекций среди населения, волонтеров, персонала специальных формирований при чрезвычайных ситуациях природного характера (наводнение, затопление) обеспечить региональные органы управления здравоохранением таблетированными формами бактериофагов.
- Содействовать укреплению межведомственного взаимодействия в целях контроля биологических рисков в рамках концепции «Единое здоровье»;
- Способствовать проведению научных исследований в области разработки методов экспресс-диагностики эмерджентных инфекционных заболеваний.
- Активизировать межведомственное взаимодействие научных и образовательных организаций в области оценки влияния изменений климата на биологические риски, связанные с появлением и распространением эмерджентных инфекций, включая реактивацию древних патогенов в зонах деградации многолетней мерзлоты.
- Ходатайствовать перед Министерством здравоохранения Российской Федерации о создании

- национального референс-центра мониторинга патогенов в «дикой природе».
- Содействовать проведению мониторинга актуальных патогенов в Арктике и Антарктике в рамках экспедиционных исследований;
 - Продолжить научные изыскания в области эпидемиологии актуальных инфекционных и неинфекционных заболеваний, в том числе среди медицинских работников, военнослужащих и призывников.
 - Продолжить научные исследования, направленные на сохранение и укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков.
 - Продолжить исследования значимости факторов риска инфекционных и неинфекционных профессиональных заболеваний. Способствовать внедрению современных технологий медицины труда, направленных на здоровьесбережение работников.
 - Активизировать санитарно-просветительскую деятельность среди детей, подростков и молодежи

по вопросам формирования приверженности здоровому образу жизни. Содействовать созданию современной и безопасной цифровой образовательной среды в образовательных организациях.

- Рекомендовать образовательным учреждениям, осуществляющим подготовку по специальности «Медико-профилактическое дело», использовать современные цифровые технологии при изучении медицинской статистики.
- Рекомендовать образовательным учреждениям внедрение современных образовательных технологий и их реализацию, начиная со 2 курса обучения, студенческих научно-исследовательских проектов (НИР, НИОКР).
- Продолжить проведение образовательных мероприятий НАСКИ по направлениям профилактики ИСМП и вакцинопрофилактики в субъектах РФ.
- Содействовать информационной деятельности НАСКИ по вопросам профилактики актуальной для населения страны патологии.



**Заведующий кафедрой эпидемиологии
Омского государственного
медицинского университета, доктор
медицинских наук, профессор
ВЛАДИМИР ЛЕОНИДОВИЧ СТАСЕНКО
в январе отметил 60-летний юбилей**

Владимир Леонидович – ученик и продолжатель дела основателя Омской научно-педагогической школы эпидемиологов профессора В. В. Далматова. Кандидатская диссертация «Эпидемиологическая характеристика внутрибольничных заболеваний органов дыхания у новорожденных» (1994) и докторская диссертация «Научные, методические и организационные основы профилактики внутрибольничных инфекций в стационарах для новорожденных детей (второй этап выхаживания)» (2005) были выполнены им по проблеме инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Ученое звание профессора по кафедре эпидемиологии присвоено в 2007 г.

Помимо профилактики ИСМП, круг научных интересов ученого – вопросы теории эпидемиологии, эпидемиология инфекционных и неинфекционных болезней, разработка информационно-аналитических систем для управления здоровьем населения, эпидемиологический надзор, эпидемиологический контроль.

Профессор В. Л. Стасенко читает лекции и проводит практические занятия по эпидемиологии, основам доказательной медицины на медико-профилактическом, лечебном, педиатрическом, стоматологическом факультетах.

Под руководством В. Л. Стасенко выполнены 12 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук (1) и кандидата медицинских наук (11). Среди учеников профессора есть заведующий кафедрой, руководители и сотрудники подразделений органов и учреждений Роспотребнадзора и здравоохранения Омской, Новосибирской, Томской областей, Красноярского края.

Владимир Леонидович участвовал в разработке важных документов – «Паспорт научной специальности 3.2.2. Эпидемиология» (Минобрнауки России, 2010 г., 2021 г.), Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ в 2011 г.).

Руководитель и соисполнитель трех федеральных грантов, государственного задания Минздрава России (2015–2017 гг.). В 2015 г. проект, выполненный под руководством профессора В.Л. Стасенко, был признан лучшим в рамках общероссийского мероприятия «Эстафета вузовской науки-2015» по научной платформе «Профилактическая среда». С 2017 г. является соисполнителем многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование (ЭССЕ-РФ2)», проводимого ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

В. Л. Стасенко – автор 275 научных трудов, монографии, 34 методических, учебных и учебно-методических пособий.

Профессор В. Л. Стасенко является председателем Совета (21.2.048.02) по защите кандидатских, докторских диссертаций по научным специальностям гигиена (3.2.1) и эпидемиология (3.2.2), главным внештатным эпидемиологом Минздрава Омской области, заместителем председателя учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного совета в области образования «Здравоохранение и медицинские науки», экспертом системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России, экспертом Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности, членом профильной комиссии по эпидемиологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России, Федерального учебно-методического объединения в системе высшего образования по укрупненным группам специальностей и направлений подготовки (32.00.00) «Науки о здоровье и профилактическая медицина», правления Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней («НАСКИ»), правления Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, редакционной коллегии журнала «Профилактическая и клиническая медицина» (г. Санкт-Петербург), журнала «Научный вестник Омского государственного медицинского университета».

Профессиональная деятельность В. Л. Стасенко отмечена знаком «Отличник здравоохранения РФ», медалью имени Н.А. Семашко, Благодарностью Министра здравоохранения РФ, Грамотой Губернатора Омской области, Благодарственными письмами Законодательного собрания Омской области, Администрации г. Омска, медалью имени академика В. И. Покровского, грамотами ректора ОмГМУ.

**Желаем Владимиру Леонидовичу здоровья, благополучия
и дальнейшей активной плодотворной научной и педагогической деятельности!**



Национальная ассоциация
специалистов по контролю инфекционных
и неинфекционных болезней

Всероссийская научно-практическая конференция

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ УГРОЗ

посвященная 105-летию со дня основания Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации



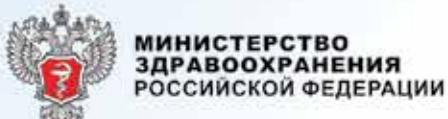
17-18 апреля 2025

г. Нижний Новгород

(смешанный формат

Место проведения: г. Нижний Новгород, Мариинс Парк Отель (ул. Советская, д.12)

Организаторы:



Конференция посвящена актуальным вопросам эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней, эпидемиологической безопасности в системе обеспечения качества и безопасности медицинской помощи.

Официальные мероприятия в рамках Конференции:

- Пленарные и секционные заседания, симпозиумы;
- Заседание профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Эпидемиология»;
- Общее собрание членов НАСКИ;
- Учебно-методическая комиссия (УМК) по эпидемиологии Координационного Совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки»
- Выставка медицинского и лабораторного оборудования, средств защиты, дезинфицирующих средств, лекарственных препаратов и вакцин.

В программе мероприятия запланированы учебные мероприятия, которые будут представлены для аккредитации в Координационном совете по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию с присвоением зачетных единиц (кредитов) по широкому кругу специальностей.

Участие в мероприятии бесплатное.

Для участия в конференции необходимо пройти предварительную регистрацию на официальном сайте мероприятия
<https://nasci.confreg.org> до 11 апреля 2025 г.

Заявки на участие в конференции с устным докладом и материалы докладов принимаются до 1 марта 2025 г. через регистрационную форму на сайте <https://nasci.confreg.org/>

