

2023

МАРТ–АПРЕЛЬ
MARCH–APRIL

Том 22, № 2

Vol. 22, No 2

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»)

Коронавирус ХВВ.1.5 как индикатор
длительного продолжения пандемии Covid-19.
Что дальше с вакцинацией?

12

Эпидемиологическая характеристика
клещевого энцефалита
в Свердловской области за 20-летний период

37

Генетические факторы естественной
элиминации вируса гепатита С

55

Особенности биогенеза везикул наружных
мембран микроорганизмов, их иммуногенная,
протективная и адьювантная способность

117

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., доцент (Москва, Россия)

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

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

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

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

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF: Vasilij 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.), Associate Professor (Moscow, Russia)

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

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

A. M. Saardak – editor-in-chief.

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



В НОМЕРЕ

Проблемные статьи

Стандарты эпидемиологического расследования очагов кори и краснухи О. В. Цвиркун, Н. Т. Тихонова, А. Г. Герасимова, Н. В. Тураева, Л. А. Баркинхоева, Н. И. Брико	4
Коронавирус ХВВ.1.5 как индикатор длительного продолжения пандемии Covid-19. Что дальше с вакцинацией? Е. П. Харченко	12

Оригинальные статьи

Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России Л. С. Карпова, А. Б. Комиссаров, К. А. Столяров, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова, М. Ю. Пелих, Д. А. Лиознов	23
Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Свердловской области за 20-летний период Н. М. Колясникова, Л. Г. Чистякова, А. В. Пономарева, А. Е. Платонов, В. В. Романенко, А. А. Ишмухаметов, В. Г. Акимкин	37
Характеристика эпидемического процесса болезни Лайма на территории Свердловской области за 20-летний период Н. М. Колясникова, Л. Г. Чистякова, А. В. Пономарева, А. Е. Платонов, В. В. Романенко, Т. А. Чеканова, А. В. Титков, А. А. Ишмухаметов, В. Г. Акимкин	47
Генетические факторы естественной элиминации вируса гепатита С Н. В. Власенко, Т. А. Лоскутова, К. О. Миронов, А. С. Есьман, Е. А. Дунаева, Т. А. Семененко, Д. В. Дубоделов, М. И. Корабельникова, Ж. Б. Понежева, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, А. В. Сауцк, Г. Г. Солопова, С. Н. Кузин, В. Г. Акимкин	55

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, осложнённой туберкулёзом И. Б. Лебедева, О. Д. Бородкина, Т. Е. Бондаренко, Е. Б. Брусина	66
Проявления эпидемического процесса туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией населения В. И. Сергеевнин, О. В. Тукачёва	79
О результатах вакцинации против COVID-19 сотрудников медицинской организации г. Чебоксары Н. С. Николаев, В. В. Назарова, Н. Н. Пчелова, Е. В. Преображенская, Т. С. Тарасова, Н. Ю. Добровольская	86

Особенности эпидемического процесса сальмонеллёзной инфекции в период пандемии COVID-19 А. В. Любимова, Н. В. Сатосова, Р. В. Кицбашвили	95
--	----

Анализ эффективности компромиссного подхода к решению проблемы отказа от противогриппозной вакцинации И. Д. Колесин, Е. М. Житкова	103
---	-----

Обзор

Инфекционная заболеваемость в закрытых учреждениях длительного ухода в «доковидный период» В. Г. Акимкин, Н. Г. Давидова, С. В. Углева, Ж. Б. Понежева, С. В. Шабалина	107
Особенности биогенеза везикул наружных мембран микроорганизмов, их иммуногенная, протективная и адьювантная способность Н. Д. Омельченко, И. А. Иванова, О. В. Дуванова, Е. В. Шипко, А. В. Филиппенко, А. А. Труфанова	117

Информация Роспотребнадзора

Роспотребнадзор: в РФ началась подчищающая иммунизация против кори и мероприятия по профилактике инфекций, передающихся клещами	11
Роспотребнадзор реализует мероприятия по поддержанию статуса РФ, как страны свободной от полиомиелита	16
В ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора прошел День открытых дверей	78
25 апреля – День борьбы с малярией	106

Информация ВОЗ

Всемирная неделя иммунизации, 24–30 апреля 2023 г.	102
---	-----

Юбилей

Владимиру Андриановичу Алёшкину – 75 лет	124
--	-----

Информация для авторов:

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

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

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Standards for the Epidemiological Investigation of Measles and Rubella Foci
OV Tsvirkun, NT Tikhonova, AG Gerasimova, NV Turaeva, LA Barkinkhoeva, NI Briko 4
- Coronavirus XBB.1.5 as an Indicator of the Long-Term Continuation of the Covid-19 pandemic. What Next for Vaccination?
EP Kharchenko.....12

Original Articles

- Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the of the Five Waves of Morbidity in Russia
LS Karpova, AB Komissarov, KA Stolyarov, NM Popovtseva, TP Stolyarova, MYu Pelikh, DA Lioznov23
- Epidemiological Characteristics of Tick-Borne Encephalitis in the Sverdlovsk District over a 20-Year Period
NM Kolyasnikova, LG Chistyakova, AV Ponomareva, AE Platonov, VV Romanenko, AA Ishmukhametov, VG Akimkin37
- Characteristics of the Epidemic Process of Lyme borreliosis in the Sverdlovsk District over a 20-year Period
NM Kolyasnikova, LG Chistyakova, AV Ponomareva, AE Platonov, VV Romanenko, TA Chekanova, AV Titkov, AA Ishmukhametov, VG Akimkin47

- Genetic Factors for the Natural Elimination of Hepatitis C Virus
NV Vlasenko, TA Loscutova, KO Mironov, AS Esman, EA Dunaeva, TA Semenenko, DV Dubodelov, MI Korabelnikova, ZB Ponezheva, VV Makashova, KG Omarova, AV Sacuk, GG Solopova, SN Kuzin, VG Akimkin55

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Clinical and Epidemiological Characteristics of COVID-19 in Persons Living with HIV Complicated by Tuberculosis
IB Lebedeva, OD Borodkina, TYe Bondarenko, YeB Brusina66
- Manifestations of the Epidemic Process of Tuberculosis among HIV-infected in Comparison with the General Population
VI Sergevnin, OV Tukacheva 79

- About the Results of Vaccination against COVID-19 for Employees of a Cheboksary Medical Organization
NS Nikolaev, VV Nazarova, NN Pchelova, EV Preobrazhenskaya, TS Tarasova, NYu Dobrovol'skayaa86

- Salmonellosis in the COVID-19 Pandemic Era
AV Lubimova, NV Satosova, RV Kitsbabashvili95

- Effectiveness Analysis of a Compromise Approach to Solving the Problem of Refusal of Influenza Vaccination
ID Kolesin, EM Zhitkova 103

Review

- Infectious Morbidity in Closed Long-Term Care Facilities in the «Pre-COVID Stage»
VG Akimkin, NG Davydova, SV Ugleva, ZhB Ponezheva, SV Shabalina 107

- Features of Biogenesis of Vesicles of External Membranes of Microorganisms, the Immunogenic, Protective and Adjuvant Ability
ND Omelchenko, IA Ivanova, OV Duvanova, EV Shipko, AV Filippenko, AA Trufanova 117

Information of Rospotrebnadzor

- Rospotrebnadzor: in the Russian Federation, Immunization against Measles and Measures to Prevent Tick-Borne Infections Began11
- Rospotrebnadzor Implements Measures to Maintain the Status of the Russian Federation, as a Polio-Free Country46
- Rospotrebnadzor Central Research Institute of Epidemiology held an Open Doors Day78
- April 25 – Malaria Day 106

Information of WHO

- World Immunization Week 2023 – 24 to 30 April..... 102

Anniversary

- Alyoshkin Vladimir –75 124

Information for Authors:

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

Стандарты эпидемиологического расследования очагов кори и краснухи

О. В. Цвиркун^{*1,2}, Н. Т. Тихонова¹, А. Г. Герасимова¹, Н. В. Тураева¹,
Л. А. Баркинхоева¹, Н. И. Брико³

¹ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского»
Роспотребнадзора, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

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

Резюме

Актуальность. Оказание лечебно-профилактической помощи регламентировано стандартами уже давно, но в эпидемиологии, как таковой, они отсутствуют, частично их роль выполняют методические рекомендации, указания и санитарные правила. Эпидемиологам необходим общий стандарт эпидемиологического расследования случаев заболевания. Использование стандартов позволило бы оптимизировать этот процесс, предотвратить ошибки и свести к минимуму время принятия решения. **Цель.** Предложить вариант стандарта эпидемиологического расследования очага кори/краснухи для оптимизации его обследования, предупреждения ошибок и максимального сокращения времени локализации и ликвидации очага. **Результаты.** Стандарт эпидемиологического расследования случаев кори и краснухи состоит из трёх самостоятельных разделов: обследование очага, лабораторные исследования биоматериалов пациента и обмен информационными потоками между медицинскими организациями и организациями санитарно-эпидемиологической службы. Основными информационными детерминантами эпидемиологического обследования вспышки кори/краснухи являются — человек, время, место, контакты; именно такая последовательность, предусмотрена при сборе и анализе идентификационной и эпидемиологической информации о пациенте. В разделе, касающемся лабораторных исследований, определяются: организация-исполнитель, тип клинического образца с учётом метода исследования, сроки взятия материала для исследования, объём, частота, время доставки материала в лабораторию и сроки получения результата. Эпидемиологическое расследование завершается оформлением документов: «Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания», «Акт расследования с установлением причинно-следственных связей», а также организацией контроля противоэпидемических мероприятий. Модель направления информационных потоков предусматривает порядок взаимодействия различных организаций: перемещение отчётов, клинических образцов, результатов исследований и «Карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания» и т.д. и, кроме того, регламентирование сроков выполнения мероприятий. Поскольку стандарт представляет собой единую, обязательную к исполнению схему действий, применение на практике стандарта эпидемиологического расследования кори и краснухи позволит собирать и обрабатывать информацию в едином формате по всей стране, что, безусловно, обусловит получение сопоставимых результатов.

Ключевые слова: стандарт эпидемиологического расследования, корь, краснуха, эпидемиологическое обследование, верификация, местный, импортный

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Цвиркун О. В., Тихонова Н. Т., Герасимова А. Г. и др. Стандарты эпидемиологического расследования очагов кори и краснухи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2): 4-11. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-4-11>

Standards for the Epidemiological Investigation of Measles and Rubella Foci

OV Tsvirkun^{*1,2}, NT Tikhonova¹, AG Gerasimova¹, NV Turaeva¹, LA Barkinkhoeva¹, NI Briko³

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

²RUDN University, Russia

³Sechenov University, Russia

* Для переписки: Цвиркун Ольга Валентиновна, д. м. н., руководитель эпидемиологического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российский университет дружбы народов, 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10. +7 (495) 452-18-09, o.tsvirkun@gabrigh.ru. ©Цвиркун О. В. и др.

** For correspondence: Tsvirkun Olga V., Dr. Sci. (Med.), Head of the Epidemiological Department G.N. Gabrichevsky; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, RUDN University, 10, Admiral Makarov Street, Moscow, 125212, Russia. +7 (495) 452-18-09, o.tsvirkun@gabrigh.ru. ©Tsvirkun OV, et al.

Abstract

In practical medicine, standards for the provision of therapeutic and preventive care have been used for a long time, but in epidemiology this concept has not yet been reflected in regulatory documents. Epidemiologists need a standard of epidemiological investigation of cases of measles and rubella infection, which must be eliminated. The use of specific terms, the interaction of specialists of various profiles, the emphasis on the classification of the case – «local», «imported from the territory of another state», «imported from another territory of Russia», the need to assess the degree of secondary spread of infection imposes its own characteristics on the epidemiological investigation of measles and rubella cases. The use of standards would optimize this process, prevent errors and minimize the time of localization and elimination of the outbreak.

The standard of epidemiological investigation of measles and rubella cases consists of three independent sections, such as examination of the focus, laboratory examination of patients and directions of information flows between medical organizations and organizations of the sanitary and epidemiological service. The main parameters of the epidemiological examination of a measles/rubella outbreak are — person, time, place, contacts; this is the sequence provided for when collecting and analyzing identification and epidemiological information about the patient. The laboratory research section determines the implementing organization, the type of clinical sample, taking into account the research method, the timing of taking the material for research, the volume, frequency, time of delivery of the material to the laboratory and the timing of obtaining the result. The epidemiological investigation ends with the execution of a number of documents, such as the «Map of the epidemiological examination of the focus of an infectious disease», «The Act of investigation with the establishment of cause-and-effect relationships», as well as the control of anti-epidemic measures. The model of the direction of information flows provides for the order of interaction of various organizations: the movement of reports, clinical samples, research results and «Maps of epidemiological examination of the focus of an infectious disease», etc., as well as regulated deadlines for the implementation of measures. Since the standard is a single, binding scheme of actions, the practical application of the standard of epidemiological investigation of measles and rubella will allow collecting and processing information in a single format throughout the country.

Keywords: epidemiological investigation standard, measles, rubella, epidemiological examination, verification, local, imported
No conflict of interest to declare.

For citation: Tsvirkun OV, Tikhonova NT, Gerasimova AG et al. Standards for the epidemiological investigation of measles and rubella foci. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2): 4-11 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-4-11>

Введение

Стандарт – это нормативный документ, разработанный для достижения оптимальной степени упорядоченности определённого вида деятельности. Стандарты широко используются во всех сферах человеческой деятельности – науке, технике, производстве, строительстве, образовании, здравоохранении, транспорте и т.д. В медицине стандартами, утверждёнными Минздравом России, регламентируется оказание лечебно-профилактической помощи населению. В эпидемиологии стандартизация как таковая пока не нашла отражения в нормативных документах, а между тем именно сегодня введение стандарта в деятельность санитарно-эпидемиологической службы существенно бы унифицировало её работу. Стандарты облегчили бы процесс подготовки новых кадров.

Объектом стандартизации в эпидемиологии, в соответствии со ст. 2 Федерального закона от 29.06.2015 № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации», могут быть процессы, терминология, исследования, включая отбор образцов, процедуры оценки соответствия и прочее.

Необходимость в стандартизации отчётливо проявляется на примере инфекций, подлежащих элиминации в соответствии со стратегией ВОЗ. Использование специфической терминологии и определений, акцент на классификацию случая – «местный», «импортированный», «завозной», необходимость оценки степени вторичного распространения (инфекции) случаев в очаге

накладывают свои особенности на эпидемиологическое расследование случаев кори и краснухи. В настоящее время 80–85% очагов кори и краснухи не имеют дальнейшего распространения инфекции, ограничиваясь регистрацией одного случая, что свидетельствует о высоком уровне популяционного иммунитета к этим инфекциям и характеризует эпидситуацию в целом как благополучную. Тем не менее, отсутствие единых подходов к расследованию очагов, выявлению эпидемиологической связи между заболевшими может приводить к ошибочной оценке эпидемической ситуации кори или краснухи.

Актуальность стандартизации эпидемиологического расследования очагов кори и краснухи, подчеркивается и предложенным ВОЗ Глобальным стратегическим планом на 2021–2030 гг., задача которого «достичь и поддерживать региональные цели элиминации кори и краснухи» [1,2]. И в России сегодня реализуется программа «Элиминация кори и краснухи; достижение спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации (2021–2025 гг.)», утверждённая 08.06.2021 руководителем Роспотребнадзора и 17.06.2021 – министром здравоохранения Российской Федерации. Программой предусмотрено достижение элиминации местных случаев кори и краснухи с обязательной их верификацией [3,4], что вполне реально при наличии в стране динамичной, постоянно совершенствующейся системы эпидемиологического надзора.

Эпидемиологическое расследование каждого случая заболевания корью или краснухой, а также случая с подозрением на эти инфекции базируется на данных индивидуального учёта больных на федеральном уровне и лабораторной верификации диагноза у каждого подозрительного на корь/краснуху заболевшего. Большое значение имеют своевременность и полнота расследования, грамотная окончательная классификация случая (местный/импортированный/завозной), использование результатов молекулярно-генетического типирования в оценке эпидситуации. Это позволяет значительно расширить и детализировать информационное обеспечение эпидемиологического надзора за корью и краснухой.

Цель статьи – предложить вариант стандарта эпидемиологического расследования очага кори/краснухи для оптимизации его обследования, предупреждения ошибок и максимального сокращения времени локализации и ликвидации очага.

Изменения, происходящие в проявлениях эпидемического процесса кори/краснухи, определяют необходимость поиска новых подходов управления качеством расследования очагов и получением сопоставимых результатов. Полагаем, что стандартизация процесса расследования будет способствовать достижению этих целей. Стандарт предполагает использование единых понятий и терминов [5]. Учитывая, что в нормативно-распорядительных документах нет единства в определении «расследование» и «обследование», мы будем исходить из определений, данных в толковом словаре С. И. Ожегова и Н. Ю. Шведовой [6], где слово «расследовать» трактуется, как подвергнуть всестороннему рассмотрению, изучению, а «обследовать» – производить осмотр, проверку чего-либо.

Расследование очага кори/краснухи включает в себя эпидемиологическое обследование очага, оперативный и ретроспективный анализ информации, оценку ситуации, постановку эпиддиагноза и принятие управленческого решения по организации противоэпидемических мероприятий и контроль их проведения.

В расследовании принимают участие специалисты разного профиля, что обеспечивает грамотную, своевременную и всестороннюю оценку ситуации и принятие управленческих решений и прогноза. Взаимодействие специалистов практического здравоохранения и службы санитарно-эпидемиологического надзора начинается с момента подачи экстренного извещения о заболевшем с диагнозом «корь?» или «краснуха?».

В задачи врача входят:

- своевременная клиническая диагностика кори или краснухи;
- подача экстренного извещения в организацию, осуществляющую санитарно-эпидемиологический надзор;
- сбор клинических образцов с 4 по 28 день сыпи для серологической диагностики и до 3-го дня сыпи – для молекулярно-генетического

типирования. Доставка клинических образцов для серологических исследований осуществляется в течение 24 часов с момента забора биоматериала в территориальные органы Роспотребнадзора/региональные центры по надзору за корью и краснухой, для молекулярно-генетических исследований в течение 72 часов – в Национальный научно-методический центр (ННМЦ) по надзору за корью и краснухой;

- проведение иммунизации без ограничения возраста не привитым против кори, не болевшим ранее, привитым однократно (старше 6 лет) из числа контактных лиц.

Поскольку стандарт – это единая, обязательная к исполнению схема действий, то применительно к стандартам эпидемиологического расследования кори и краснухи можно выделить три самостоятельных раздела:

- эпидемиологическое обследование очага;
- лабораторное обследование;
- направление потоков информации при расследовании очагов.

Эпидемиологическое обследование очага проводится в течение 24 часов после экстренного извещения из медицинской организации о случае подозрения на корь/краснуху территориальным органом, уполномоченным осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор по месту выявления больного (независимо от места его постоянного пребывания) в соответствии с п.24, главы II и п. 2742 главы XXXV, СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утверждённых постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 (зарегистрировано Минюстом России 15.02.2021). Цель этого мероприятия – выявление причин и условий возникновения очага, а также определение объёма профилактических и противоэпидемических мероприятий для предупреждения вторичного распространения инфекции и ликвидации очага.

Лабораторное исследование включает:

- серологическое исследование сыворотки крови больного (подозрительного на корь или краснуху) для верификации диагноза, молекулярно-генетическое исследование клинического материала от больного (подозрительного) корью или краснухой для генетической характеристики возбудителя (генотипа) и определения связи между очагами инфекции;
- последовательность сбора информации при расследовании очагов.

Основными информационными детерминантами эпидемиологического обследования очага кори/краснухи являются: человек (индивидуальная характеристика: пол, возраст, профессия, причастность к организованным коллективам), время, место, контакты; именно такая последовательность

предусматривается при сборе и анализе идентификационной и эпидемиологической информации о заболевшем: данные о рождении, дата появления сыпи как наиболее объективного показателя сроков инфицирования; место проживания (местный/приезжий); уточняются сведения о контактных лицах (установленных, возможных и вероятных) и месте возможного инфицирования (источник инфекции); изучаются документы, уточняющие прививочный анамнез больного и общавшихся с ним лиц. Один заболевший может спровоцировать формирование нескольких очагов: по месту жительства, работы, учёбы, поэтому важно чётко определить границы очага, в пределах которых необходимо проводить санитарно-противоэпидемические мероприятия. Все очаги принято рассматривать с точки зрения наличия или отсутствия вторичного распространения инфекции: с одним случаем кори или краснухи (т.е. без распространения) и с распространением.

В очагах различают первичный и вторичный случай заболевания. Первичным (индексным) случаем принято считать первый выявленный и зарегистрированный клинически и/или лабораторно подтверждённый случай кори или краснухи. Вторичным случаем – все случаи кори или краснухи, имеющие с индексным случаем прямую или опосредованную эпидемиологическую связь, лабораторно подтверждённую.

На основании собранных сведений определяются границы очага, причины его возникновения, вырабатывается рабочая гипотеза, определяется набор и объём адекватных профилактических и противоэпидемических мероприятий, принимается управленческое решение по организации обязательных мероприятий по локализации и ликвидации очага, сроков их проведения с последующим обязательным контролем исполнения. При анализе собранной информации пользуются методом текущего и ретроспективного анализа.

Отметим, что эпидемиологическое обследование учитывает особенности очагов врождённой краснушной инфекции (ВКИ)/синдрома врождённой краснухи (СВК) и особенности внутрибольничных очагов кори, число которых в последние годы увеличилось.

В результате эпидемиологического обследования осуществляется окончательная классификация случая: «местный», «завозной» с другой территории Российской Федерации, «импортированный» – завезённый с территории другого государства, «связанный с завозным/импортированным» случаем [7,8].

Вторым по значимости разделом эпидемиологического расследования очагов является лабораторное исследование, которое строится из исследования сыворотки крови предполагаемого больного: серологическое и молекулярно-генетическое исследования клинических образцов (смыв с носоглотки, моча). Этот раздел определяет организацию-исполнителя, вид клинического образца с учетом метода исследования, сроки

взятия материала для проведения исследования, объём, частоту, сроки доставки материала в лабораторию и получения результата. Диагноз «корь?» или «краснуха?» определяется методом иммуноферментного анализа (ИФА). Чрезвычайно важным является соблюдение сроков взятия клинического материала, от чего зависит получение достоверных результатов. Для исключения ложноотрицательных результатов на IgM оптимальный срок взятия сыворотки крови – не ранее 4–5-го дня с момента появления сыпи, для молекулярно-генетических исследований – 1–3-й день. Сбор биоматериала в более поздние сроки снижает шанс выделения вируса кори и краснухи и повышает риск получения отрицательного результата. Строгое соблюдение сроков исследований позволит рационально использовать финансовые и людские ресурсы и получить достоверные результаты.

Серологическая верификация случаев кори и краснухи предусматривает обязательное обследование каждого заболевшего корью/краснухой и рассмотрение каждого подозрительного случая. Стандартом определяются оптимальные, установленные сроки взятия крови при кори и краснухе. Подтверждением диагноза кори/краснухи является определение в сыворотке крови IgM антител к вирусам кори/краснухи, выявленных методом ИФА.

В сомнительных случаях предусмотрено исследование уровня IgG в парных сыворотках крови, отобранных с интервалом 10–14 дней. В отношении беременных женщин при обследовании с целью подтверждения диагноза «краснуха» осуществляют исследование не только на наличие IgM, но и на низкоavidные IgG к вирусу краснухи. Предусмотрено также обследование детей с врождённой краснушной инфекцией (ВКИ)/синдромом врождённой краснухи (СВК) в течение первого года жизни.

Молекулярно-генетическое исследование клинического материала от больного (вероятного больного) корью и краснухой является существенным дополнением к эпидемиологической характеристике очага. Подтверждая местный или импортированный случай инфицирования, можно делать вывод об элиминации кори или краснухи на территории. Основные требования к сбору образцов и интерпретация полученных результатов изложены в методических рекомендациях МР 3.1.2.0135-18 «Генетический мониторинг циркуляции вирусов кори и краснухи».

Значение молекулярно-генетического метода исследования при расследовании очагов кори и краснухи в последнее время существенно возросло, поскольку современный эпидемический процесс этих инфекций имеет стохастический характер: регистрируемые очаги инфекции несут элемент случайности и отличаются по интенсивности [9]. Результаты исследования позволяют не только установить взаимосвязь между регистрируемыми

случаями и ретроспективно внести коррективы в цепочку распространения инфекции, но и являются объективным доказательством отсутствия или возобновления циркуляции эндемичного штамма вируса кори.

Верификации подлежат не только местные случаи заболевания, но и все случаи, импортированные из-за рубежа или связанные с ними, все случаи, завозные из других субъектов РФ или связанные с ними, и все единичные случаи.

При анализе случаев, связанных цепочкой передачи инфекции от импортированного (случаи заболевания в результате контакта с больным, прибывшим с территории другого государства) или завозного случая (случаи заболевания в результате контакта с больным, прибывшим с территории другого субъекта РФ), их принято классифицировать по числу поколений воспроизводства. Ограниченные первым

поколением воспроизводства инфекции случаи классифицируются как «связанные с импортированным/завозным» (рис. 1).

Если распространение инфекции не ограничивается первым поколением воспроизводства инфекции, а продолжается, то говорят о втором и последующих поколениях (рис. 2).

Как показало молекулярно-генетическое типирование вируса в очагах кори и краснухи, возможны следующие варианты:

- выявление одного и того же генотипа и подтипа вируса у единичных больных корью/краснухой при условии, что цепочка передачи инфекции ограничена одним инкубационным периодом, что может свидетельствовать о едином источнике инфекции и позволяет объединить эти случаи в одну вспышку (цепочку);

Рисунок 1. Схема вторичного распространения кори на уровне первого поколения воспроизводства инфекции
Figure 1. Scheme of secondary spread of measles at the level of the first generation of reproduction of infection

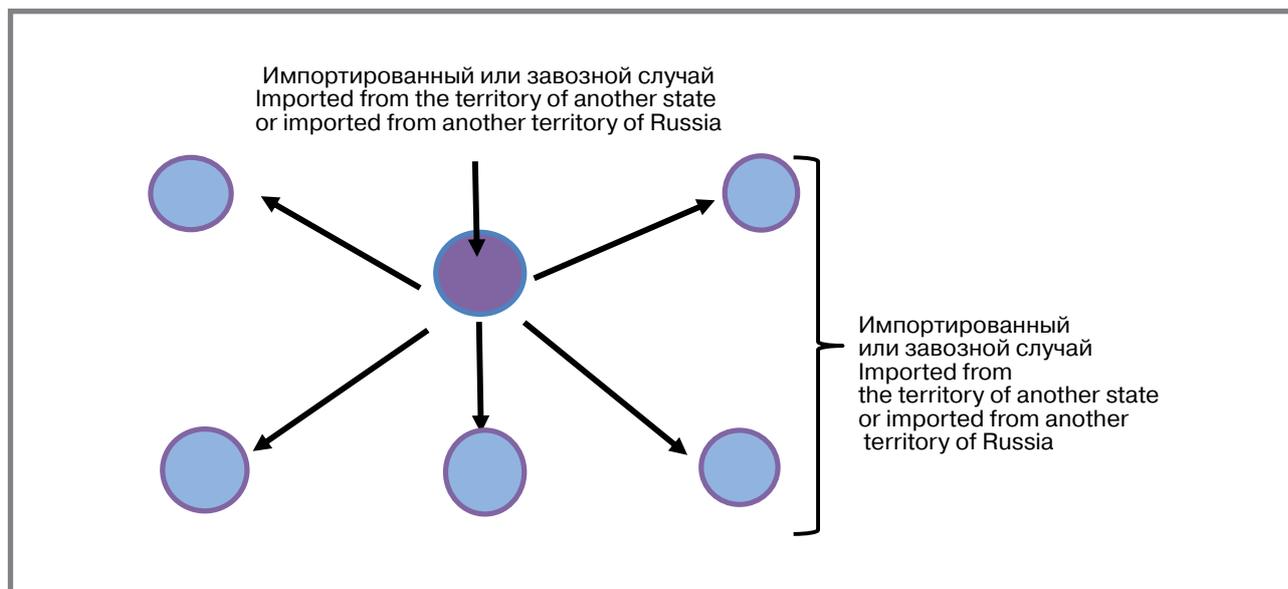


Рисунок 2. Схема вторичного распространения кори на уровне второго поколения воспроизводства инфекции
Figure 2. Scheme of secondary spread of measles at the level of the second generation of reproduction of infection

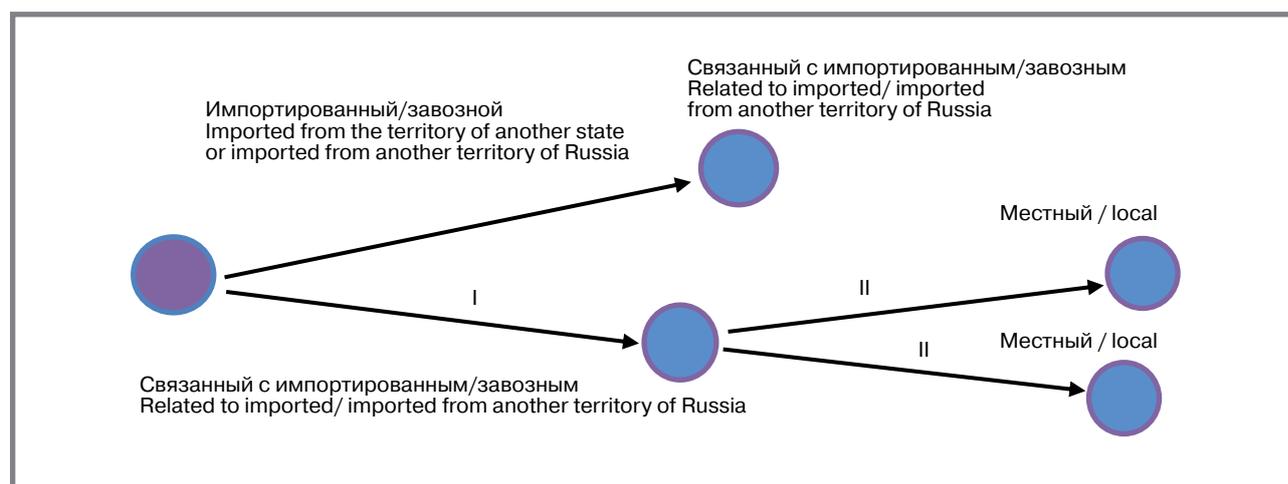
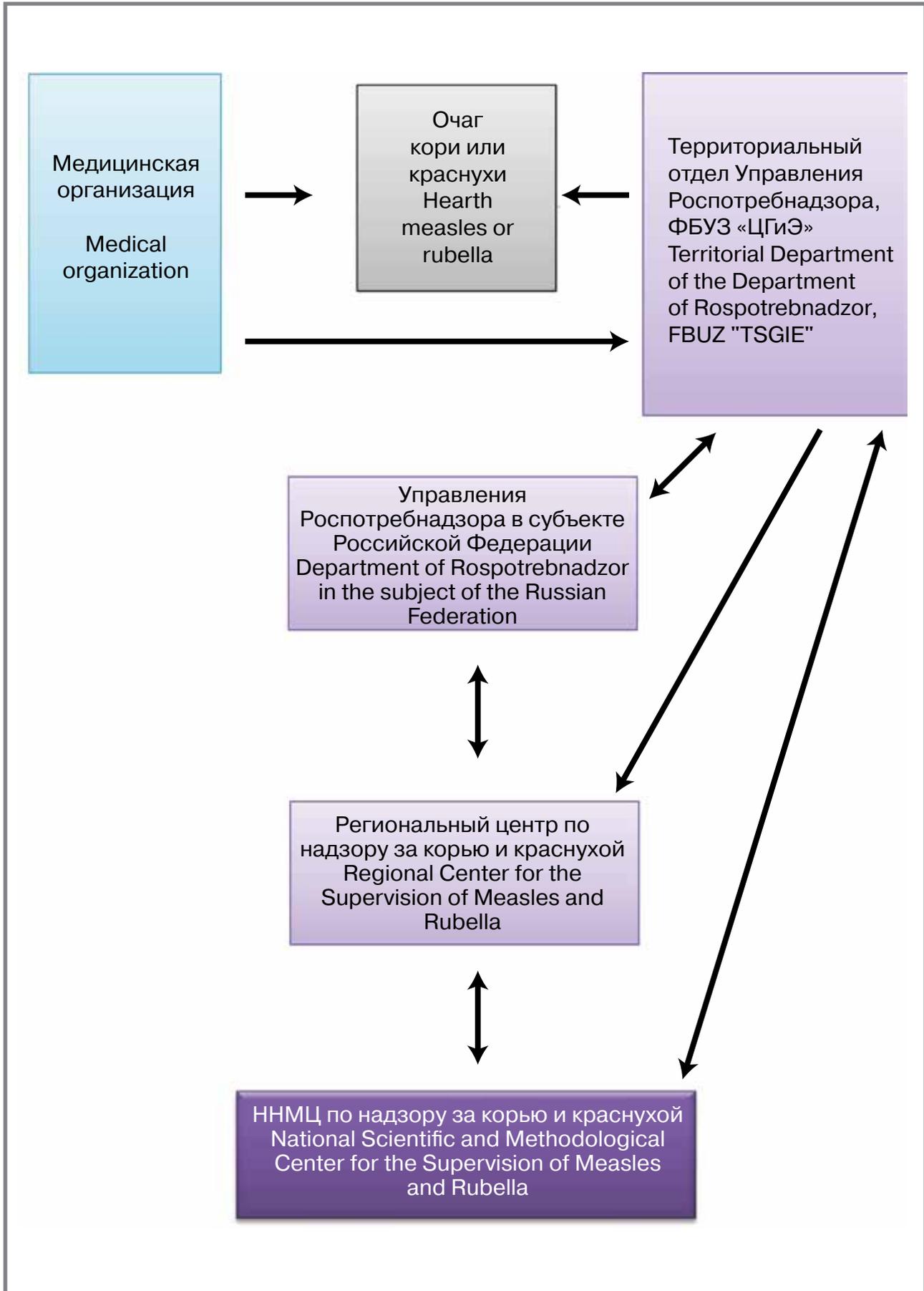


Рисунок 3. Модель взаимодействия органов практического здравоохранения и организаций санитарно-эпидемиологической службы при эпидемиологическом расследовании очага кори/краснухи
Figure 3. Model of interaction between practical health authorities and organizations of the sanitary and epidemiological service during the epidemiological investigation of the measles/rubella outbreak



- выявление разных генотипов или подтипов вируса кори/краснухи в пределах одной территории любого административного уровня позволяет откорректировать установленные эпидемиологические связи и количество сформированных очагов.

Нередко при импортировании коревой/краснушной инфекции может наблюдаться социркуляция нескольких генетических вариантов вирусов. Для дифференцирования эпидемиологических связей между случаями, регистрируемыми в одно и то же время на одной территории, но вызванными разными генетическими вариантами вируса, требуется проведение дополнительных исследований. Кроме того, генотипирование штаммов вируса кори/краснухи используется в случае, выявления лиц с клинической симптоматикой кори/краснухи после вакцинации что для дифференцирования инфекции и поствакцинальной реакции. Указанные случаи должны регистрироваться как случаи кори/краснухи, отмена диагноза допускается только в случае выявления в клинических образцах пациентов вакцинных штаммов вируса кори (генотип А) или вируса краснухи (генотип 1а).

Данные, полученные в ходе расследования очага кори/краснухи, необходимы не только для оперативного, но ретроспективного анализа. Определить продолжительность циркуляции каждого генетического варианта вируса, выявить факт прерывания их циркуляции и подтвердить достижение элиминации инфекции на отдельной территории позволяет анализ заболеваемости, проведённый по неделям/месяцам года с учётом циркулирующих генетических вариантов вируса кори/краснухи.

Анализ циркулирующих генотипов вируса кори/краснухи по месяцам или неделям календарного года может проводиться в разрезе территорий любого административного уровня, исключая импортированные. Выявление непрерывной циркуляции определенного генотипа и подтипа в течение года на анализируемой территории свидетельствует об эндемичной передаче вируса кори, при этом интервал между случаями, охарактеризованными генотипированием, не должен превышать 21 дня (одного инкубационного периода).

Определение генетической принадлежности возбудителя на практике позволяет

ретроспективно уточнить и при необходимости откорректировать эпидемиологические связи в цепочках вторичного распространения инфекции в очаге и между очагами во время вспышки, а также установить окончательную классификацию случая: местный, завозной, импортированный.

В итоге оценка данных эпидемиологического обследования и результатов лабораторной верификации, проведённая в строго регламентированные сроки, позволяет объективно оценить ситуацию, определить обязательные противоэпидемические мероприятия в очаге, касающиеся больного и контактных лиц (установленных и вероятных), определить последовательность и сроки проведения мероприятий, обеспечив предупреждение распространения инфекции в очаге и за его пределы.

Завершается эпидемиологическое расследование оформлением документов – ф. 357-У «Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания», «Акт расследования с установлением причинно-следственных связей» и др., а также контролем противоэпидемических мероприятий.

Необходимым условием для обеспечения качественного обследования очага и получения достоверной информации является чёткое взаимодействие службы санитарно-эпидемиологического надзора и органов практического здравоохранения. Порядок их взаимодействия представлен на рисунке 3, отражающем направление потоков собранной информации: движение донесений, клинических образцов, результатов исследования и т.п., а также сроков исполнения мероприятий, что может быть представлено в виде отдельного модуля.

Заключение

Полагаем, что стандартизация процесса расследования очагов должна стать важным компонентом эпидемиологического надзора за инфекциями, поскольку она повысит качество расследования очага, позволит получить сравнимые результаты и обеспечит удобство обработки материала в целом по стране.

Стандарт расследования очагов кори и краснухи целесообразно оформить в виде нормативно-распорядительного документа, например, методических указаний, в которых предложенные стандарты будут представлены в виде таблиц и схем, что облегчит процесс, особенно молодым эпидемиологам.

Литература

1. *Measles and rubella strategic framework 2021–2030*, www.who.int
2. *Стратегические направления по борьбе с корью и краснухой на 2021–2030* www.who.int
3. *World Health Organization. Guidance on conducting serosurveys in support of measles and rubella elimination in the WHO European Region*. Copenhagen. 2013;19. Доступно на: <https://www.euro.who.int/en/health-topics>
4. *Руководство по организации эпидемиологического надзора за корью и врожденной краснушной инфекцией в Европейском регионе ВОЗ*. Копенгаген. – 2003. – С. 31–32
5. Цвирук О.В. Вопросы стандартизации в эпидемиологии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5):147. <https://doi.org/10.31631/207330462020192147>
6. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка – М., 2010г. Доступен на: <https://ozhegov.textologia.ru>
7. *Корь: стандарт эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями*. Женева. Всемирная организация здравоохранения. 2018. –с.35
8. *Краснуха: стандарт эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями*. Женева. Всемирная организация здравоохранения. 2018. –с.32/

9. Цвиркун О. В., Тихонова Н.Т., Тураева Н.В. и др. Характеристика популяционного иммунитета к кори в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(4):6–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-6-13>

References

1. Measles and rubella strategic framework 2021–2030, www.who.int
2. Strategic directions for measles and rubella control 2021–2030, www.who.int
3. World Health Organization. Guidance on conducting serosurveys in support of measles and rubella elimination in the WHO European Region. Copenhagen. 2013;19. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics>
4. Guidelines for the organization of epidemiological surveillance of measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen. - 2003. - S. 31–32
5. Tsvirkun O.V. Questions of standardization in epidemiology. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5):147. <https://doi.org/10.31631/207330462020192147>
6. Ozhegov S.I., Shvedova N.Yu. *Explanatory dictionary of the Russian language - M.*, 2010. Available at: <https://ozhegov.textologia.ru>
7. Measles: Standard for the epidemiological surveillance of vaccine-preventable infections. Geneva. World Health Organization.2018. –p.35
8. Rubella: standard for the surveillance of vaccine-preventable infections. Geneva. World Health Organization.2018. –p.32/
9. Tsvirkun O.V., Tikhonova N.T., Turaeva N.V., et al. Characteristics of population immunity to measles in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(4):6–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-6-13>

Об авторах

- **Ольга Валентиновна Цвиркун** – д. м. н., руководитель эпидемиологического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; доцент кафедры инфекционных болезней, Российский университет дружбы народов. +7 (495) 452-18-09, o.tsvirkun@gabrich.ru. ORCID 0000-0002-3810-4804.
- **Нина Тимофеевна Тихонова** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории цитокинов ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. +7 (495) 459-21-49, tikhmail@mail.ru. ORCID 0000-0002-8762-4355.
- **Александра Георгиевна Герасимова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики вирусных инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. +7 (495) 459-21-49, 4521809@mail.ru.
- **Наталья Викторовна Тураева** – к. м. н., руководитель лаборатории профилактики вирусных инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. +7 (495) 459-21-49, turaeva@gabrich.ru. ORCID 0000-0001-7657-4631.
- **Лаура Алихановна Баркинхоева** – младший научный сотрудник лаборатории профилактики вирусных инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. +7 (495) 459-21-49, lbarkinkhoevaa@mail.ru. ORCID 0000-0001-8022-3164.
- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). +7 (916) 614-08-41, nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744.

Поступила: 10.03.23. Принята к печати: 10.04.23.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga V. Tsvirkun** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Epidemiological Department G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, RUDN University. +7 (495) 452-18-09, o.tsvirkun@gabrich.ru. ORCID 0000-0002-3810-4804.
- **Nina T. Tikhonova** – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Cytokine Laboratory G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 459-21-49, tikhmail@mail.ru. ORCID 0000-0002-8762-4355.
- **Aleksandra G. Gerasimova** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory for the Prevention of Viral Infections G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 459-21-49, 4521809@mail.ru.
- **Natalia V. Turaeva** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Prevention of Viral Infections G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 459-21-49, turaeva@gabrich.ru. ORCID 0000-0001-7657-4631.
- **Laura A. Barkinkhoeva** – Junior Researcher, Laboratory for the Prevention of Virus Infections G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 459-21-49, lbarkinkhoevaa@mail.ru. ORCID 0000-0001-8022-3164.
- **Nikolay I. Briko** – the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov University. +7 (916) 614-08-41, nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744.

Received: 10.03.23. Accepted: 10.04.23.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Роспотребнадзор: в РФ началась подчищающая иммунизация против кори и мероприятия по профилактике инфекций, передающихся клещами Пресс-релиз от 04.04.2023 г.

На очередном селекторном совещании с руководителями территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора руководитель Службы Анна Попова заслушала доклады об эпидситуации по кори, а также дала ряд поручений в рамках стартовавшей 3 апреля кампании по подчищающей иммунизации против этой инфекции.

В настоящее время ситуация по кори в России контролируемая, однако есть регионы, где уровень заболеваемости вырос. В этой связи Главный государственный санитарный врач РФ поручила активизировать работу по вакцинации непривитых и ранее не болевших граждан, а также привитых однократно детей и взрослых.

На совещании также обсуждалась обстановка по инфекциям, передающимся клещами. Было отмечено, что актуальная обращаемость в ме-

дицинские организации в связи с укусами клещей превышает среднемноголетние значения в 1,4 раза. На сегодняшний день зарегистрировано около тысячи обращений. При этом случаи клещевого энцефалита и боррелиоза не выявлены.

По состоянию на 31.03.2023 в РФ от клещевого энцефалита привито более 800 тысяч человек, всего же планируется привить до 3 млн человек. Анна Попова также отметила, что регионы не должны пренебрегать противоклещевыми (акарицидными) обработками. В 2023 году площадь обработанной территории будет на 10% больше, чем в прошлом.

Источник: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=24650

Коронавирус ХВВ.1.5 как индикатор длительного продолжения пандемии Covid-19. Что дальше с вакцинацией?

Е. П. Харченко

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

Резюме

В статье рассматриваются свойства S-белка пандемического штамма ХВВ.1.5 в сравнении с гемагглютинином H1 пандемических штаммов вируса гриппа 1918 г. и 2009 г. S-белок ХВВ.1.5 содержит уже более 40 мутаций, реализованных путём замен разных аминокислот посредством одно- и динуклеотидных замен, делеций и использованием преимущественно трансверсий. Изменчивость гемагглютинаина вируса гриппа А(H1N1) сопряжена с однонуклеотидными заменами при постоянстве его длины. Условная экстраполяция данных по изменчивости гемагглютинаина вируса гриппа на размеры S-белка коронавирусов даёт основание полагать, что в последующие 2-3 года возникнут новые пандемические штаммы, избегающие иммунную защиту, сформированную вакцинацией против предшествовавших им штаммов. Невозможность создания через адаптивную иммунную систему длительного иммунитета к пандемическим коронавирусам, как и к другим респираторным вирусам с коротким инкубационным циклом, ставит в повестку дня необходимость поиска новых конструкций вакцин, обеспечивающих сочетание долговременного адаптивного и тренированного иммунитета. Проблемы в поисках таких вакцин связаны с регуляцией активности врождённой иммунной системы и обеспечением стабильности натренированного иммунитета.

Ключевые слова: коронавирусы, S-белок, вирусы гриппа, гемагглютинин, эволюция, вакцины

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Коронавирус ХВВ.1.5 как индикатор длительного продолжения пандемии Covid-19. Что дальше с вакцинацией? Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2): 12-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-12-22>

Coronavirus XBB.1.5 as an Indicator of the Long-Term Continuation of the Covid-19 pandemic. What Next for Vaccination?

EP Kharchenko

Abstract

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Federation, St. Petersburg

The article discusses the properties of the pandemic strain XBB.1.5 S protein in comparison with the 1918 and 2009 pandemic strains hemagglutinin H1. The S-protein XBB.1.5 already contains more than 40 mutations realized by substituting different amino acids through single and dinucleotide substitutions, deletions and the use of predominantly transversions. The variability of H1N1 influenza virus hemagglutinin is associated with single nucleotide substitutions at a constant length. Conditional extrapolation of influenza virus hemagglutinin variability data on coronavirus S-protein sizes suggests that new pandemic strains will emerge in the next 2-3 years, avoiding the immune defense formed by vaccination against the strains preceding them. The inability to create through the adaptive immune system a long-term immunity to pandemic coronaviruses, as well as to other respiratory viruses with a short incubation cycle, puts on the agenda the need to find new vaccine designs that provide a combination of long-term adaptive and trained immunity. The problem in the search for such vaccines is associated with the regulation of the activity of the innate immune system and ensuring the stability of trained immunity.

Key words: coronaviruses, S-protein, influenza viruses, hemagglutinin, evolution, vaccines.

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. Coronavirus XBB.1.5 as an Indicator of the Long-Term Continuation of the Covid-19 pandemic. What Next for Vaccination? *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2): 12-22 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-12-22>

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru. ©Харченко Е. П.

** For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Toreza pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko EP.

ВОЗ отмечает на третьем году развития пандемии Covid-19 её глубокий спад. Непредвиденное появление разных вариантов омикронов, S-белки которых содержат более 30 мутаций, породило надежду на скорое угасание пандемии. Но эти ожидания оказались тщетными – глобально формируется новая волна пандемии Covid-19, порождаемая новыми вариантами SARS-Cov-2 с числом мутаций в S-белке, превышающем уже 40. Следовательно, для пандемических штаммов Covid-19 высокая частота мутаций пока не является критической для исчерпания их пандемического потенциала. На обозначение новых штаммов букв греческого алфавита может не хватить и предпочтительной остается буквенно-цифровое их обозначение. Наибольшей контагиозностью среди новых вариантов отличаются штамм QB1 и особенно штамм ХВВ.1.5, возникший в результате рекомбинации омикронов, что отражает его аббревиатура.

Ранее в ходе анализа особенностей мутаций S-белков омикронов и их предшественников в пандемии Covid-19 нами были выявлены ограничения в составе замещаемых и замещающих аминокислот. В частности, была замечена инвариантность S-белков по цистеину, триптофану и метионину: в ходе анализа особенностей ни замещающих, ни замещаемых аминокислот. Кроме того, в подавляющем числе случаев эти мутации возникают посредством трансверсий, а не транзиций, доминирующих во всей эволюционной иерархии живых организмов. Ограничения в S-белках связаны не только с инвариантностью в их первичной структуре, но и с их кодированием [1]. Поскольку число мутаций в S-белке в новых вариантах пандемических коронавирусов больше чем в 2 раза превышает количество самих аминокислот, составляющих белки, то при различии белков по распространённости в них аминокислот и различиях аминокислот по их генетическому кодированию всплывает вопрос: произошли ли сдвиги в ограничениях мутаций у S-белков штаммов коронавирусов новой волны пандемии и могут ли они послужить индикаторами для прогнозирования продолжения либо угасания пандемии Covid-19 с переходом её в сезонные эпидемии?

Поскольку более 40 мутаций в S-белке не исчерпывают потенциал пандемичности коронавирусов, то для «видения горизонта», предвещающего приближение окончания пандемии, полезной представляется и грубая оценка допустимого числа мутаций в S-белке, сохраняющего его структурно-функциональную целостность. Такая оценка могла бы послужить ориентиром относительно ближайшей перспективы продолжения или угасания пандемии. Но эволюция S-белка коронавирусов часто сопряжена с делециями и вставками, что затрудняет выявление в них инвариантного остова и максимального различия циркулирующих во время волн пандемии штаммов по числу мутаций. Для прогноза продолжения пандемии Covid-19 полезным могло бы быть сопоставление данных по особенностям

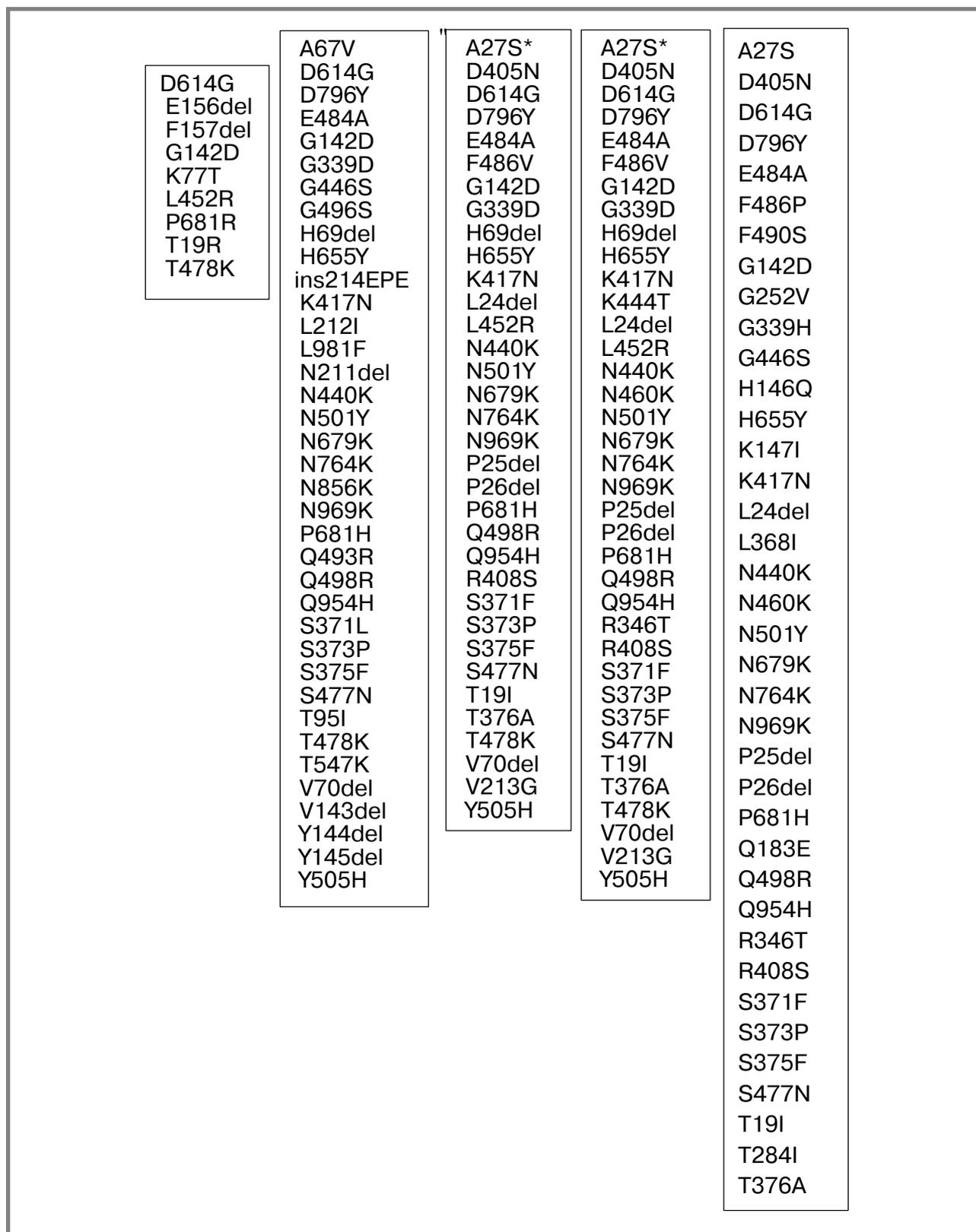
мутаций S-белков штаммов новой волны пандемии с данными по эволюции гемагглютинаина вирусов гриппа. Основанием для такого подхода служит сходство этих вирусов по проявлению наибольшей среди вирусов мутабельности, способности вызывать пандемии с преимущественным поражением дыхательной системы и близости феноменологии картины их инфекционного процесса. Вакцины к этим двум очень разным вирусам вызывают неполную и кратковременную защиту против вновь возникающих их вариантов, избегающих популяционный иммунитет [2]. Обратимся же к сравнению изменений поверхностных белков этих вирусов: S-белка и гемагглютинаина.

Определяющую роль в контагиозности коронавируса и в формировании к ним у населения иммунитета играет S-белок, и по накапливающимся данным по численности и особенностям состава его мутаций у их вариантов, формировавших последовательно волны заражения, уже можно попытаться спрогнозировать, на исходе ли пандемия.

ХВВ.1.5. Если омикроны, по сравнению со своими предшественниками, характеризовались триадой необычности (внезапное возникновение, высокая частота мутаций и их состав) с преимущественным использованием в мутациях гена их S-белка трансверсий [1], то само увеличение числа мутаций в S-белке последовавшего за ними варианта ХВВ.1.5 уже не выглядит экстремально высоким, однако их общая численность позволяет выявить тенденции в частоте замещаемых и замещающих аминокислот при мутациях. На рисунке 1 представлены перечни мутаций в S-белке отдельных представителей коронавирусов, последовательно определявших волны пандемии Covid-19, на котором (при соотношении с генетическим кодом, рис. 2) видно, что, как и у омикронов, большинство мутаций свершилось посредством трансверсий. Новым же у S-белка ХВВ.1.5 является вовлечение двухнуклеотидных мутаций (примеры замен с использованием двухнуклеотидных мутаций G339H, F486P и V445P), следовательно, фактическое число произошедших мутаций в S-белке ХВВ.1.5 на 3 выше, чем показано на рисунке 1.

В таблице 1 приводится статистика частот замещаемых и замещающих аминокислот при мутациях S-белка ХВВ.1.5. Как и у предшественников, в структуре S-белка ХВВ.1.5 сохраняется невовлечённость в мутации цистеина, метионина, триптофана и изолейцина, т.е. S-белок пандемических коронавирусов, вызывающих Covid-19, обнаруживает инвариантность его первичной структуры по позициям этих аминокислот. Следует заметить, что в случае триптофана эта инвариантность не такая строгая, как для трёх других аминокислот. Вовлечённость в мутации среди 16 аминокислот резко асимметрична. Чаще всего в S-белке ХВВ.1.5 замещается аспарагин (и чаще всего лизин), хотя его содержание в S-белке не самое высокое, а за ним следуют серин, треонин и глицин. Среди замещаю-

Рисунок 1. Мозаики мутаций в S-белке у вариантов SARS-Cov-2
Figure 1. Mutation mosaics of S-protein in SARS-Cov-2 variants
.1.617.2 (δ) BA.1 (ε) BA.5 (ο) BQ.1.1 XBB.1.5



Примечание: В статье используется международный код аминокислот: A – аланин, C – цистеин, D – аспарагиновая кислота, E – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин. Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: A – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин.
 Note: The article uses the international code of amino acids: A – alanine, C – cysteine, D – aspartic acid, E – glutamic acid, F – phenylalanine, G – glycine, H – histidine, I – isoleucine, K – lysine, L – leucine, M – methionine, N – asparagine, P – proline, Q – glutamine, R – arginine, S – serine, T – threonine, V – valine, W – tryptophan, Y – tyrosine. The following abbreviation is used to denote nucleic bases: A – adenine, G – guanine, C – cytosine, T – thymine.

Рисунок 2. Трансляционный код субъединиц S белка штамма XBB.1.5
Figure 2. The translation code of the XBB.1.5 pandemic strain S protein subunits

XBB.1.5 S1					XBB.1.5 S2				
TCT S 26	TGT C 14	TTT F 35	TAT Y 29		TCT S 12	TGT C 14	TTT F 22	TAT Y 13	
TCC S 6	TGC C 6	TTC F 14	TAC Y 7		TCC S 4	TGC C 6	TTC F 6	TAC Y 6	
TCA S 10	TGA Z 0	TTA L 14	TAA Z 0		TCA S 16	TGA Z 0	TTA L 13	TAA Z 1	
TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0		TCG S 0	TGG W 5	TTG L 10	TAG Z 0	
ACT T 32	AGT S 10	ATT I 18	AAT N 33		ACT T 11	AGT S 8	ATT I 26	AAT N 18	
ACC T 5	AGC S 2	ATC I 6	AAC N 20		ACC T 5	AGC S 3	ATC I 8	AAC N 14	
ACA T 17	AGA R 13	ATA I 12	AAA K 18		ACA T 22	AGA R 5	ATA I 8	AAA K 23	
ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 15		ACG T 1	AGG R 4	ATG M 10	AAG K 10	
CCT P 21	CGT R 6	CTT L 18	CAT H 8		CCT P 8	CGT R 3	CTT L 18	CAT H 7	
CCC P 2	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 2		CCC P 1	CGC R 1	CTC L 8	CAC H 2	
CCA P 14	CGA R 1	CTA L 5	CAA Q 16		CCA P 12	CGA R 0	CTA L 3	CAA Q 29	
CCG P 0	CGG R 2	CTG L 2	CAG Q 11		CCG P 0	CGG R 0	CTG L 1	CAG Q 4	
GCT A 22	GGT G 28	GTT V 31	GAT D 21		GCT A 21	GGT G 16	GTT V 17	GAT D 21	
GCC A 4	GGC G 5	GTC V 13	GAC D 9		GCC A 5	GGC G 10	GTC V 7	GAC D 9	
GCA A 13	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 16		GCA A 14	GGA G 10	GTA V 7	GAA E 17	
GCG A 1	GGG G 3	GTG V 3	GAG E 8		GCG A 1	GGG G 0	GTG V 9	GAG E 8	

щих аминокислот последовательно первенствуют лизин, гистидин, изолейцин и серин. Удивительно, что лейцин отсутствует среди замещающих аминокислот, хотя доля его в S-белке, по сравнению с другими аминокислотами, самая высокая и в генетическом коде он представлен шестью триплетами, а лизин лишь двумя. Примечательно, что лейцин крайне редко используется в качестве замещающей аминокислоты и в S-белке других пандемических коронавирусов. В целом можно заметить, что статистика замещаемых и замещающих аминокислот при мутациях S-белка XBB.1.5 не коррелирует ни с содержанием отдельных аминокислот в белке, ни с представленностью триплетами в генетическом коде, т. е. состав мутаций селекционируется преимущественно на структурно-функциональном уровне S-белка.

Анализ асимметричности в составе замещаемых и замещающих аминокислот при мутациях S-белка XBB.1.5 нельзя обойти без привлечения трансляционного кода S-белка, представленного на рисунке 2. Принадлежность РНК коронавирусов к резко выраженному АТ-типу (37% ГЦ) объясняет преимущественное использование для кодирования S-белка триплетов с аденином и тиминном. Как видно на рисунке 2, субъединицы S1 и S2 имеют разные наборы запрещенных (помеченных 0) триплетов: у S1 – CCG (пролин) и CGC (аргинин) и у

S2 – CCG (пролин), CGA и CGG (аргинин) и GGG (глицин). Ни один из шести триплетов, кодирующих лейцин, не запрещен в обоих субъединицах S-белка, подтверждая, что отсутствие его в мутациях среди замещающих аминокислот обусловлено селекцией на структурно-функциональном уровне самого S-белка. В совокупности данные по запретам в трансляционном коде S-белка и по составу его мутаций свидетельствуют о том, что ограничения на мутации распространяются лишь на цистеин, метионин, триптофан и изолейцин.

Повторное (после омикронов) резкое увеличение числа мутаций в S-белке у QB1 и XBB.1.5 заметно изменило профили их антигенного процессинга и иммуноэпитопов, оцениваемых по разработанным нами методам [3], что объясняет малую чувствительность QB1 и XBB.1.5 к иммунитету, сформированному вакцинами против их предшественников, особенно породивших первую волну Covid-19.

Поскольку потенциально к мутациям в S-белке способны 16 из 20 аминокислот и эволюция пандемических коронавирусов с возникновением омикронов и их последователей, в частности вариантов QB1 и XBB.1.5, охарактеризовалась повторным резким нарастанием числа мутаций, то естественен вопрос: каков предел возможного числа мутаций в S-белке у коронавирусов при сохранении их пандемического потенциала?

Таблица 1. Распределение замещающих и замещаемых аминокислот в мутациях S-белка штамма XBB.1.5
Table 1. Distributions of substitutive and replaceable amino acids in S protein mutations of the strain XBB.1.5

Аминокислоты	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
Замещаемые	2	2	2	3	1	3	0	2	0	3	1	2	0	2	4	0	6	3	4	4
Замещающие	6	1	4	1	2	3	0	0	4	1	3	3	0	2	1	0	3	1	4	1

Наблюдения за пандемией Covid-19 охватывают лишь короткий исторический период, и потому делать прогнозы рискованно. История же пандемий гриппа насчитывает столетия, и последние из них имеют молекулярные характеристики их возбудителей. Поэтому попытаемся дать косвенный ответ на поставленный выше вопрос о коронавирусах, ориентируясь на данные о вирусах гриппа и имея в виду, конечно, глубокие биологические различия между этими вирусами.

Вирус гриппа. Для сравнения с пандемическими коронавирусами наиболее приемлемой представляется информация по изменчивости гемагглютинаина штаммов вируса гриппа A(H1N1), вызвавших пандемии 1918 и 2009 гг. Сопоставление трансляционного кода гена H1 штаммов A/South Carolina/1/1918 и пандемического штамма 2009 г. свидетельствует не только о сохранении у них общей уникальности в кодировании аргинина, но и в близости численных пропорций используемых триплетов остальных аминокислот. В частности, как и у гена S-белка, отмечается предпочтительное использование триплетов с максимальным содержанием аденина и/или тимина (урацила) с явной тенденцией наименьшего вовлечения триплетов с максимальным содержанием гуанина и/или цитозина.

Характерная особенность гена гемагглютинаина H1 – наличие в его трансляционном коде запрета (рис. 3) на использование квартета триплетов аргинина одного и того же корня (CGA, CGG, CGT и CGC), что накладывает ограничения на замены по 8 аминокислотам: глицин, триптофан, цистеин, серин (в случае кодирования его кодонами с корнем АГ), пролин, лейцин (в случае кодирования его кодонами с корнем СТ), гистидин и глутамин.

Какие из аминокислот являются наиболее консервативными для H1? Ответ можно найти, сравнивая аминокислотные составы самого H1 и его инвариантной последовательности (табл. 2), которую рассматриваем как структурообразующую H1.

Из таблицы 2 видно, что у H1 наиболее высокая доля представленности в инвариантной последовательности (по отношению к её полному аминокислотному составу) приходится на цистеин, триптофан, глицин и лейцин. В частности, из 15 остатков цистеина и 10 остатков триптофана полной последовательности H1 в её инвариантной последовательности представлены соответственно 10 и 7 остатков. Связанность цистеина, триптофана, глицина и лейцина с квартетом CGA, CGG, CGC и CGT в генетическом коде H1 проявляется в том, что единственная мутация в корне кодирующих их триплетов при отсутствии запрета на указанный квартет ведет к замене их в структуре белка на неизофункциональный им заряженный положительно аргинин, что может нарушить архитектуру тримера H1 и формирование жизнеспособных вирионов вирусов гриппа. Наиболее оптимальный способ сохранения числа и позиций этих четырёх разных аминокислот в структуре H1 при высокой скорости мутации генома вирусов гриппа – поддержание запрета в трансляционном коде.

При сбалансированности в структуре H1 отрицательно и положительно заряженных аминокислот нельзя не обратить внимание на резкое преобладание в нём лизина над аргинином, свойственное всем штаммам подтипа H1N1. Поддержание этого постоянства в эволюции также определяется запретом в генетическом коде H1 на квартет CGA, CGG, CGC и CGT, кодирующий аргинин.

Рисунок 3. Трансляционный код гемагглютининов H1N1 пандемических штаммов
Figure 3. The translation code of the H1N1 pandemic strain hemagglutinins

A/South Carolina/1/1918					A/California/04/2009						
TCT	S	7	TGT	C	10	TTT	F	9	TAT	Y	17
TCC	S	6	TGC	C	6	TTC	F	10	TAC	Y	9
TCA	S	16	TGA	Z	1	TTA	L	11	TAA	Z	0
TCG	S	3	TGG	W	11	TTG	L	9	TAG	Z	0
ACT	T	7	AGT	S	6	ATT	I	10	AAT	N	26
ACC	T	8	AGC	S	11	ATC	I	8	AAC	N	16
ACA	T	20	AGA	R	12	ATA	I	14	AAA	K	21
ACG	T	2	AGG	R	8	ATG	M	8	AAG	K	12
CCT	P	2	CGT	R	0	CTT	L	2	CAT	H	10
CCC	P	5	CGC	R	0	CTC	L	6	CAC	H	3
CCA	P	9	CGA	R	0	CTA	L	9	CAA	Q	10
CCG	P	3	CGG	R	0	CTG	L	14	CAG	Q	7
GCT	A	6	GGT	G	10	GTT	V	5	GAT	D	15
GCC	A	7	GGC	G	2	GTC	V	9	GAC	D	10
GCA	A	18	GGA	G	22	GTA	V	9	GAA	E	26
GCG	A	6	GGG	G	10	GTG	V	9	GAG	E	9
TCT	S	8	TGT	C	9	TTT	F	8	TAT	Y	13
TCC	S	4	TGC	C	6	TTC	F	11	TAC	Y	14
TCA	S	18	TGA	Z	0	TTA	L	5	TAA	Z	1
TCG	S	1	TGG	W	10	TTG	L	10	TAG	Z	0
ACT	T	9	AGT	S	7	ATT	I	18	AAT	N	27
ACC	T	2	AGC	S	9	ATC	I	7	AAC	N	14
ACA	T	23	AGA	R	14	ATA	I	12	AAA	K	27
ACG	T	3	AGG	R	4	ATG	M	7	AAG	K	15
CCT	P	2	CGT	R	0	CTT	L	1	CAT	H	8
CCC	P	4	CGC	R	0	CTC	L	5	CAC	H	7
CCA	P	9	CGA	R	0	CTA	L	15	CAA	Q	7
CCG	P	5	CGG	R	0	CTG	L	10	CAG	Q	8
GCT	A	5	GGT	G	9	GTT	V	7	GAT	D	13
GCC	A	9	GGC	G	4	GTC	V	5	GAC	D	13
GCA	A	17	GGA	G	13	GTA	V	17	GAA	E	24
GCG	A	2	GGG	G	14	GTG	V	7	GAG	E	11

Таблица 2. Аминокислотный состав гемагглютинаина H1 и его инвариантной последовательности
Table 2. Amino acid compositions in hemagglutinin H1 and its invariant sequence

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
H1	42	18	15	26	35	20	15	46	37	36	33	27	10	19	40	7	41	15	47	37
Инвариантная Invariant H1	3	4	3	5	9	6	10	20	6	1	8	13	7	10	23	3	11	4	9	8

Примечание: H1 – гемагглютинин штамма H1N1 A/California/04/2009; Инвариантная H1 – инвариантная последовательность H1 штаммов 1918–2019 гг.

Note: H1 – hemagglutinin of strain H1N1 A/California/04/2009; Invariant H1 – invariant sequence of H1 strains 1918–2019.

Первичные структуры гемагглютинаина штаммов H1N1 пандемий 1918 и 2009 гг. отличаются по 79 позициям. По данным анализа имеющейся в нашем распоряжении выборки штаммов H1N1 эпидсезона 2022–2023 гг. (база данных GISAID, <http://www.platform.gisaid.org>), максимальное различие первичных структур гемагглютинаина между двумя штаммами затрагивало 47 позиций, а общее число переменных позиций аминокислот в гемагглютинине для всей выборки штаммов составляло 340. И это показатели при длине гемагглютинаина H1 566 аминокислот.

Что дальше с вакцинацией? Взглянем с высоты птичьего полёта на ближайшую перспективу развития пандемии Covid-19 и на проблему противостояния ей.

Первичные структуры S-белка уханьского штамма и ныне циркулирующего штамма XBB.1.5 различаются примерно по 45 аминокислотам. S-белок SARS-Cov-2 длиннее более чем в 2,2 раза гемагглютинаина вируса гриппа и включает как мутации, так и делеции. В мутациях гена S-белка SARS-Cov-2 широко используются трансверсии, при этом и динуклеотидные замены. В целом механизмы антигенного дрейфа у S-белка разнообразнее, чем у гемагглютинаина H1, ограниченного преимущественно точечными мутациями и сохраняющего инвариантность своей длины. Условное экстраполирование диапазона изменчивости гемагглютинаина вирусов гриппа на размеры S-белка коронавирусов позволяет предположить, что на данном этапе потенциал наращивания числа новых мутаций и возникновения новых вариантов пандемических штаммов далёк от исчерпания, по крайней мере, на 2–3 последующих года. За такой период произойдёт кумуляция числа мутаций в S-белке у вариантов SARS-Cov-2, породивших XBB.1.5, и удвоение до 90 мутаций у вновь возникших через 2–3 года вариантов пандемических штаммов, вероятно, ещё не будет для размеров S-белка, судя по изменчивости гемагглютинаина H1 вируса гриппа за эпидсезон, предельно возможным и критическим для сохранения своей функции, т.е. XBB.1.5 можно рассматривать как индикатор возникновения новых вариантов SARS-Cov-2 (при естественной их эволюции) и с ними новых волн заражения.

Ещё до возникновения омикронов были высказаны предположения, что один из худших сценариев продолжающейся пандемии Covid-19 – длительная череда волн заражения возникающими новыми штаммами SARS-Cov-2 с меняющимся пандемическим потенциалом и что разработанные против Covid-19 вакцины станут вакцинами ad hoc (лат. специально для этого), а новые варианты SARS-Cov-2 будут предопределять формирование в мире калейдоскопической картины распространения Covid-19. Носительство SARS-Cov-2 не устранимо и при 100% вакцинации населения, что может быть источником возникновения новых штаммов [4,5]. Время показало, что из-за быстрого возникновения вариантов коронавирусов и непродолжительности защитного действия иммунизации вакцинация более 90% населения не способна «запереть врата» стран для возрождающихся волн пандемии и не решают всех проблем с противостоянием ей.

В случае с Covid-19 медицина столкнулась с новой феноменологией пандемий:

- неопределенная длительность;
- ограниченная возможность формирования коллективного и панкоронавирусного иммунитета;
- отсутствие сезонности;
- необходимость в вакцинах с широким спектром специфичности и долговременным эффектом;
- ограниченность адаптивной иммунной системы в противостоянии инфекции;
- интерференция между пандемическими штаммами и другими возбудителями ОРВИ.

Поэтому необходимо совершенствование и развитие новых методов терапии Covid-19, направленных также на неспецифическую модуляцию иммунной системы, обеспечивающую человеческий организм резистентностью к широкому кругу инфекционных агентов [6].

Ускользание новых штаммов коронавирусов от иммунитета, сформированного вакцинами к предшествующим штаммам, подводит к необходимости пересмотра стратегии разработки вакцин, ориентированных на формирование иммунной памяти, опосредуемой только адаптивной иммунной системой, и к привлечению защитных механизмов врождённой иммунной системы, так успешно обеспечивающей в эволюции защиту от инфекций беспозвоночных.

Сопоставляя достаточно успешные вакцины против кори, паротита, краснухи, оспы и вируса опоясывающего лишая, с одной стороны, с неудачами в случае вакцин против гриппа, эндемических коронавирусов, SARS-CoV-2, парагриппа и респираторно-синцитиальной инфекции, с другой стороны, в качестве причины различий выдвигаются особенности инкубационного периода. Краткий период у второй группы инфекций отсекает возможность с самого начала подключения адаптивной иммунной системы, что обусловлено сложившейся в эволюции природой отношения вирус–хозяин. Другими словами, иммунная система не в состоянии полностью контролировать инфекционный процесс. На протяжении более полувека попытки усовершенствовать вакцины против инфекций с кратким инкубационным периодом остаются малоэффективными. Эффективность вакцины против гриппа в США остается субоптимальной – на уровне 14–60%, а длительность сохранения иммунитета составляет несколько месяцев [2]. Хотя использование в разработке вакцины белка М2 или консервативных эпитопов ствола гемагглютининов вирусов гриппа кажется давно весьма привлекательным, в клинических исследованиях не обнаружено индуцирования ими сильного протективного иммунного ответа, однако доклинические и клинические исследования фазы I продолжают [2].

Особенности респираторных вирусов с коротким инкубационным периодом и малая эффективность разработанных против них вакцин ставят вопрос о поисках новых стратегий борьбы против них (генерации нового поколения вакцин) и о более глубоком познании особенностей иммунной системы различных отделов дыхательного аппарата [2].

В последние годы возникает всё больше и больше сомнений относительно пользы ежегодной противогриппозной вакцинации, восходящих из концепта «первородного греха», связанного с реципрокными эффектами повторного инфицирования вирусом гриппа и иммунной памятью о предшествующих вакцинациях [7,8]. Многократный бустинг против разных вариантов SARS-CoV-2 порождает те же опасения относительно возможности формирования иммунного импринта, обусловленного первой вакцинацией. Помимо вируса гриппа, ранее феномен иммунного импринта описан для ВИЧ, вирусов кори, эбола, денге, респираторно-синцитиального вируса и др. [9].

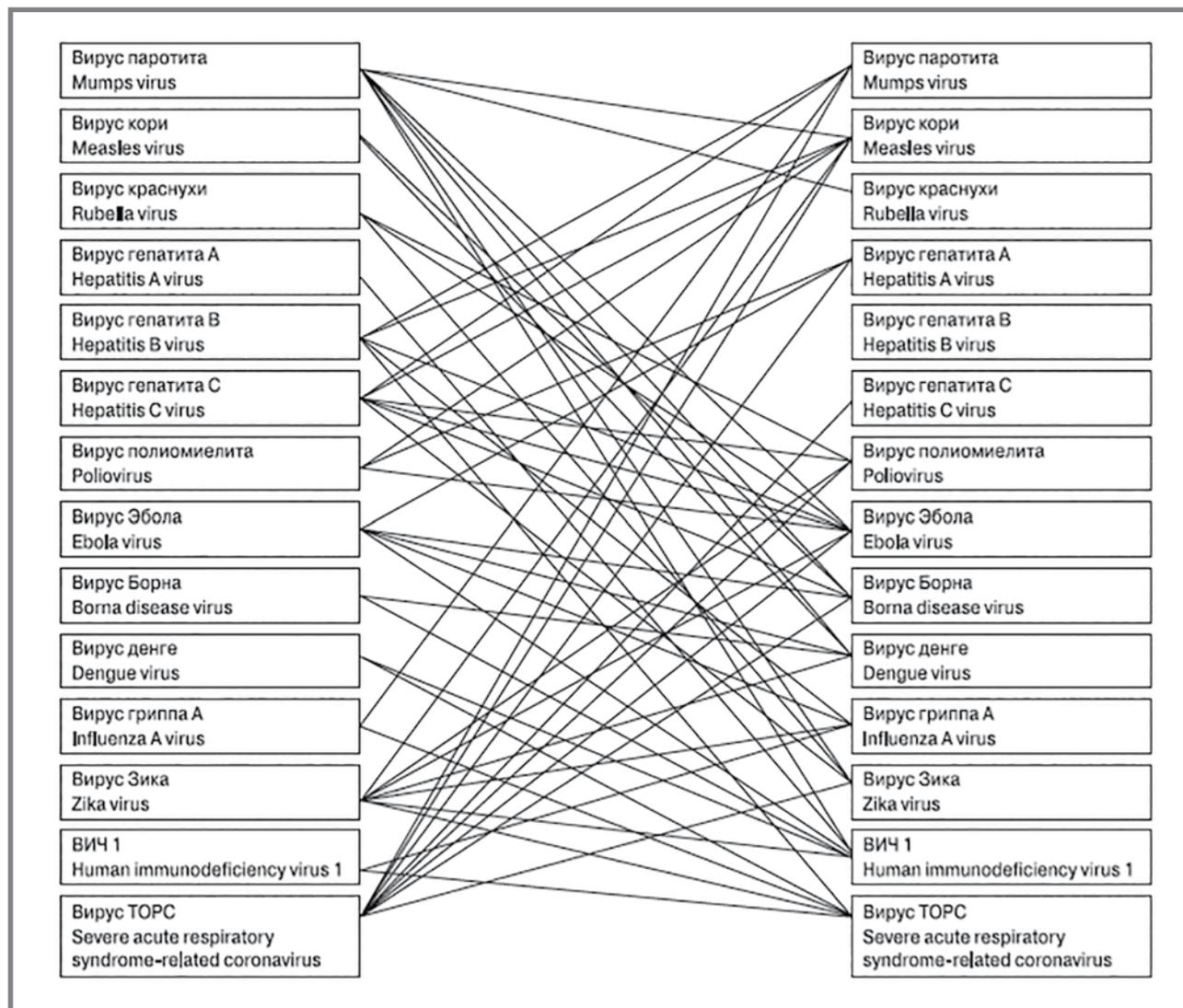
С возникновением новых штаммов SARS-CoV-2 и длительностью пандемии стала очевидной ограниченность векторных вакцин, особенно тех, что конструируются на основе вирусов кори и гриппа, против которых во всем мире применяется регулярно вакцинация. В числе минусов векторных вакцин – возможная антигенность, иммунодоминантность и реактогенность самих векторов. При повторном использовании вектора снижается потенциал вакцины из-за элиминации

вируса-вектора из организма до того, как он сможет инфицировать клетки хозяина и обеспечить экспрессию введённых в него генов патогена.

Векторные вакцины оказались весьма полезными на самом начальном этапе пандемии Covid-19. По сравнению со странами, использовавшими против Covid-19 мРНК-вакцину, в России, применившей векторную вакцину, уровень заражаемости населения новыми штаммами коронавирусов в последующих волнах пандемии и длительность самих волн были существенно ниже и короче, чем, например, в США. Векторная вакцина из-за вклада самих векторов по антигенному составу богаче, чем мРНК-вакцина, и потенциально способна обеспечивать гетерогенный иммунитет к разным штаммам коронавирусов и за счёт индукции натренированного иммунитета, чем можно было бы объяснить меньший, по сравнению с другими странами, всплеск заражений в России в последнюю волну пандемии. Заметим, что в России уровень иммунизации населения против Covid-19 не самый высокий. По-видимому, противостоянию пандемии Covid-19 дополнительно способствуют и особенности Национального календаря профилактических прививок России. Их совокупность, вероятно, поддерживает коллективный натренированный и гетерологичный иммунитет. Гетерогенный иммунитет может быть также обусловлен наличием в геноме вирусов человека малых гомологичных и комплементарных фрагментов и реликтовой и прижизненной генетической рекомбинации между вирусами и человеком, кроме того, наличием иммуоэпитопного континуума родства между вирусными белками [10,11]. Рисунок 4 иллюстрирует, в частности, связность вирусов по выявленным в их геномах гомологичным последовательностям.

Сильная сторона мРНК-вакцины по сравнению с векторными, прежде всего, в том, что она как носитель информации о вирусе может быть использована многократно не только для разных вариантов коронавирусов, но и для других патогенов, исследования в этом направлении ведутся. Недостаток первого поколения мРНК-вакцин обусловлен тем, что они лишь частично отображают антигенный образ вируса и максимально обеднены способностью стимулировать врождённый иммунитет и соответственно обеспечивать долговременную иммунную защиту от патогена с привлечением разных звеньев иммунной системы, включая тренированный иммунитет (trained immunity). Последний может проявляться как специфично, так и к широкому спектру патогенов [12], и в последние годы стал предметом пристального внимания иммунологов и в аспекте активного использования его против Covid-19 [13]. С учётом ограниченных возможностей многократного использования векторных вакцин в перспективе идеальным вариантом будущих поколений мРНК-вакцин было бы дополнение их способностью формировать и натренированный иммунитет с широким диапазоном гетерологичности. Именно

Рисунок 4. Схема связности вирусов по наличию в их геномах гомологичных последовательностей [10]
 Figure 4. Connection scheme of viruses according to the presence of homologous sequences in their genomes [10]



Примечание: ТОРС – тяжёлый острый респираторный синдром.
 Note: ТОРС –sever acute respiratory syndrome

к нему в последнее время обращаются взоры исследователей, видя в нём ещё неполно использованный резерв иммунной системы для генерации нового поколения вакцин.

Под тренированным иммунитетом подразумевается долговременное перепрограммирование клеток врожденной иммунной системы, вызываемое экзогенными и эндогенными стимулами и ведущее к изменённому её ответу на вторичное стимулирование после возврата в неактивное состояние. Вторичный ответ на стимул может быть изменён таким образом, что клетки врождённой иммунной системы реагируют более или менее сильно, чем при первичном стимулировании, обеспечивая адаптированный ответ по контексту и времени вторичного стимулирования [14], при этом вовлечёнными оказываются различные типы клеток, характеризующиеся эпигенетическими и метаболическими сдвигами.

Подчеркивая сходство респираторных вирусов (короткий инкубационный период, картина поражения и слабый контроль инфекционного процесса иммунной системой) [2], следует обратить внимание на то, что только коротким инкубационным периодом нельзя объяснить слабую реакцию иммунной системы. Конечно, при любой инфекции реакция адаптивной иммунной системы на патоген запаздывает. Вместе с тем и при гриппе, и при Covid-19 идёт, хотя и с опозданием, активное образование антител соответственно к гемагглютинуину и S-белку. Одна из проблем, связанных с разработкой эффективных вакцин против рассматриваемых вирусов, заключается в высокой скорости их мутирования, что обуславливает возможность заражения вакцинированного индивидуума в течение эпидсезона повторно. Проблема же с быстрой элиминацией индуцированных антител сопряжена с формированием долговременной памяти, и по этому поводу

следует отметить особенности первичной структуры гемагглютинаина вирусов гриппа и S-белка корона-вирусов. Они, в отличие от поверхностных белков респираторных вирусов с длинным инкубационным периодом, содержат сниженное количество пролина, что, вероятно, влияет на формирование долго-временной иммунной памяти [3].

Человек окружён множеством животных, являющихся неиссякаемым резервуаром для новых коронавирусов, способных обрести в человеке нового хозяина. Совершенно не исключено новое пришествие в пандемическом качестве MERS-Cov, а также других новых непредсказуемых патогенов. Маячит угроза очередной пандемии гриппа. В предвидении возможности возникновения новых инфекций и при ограниченном потенциале адаптивной иммунной системы углубление фундаментальных познаний о врождённой иммунной системе становится необходимым. Эффекторные ответы врождённой иммунной системы проявляются выделением различных цитокинов, фагоцитозом, участием (как и при воспалении) кислород-зависимых и кислород-независимых механизмов элиминации патогенов либо с вовлечением различных антибиотических пептидов и системы комплемента. Ключевой проблемой является контроль за реакциями врождённой иммунной системы, который способен обеспечить избегание аутоиммунных реакций, ведущих к тяжёлым воспалительным процессам, и других повреждающих организм последствий. В числе последних – асептическое воспаление, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые поражения, осложнения после трансплантации органов и др. [15].

Адаптивная иммунная система является надстройкой врождённой иммунной системы и восприняла все её ранее сформировавшиеся базисные механизмы. Однако в развитии вакцинологии в борьбе с инфекциями преобладает направление формирования специфического иммунитета. Лишь в последние десятилетия пришло понимание, что защита организма стартует привлечением разных механизмов врождённой иммунной системы, и как начальные, так и завершающие этапы специфического иммунного ответа протекают с обязательным участием врождённого иммунитета. Хотя фронт исследований по натренированному иммунитету заметно расширился, недостаточная его изученность является сдерживающим фактором в создании вакцин, обеспечивающих комбинацию эффектов адаптивного и тренированного иммунитета.

Тренированный иммунитет может проявляться гипер- и гипофункционально, воздействуя на разные процессы в организме в позитивном и негативном аспектах. Многообразии вирусов и вовлечённость в тренированный иммунитет практически всех клеток врождённой иммунной системы (включая их предшественников в костном мозге) и реализация тренированного иммунитета через эпигенетическое перепрограммирование в клетках транскрипционных путей, ведущее к метаболическим и иммунологическим сдвигам, характеризуют

проблему исследования механизмов врождённой иммунной системы как весьма сложную.

В обеих ветвях иммунной системы проявляется функциональная вырожденность – способность элементов, которые структурно различны, выполнять одинаковые функции либо определять одно и то же состояние. Особенность функциональной вырожденности заключается в том, что она может проявляться в различных функциях в зависимости от контекста, в котором она реализуется [16]. Полиспецифичность клеток и молекул врождённой иммунной системы признана позднее, чем в адаптивной иммунной системе. Открытие семейства Toll-подобных рецепторов, казалось, решало для иммунологов проблему распознавания «своего» от «несвоего» врождённой иммунной системой, согласуясь с концепцией существования в её клетках рецепторов к молекулярным инвариантам отдельных таксонов микроорганизмов [17]. Но далее реальность оказалась весьма неопределённой, поскольку открытые вслед за семейством Toll-подобных рецепторов семейства цитозольных RLR и NLR рецепторов, как и другие ассоциированные с мембраной рецепторы, также участвуют в распознавании множества патогенов [18]. Кроме того, представления о специализации распознающих патоген-ассоциированные паттерны рецепторов опрокидываются тем, что как Toll-подобные, так и NLR рецепторы могут реагировать с удивительно широким спектром молекул. Число наиболее подробно изученных лигандов TLR2 и TLR4 составляет несколько десятков, причём некоторые распознаваемые лиганды оказываются общими для обоих рецепторов, а источниками лигандов служат вирусы, прокариоты, растения, животные (включая множество белков хозяйского организма) либо синтетические производные [19]. Комбинированная активация Toll-подобных рецепторов может повлечь разные эффекты: комплементарные, синергетические и антагонистические [20,21].

В этом аспекте не удивительно, что натренированный иммунитет может быть индуцирован множеством факторов: инфекционным агентом, вакциной, иммуномодуляторами, адъювантами, питанием, образом жизни, воздействием внешних физических факторов. К примеру, в отношении Covid-19 проявление тренированного иммунитета ассоциировалось с вакцинами против туберкулёза, гриппа и кори. Не исключена ситуация тесной связанности натренированного иммунитета с гетерологичным, обусловленным иммуоэпитопными континуумом родства между белками, и понимание механизмов резистентности организма к инфекции может оказаться неисчерпывающим. В этом аспекте следует заметить, что проявление гетерогенного иммунитета при инфекции вирусами, как и у некоторых вакцин к ним, вероятнее всего, будет проявляться на уровне клеточного иммунитета, чем на гуморальном, поскольку иммуоэпитопный континуум родства между белками, в том числе и вирусными, более распространён из-за большей частоты коротких гомологичных

нанопептидов, узнаваемых главным комплексом гистосовместимости класса I. Для проявления же гуморального иммунитета требуется гомология по пептидам длиной в 14 аминокислот, узнаваемым главным комплексом гистосовместимости класса II. Их встречаемость в белках намного ниже. В клиниках наиболее доступно лабораторное выявление перекрестно реагирующих антител, а для анализа клеточного иммунитета требуется специальное оборудование, и поэтому его вклад в резистентность к той или иной инфекции остаётся недооценённым. Примечательно в этом аспекте обнаружение у лиц, не инфицированных SARS-Cov2 либо выздоровевших, Т-клеток с перекрёстной активностью к доминантным эпитопам S-белка SARS-Cov2 и эпитопам вирусов гриппа и герпеса [22], подтверждающее, что резистентность организма к патогену не исчерпывается индукцией специфических антител и может осуществляться и за счёт гетерологичного иммунитета, обусловленного перенесёнными инфекциями и вакцинациями. Гетерологичным иммунитетом можно объяснить бессимптомное носительство SARS-Cov2 большинством населения.

Предполагается, что и сами варианты SARS-Cov-2, и вакцины против них вызывают натренированный иммунитет [23]. Возможно, этим объясняется продолжавшаяся 2 года интерференция в глобальном масштабе между SARS-Cov-2 и разнородной группой вирусов, вызывающих сезонные острые респираторные инфекции. Кратковременность же натренированного иммунитета служит свидетельством динамичности состояния врожденной иммунной системы, столь необходимой для переключения реагирования на стимулы различной природы вне и внутри организма, и возможности того, что врожденная иммунная система может быть не только активирована (и даже гиперактивирована), но и супрессирована различными факторами, что предостерегает о терниях в поисках вакцин, обеспечивающих сочетание долговременного адаптивного и натренированного иммунитета против инфекционного агента.

Одним из подходов к решению этой проблемы может быть поиск профилактических иммуномодуляторов, способных в преддверии или при наступлении пандемии (эпидсезона) активировать врожденную иммунную систему, обеспечивая защиту против широкого круга ОРВИ. Они могли бы быть представлены

композициями из препаратов с разными, уже известными фармакологическими свойствами и способными обеспечивать блокирование различных звеньев патогенеза инфекций, что придало бы им не только профилактический, но и терапевтический эффект. (В качестве прообраза такой композиции можно назвать препарат «Цитовир-3» фирмы «Цитомед». Два компонента, входящих в состав препарата, – аскорбиновая кислота и тимоген, представляющий собой дипептид из глутаминовой кислоты и триптофана, – способны блокировать репродукцию разных возбудителей ОРВИ, включая вирусы гриппа и коронавирусы, путем прямого взаимодействия их с положительно заряженными аминокислотами в составе поверхностных белков вирусов). Особенность композиций проявляется большим числом активностей, чем сумма активностей составляющих её отдельных компонентов, обнаруживая и новые свойства.

Заключение

Пандемия Covid-19 продолжается с проявлением ранее не встречавшихся феноменов. Глобально активно распространяется штамм ХВВ.1.5, пришедший на смену омикронам. Его S-белок содержит уже более 40 мутаций, реализованных путём замен разных аминокислот с использованием одно- и динуклеотидных мутаций в его гене. По сравнению с гемагглютинином вируса гриппа H1N1, ген S-белка претерпевает посредством делеций и вставок изменения и в своих размерах. Экстраполяция данных по изменчивости гемагглютинаина вируса гриппа на размеры S-белка коронавирусов дает основание полагать, что в последующие 2–3 года возникнут новые пандемические штаммы, избегающие иммунную защиту, сформированную вакцинацией против предшествовавших им штаммов. Невозможность создания через адаптивную иммунную систему длительного иммунитета к пандемическим коронавирусам, как и к другим респираторным вирусам с коротким инкубационным циклом, ставит в повестку дня необходимость поиска новых конструкций вакцин и композиций профилактических иммуномодуляторов, обеспечивающих сочетание долговременного адаптивного и натренированного иммунитета. В числе проблем в их поисках – регуляция активности врожденной иммунной системы и обеспечение стабильности и долговременности натренированного иммунитета.

Литература

1. Харченко Е. П. Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5):120–137. doi:org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137
2. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Rethinking next-generation vaccines for coronaviruses, influenzaviruses, and other respiratory viruses. *Cell Host & Microbe*. 2023;31:146–157. doi:org/10.1016/j.chom.2022.11.016
3. Харченко Е. П. Новый метод распознавания иммуноэпитопов, маркеры долговременного иммунитета, иммуносупрессивные домены и вакцины против COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1): 4–20. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20. <https://assets.publishing.service.gov.uk>. Can we predict the limits of SARS-CoV-2 variants and their phenotypic consequences?
4. Харченко Е. П. Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. *Параллели. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):4–18. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-4-4
5. Mi-Hyun Lee, Bum-Joon Kim. COVID-19 vaccine development based on recombinant viral and bacterial vector systems: combinatorial effect of adaptive and trained immunity. *Journal of Microbiology*. 2022;60(3):321–334. doi: 10.1007/s12275-022-1621-2

6. Henry C, Palm A-KE, Krammer F, et al. From original antigenic sin to the universal influenza virus vaccine. *Trends in immunology*. 2018;39(1):70–9. doi: 10.1016/j.it.2017.08.003
7. Souquette A, Thomas PG. Past life and future effects — how heterologous infections alter immunity to influenza viruses. *Front. Immunol*. 2018;9: article 1071. doi: 10.3389/fimmu.2018.01071 .
8. Monto A. S., Malosh R.E., Petrie J.G., Martin E.T. The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *J Infect Dis*. 2017;215(12):1782–1788. doi:10.1093/infdis/jix173
9. Ochando J., Mulder W. J. M., Madsen J.C., Netea M. G., et al. Trained immunity – basic concepts and contributions to immunopathology. *Nature Reviews | Nephrology Reviews*. 2023;19:23–37. doi:org/10.1038/s41581-022-00633-5
10. Taks E. J.M., Moorlag S. J.C.F.M., Netea M.G., van der Meer J. W.M. Shifting the Immune Memory Paradigm: Trained Immunity in Viral Infections. *Annu. Rev. Virol*. 2022;9:469–89. doi:org/10.1146/annurev-virology-091919-072546
11. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6
12. Харченко Е. П. Распространенность в геноме вирусов человека малых гомологичных и комплементарных фрагментов и возможная их роль. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(4):393–404. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404
13. Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):4–14. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6
14. Suresh Bindu, Satyabrata Dandapat, Rajendran Manikandan, Murali Dinesh, et al. Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(1):e2040238 (19 pages). doi:org/10.1080/21645515.2022.2040238
16. Edelman G.M., Gaily J.A. Degeneracy and complexity in biological systems. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001;98:13763–13768. doi: 10.1073/pnas.231499798
17. Hoffmann J.A., Kafatos F.C. Janeway C.A., Ezekowitz R.A. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*. 1999;284:1313–1318. doi:10.1126/science.284.5418.1313
18. Crozat K., Vivier E., Dalod M. Crosstalk between components of the innate immune system: promoting anti-microbial defenses and avoiding immunopathologies. *Immunological Reviews*, 2009;Vol. 227:129–149. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00736.x
19. Kang J.Y., Lee Jie-Oh. Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annu. Rev. Biochem*. 2011;Vol. 80:917–941. doi:10.1146/annurev-biochem-052909-141507
20. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 2011;Vol.34:637–650. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
21. Paust S., Senman B., von Andrian U.H. Adaptive immune responses mediated by natural killer cells. *Immunological Reviews*. 2010;Vol.235:286–296. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00906.x
22. Mahajan S., Kode V., Bhojak K., Magdalene C.M., et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. *bioRxiv 2020*. Preprint. doi:10.1101/2020.11.03.367375
23. Ziogas A., Netea M.G. Trained immunity-related vaccines: innate immune memory and heterologous protection against infections. *Trends Mol Med*. 2022;28(6):497–512. doi: 10.1016/j.molmed.2022.03.009

References

1. Kharchenko EP. The Pandemic is in Progress: Long Covid, Omicrons, Vaccination and Vaccines. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022; 21(5): 120–137 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137
2. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Rethinking next-generation vaccines for coronaviruses, influenza viruses, and other respiratory viruses. *Cell Host & Microbe*. 2023 31 146–157. doi:10.1016/j.chom.2022.11.016
3. Kharchenko EP. Novel Method of Immunoepitope Recognition, Long-Term Immunity Markers, Immunosuppressive Domains and Vaccines against COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1): 4–20 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20
4. <https://assets.publishing.service.gov.uk>. Can we predict the limits of SARS-CoV-2 variants and their phenotypic consequences?
5. Kharchenko EP. Common Features of Coronavirus and Influenza Pandemics and Surface Proteins of their Pathogens. *Parallels. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4):4–18 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18
6. Mi-Hyun Lee, Bum-Joon Kim. COVID-19 vaccine development based on recombinant viral and bacterial vector systems: combinatorial effect of adaptive and trained immunity. *Journal of Microbiology*. 2022; 60(3): 321–334. doi: 10.1007/s12275-022-1621-2
7. Henry C, Palm A-KE, Krammer F, et al. From original antigenic sin to the universal influenza virus vaccine. *Trends in immunology*. 2018;39(1):70–9. doi: 10.1016/j.it.2017.08.003
8. Souquette A, Thomas PG. Past life and future effects – how heterologous infections alter immunity to influenza viruses. *Front. Immunol*. 2018;9: article 1071. doi: 10.3389/fimmu.2018.01071
10. Monto A.S., Malosh R.E., Petrie J.G., Martin E.T. The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *J Infect Dis*. 2017; 215(12):1782–1788. doi: 10.1093/infdis/jix173
11. Kharchenko E.P. Occurrence of small homologous and complementary fragments in human virus genomes and their possible role // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017; 7 (4): 393–404. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.
12. Kharchenko EP. The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human – its Possible Influence on Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):4 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-
13. Taks E. J.M., Moorlag S. J.C.F.M., Netea M.G., van der Meer J. W.M.. Shifting the Immune Memory Paradigm: Trained Immunity in Viral Infections. *Annu. Rev. Virol*. 2022;9:469–89. doi: 10.1146/annurev-virology-091919-072546
14. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:375–388. doi 10.1038/s41577-020-0285-6
15. Bindu S., Dandapat S., Manikandan R., Dinesh M., et al. Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(1):e2040238 (19 pages) doi: 10.1080/21645515.2022.2040238
16. Ochando J., Mulder W. J. M., Madsen J.C., Netea M. G., et al. Trained immunity – basic concepts and contributions to immunopathology. *Nature Reviews. Nephrology Reviews*. 2023;19:23–37. doi:10.1038/s41581-022-00633-5
17. Edelman G.M., Gaily J.A. Degeneracy and complexity in biological systems. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001;98:13763–13768. doi: 10.1073/pnas.231499798
18. Hoffmann J.A., Kafatos F.C. Janeway C.A., Ezekowitz R.A. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*. 1999; 284: 1313–1318. doi: 10.1126/science.284.5418.1313
19. Crozat K., Vivier E., Dalod M. Crosstalk between components of the innate immune system: promoting anti-microbial defenses and avoiding immunopathologies. *Immunological Reviews*. 2009; 227:129–149. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00736.x
20. Kang J.Y., Lee Jie-Oh. Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annu. Rev. Biochem*. 2011;80:917–941. doi: 10.1146/annurev-biochem-052909-141507
21. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 2011;34:637–650. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
22. Paust S., Senman B., von Andrian U.H. Adaptive immune responses mediated by natural killer cells. *Immunological Reviews*. 2010;235:286–296. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00906.x
23. Mahajan S., Kode V., Bhojak K., Magdalene C.M., et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. *bioRxiv 2020*. Preprint. doi:10.1101/2020.11.03.367375
24. Ziogas A., Netea M.G. Trained immunity-related vaccines: innate immune memory and heterologous protection against infections. *Trends. Mol Med*. 2022;28(6):497–512. doi: 10.1016/j.molmed.2022.03.009

Об авторе

- **Евгений Петрович Харченко** – д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила 12.02.2023. Принята к печати: 12.03.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Eugene P. Kharchenko** – Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russian Federation, St. Petersburg, Torea pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 12.02.2022. Accepted: 12.03.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36>

Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России

Л. С. Карпова*¹, А. Б. Комиссаров¹, К. А. Столяров¹, Н. М. Поповцева¹,
Т. П. Столярова¹, М. Ю. Пелих¹, Д. А. Лиознов^{1,2}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

Резюме

Актуальность. По прошествии двух с половиной лет пандемии COVID-19 несомненный интерес представляет оценка особенностей различных этапов пандемии. **Цель.** Оценить интенсивность эпидемического процесса в каждый из пяти подъёмов COVID-19 в России. **Материалы и методы.** Проведён анализ заболеваемости, госпитализации и летальных исходов от COVID-19 населения в целом и по возрастным группам в 48 (в I подъём) и 54 городах (в V подъём) и данных сайта российского консорциума по секвенированию геномов коронавируса. **Результаты.** Характер течения первых 5 подъёмов COVID-19 в России остается волнообразным. Подъёмы (волны) заболеваемости начинались в мегаполисах, отличалось направление распространения по ФО в различные волны заболеваемости. Результаты секвенирования геномов показали участие основных геновариантов коронавируса в этиологии заболеваемости в течение 3–4-х подъёмов. Некоторые выявленные геноварианты получали максимальное распространение в последующей волне пандемии. В России доминирующими в I волну заболеваемости были европейские потомки уханьского штамма (74,4%), во II – его дочерние геноварианты (68,5%), в III – AY.122 (80,1%), в IV – AY.122 (84,7%) и в V – Омикрон (76,7%). **Выводы.** Особенности каждого подъёма заболеваемости COVID-19 зависели от свойств доминирующих геновариантов: их способности передачи от человека к человеку и вирулентности. Скорость распространения пандемии по ФО, восприимчивость всех возрастных групп и интенсивность эпидемий были максимальными в период V подъёма заболеваемости при геноварианте Омикрон. Смертность была минимальной в I волну заболеваемости, максимальной – в IV при штаммах AY.122 и низкой – в период V подъёма при геновариантах Омикрона. Зависимость от времени года проявлялась подъёмом заболеваемости COVID-19 в летние месяцы в РФ в целом раньше, чем в большинстве ФО (сразу после мегаполисов).

Ключевые слова: 5 подъёмов COVID-19 в РФ, геноварианты коронавируса, заболеваемость, смертность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Карпова Л. С., Комиссаров А. Б., Столяров К. А. и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):23-36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36>

Благодарность. Приносим искреннюю благодарность сотрудникам Территориальных управлений Роспотребнадзора за плодотворное сотрудничество, сотрудникам Сколковского института науки и технологий (Сколтех) и другим участникам Российского консорциума по секвенированию геномов коронавируса (CORGI) за сотрудничество в сфере геномной эпидемиологии SARS-CoV-2, сотрудникам лечебно-профилактических организаций за предоставление материалов для исследований, а также всем российским лабораториям, депонирующим данные секвенирования SARS-CoV-2 в международную базу данных EpiCov GISAID.

Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the of the Five Waves of Morbidity in Russia

LS Karpova**¹, AB Komissarov¹, KA Stolyarov¹, NM Popovtseva¹, TP Stolyarova¹, MYu Pelikh¹, DA Lioznov^{1,2}

¹The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

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

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

Abstract

Relevance. An assessment of the characteristics of the different phases of the COVID-19 pandemic is clearly of interest. **Aim.** To assess the intensity of the epidemic process in each of the five waves of COVID-19 in Russia. **Materials and methods.** The data on morbidity, hospitalization and deaths from COVID-19 of the population as a whole and by age groups from 48 (in the I rise) to 54 cities (in the V wave) and data from the website of the Russian consortium for sequencing coronavirus genomes were analyzed. **Results.** The nature of the course of the first 5 waves in the incidence of COVID-19 in Russia remains undulating. The waves in morbidity began in megacities, and the direction of spread across the FD differed in different waves of morbidity. The results of gene sequencing showed the participation of the main genovariants of the coronavirus in the etiology of diseases up to 3-4 waves. Some genovariants identified earlier received maximum distribution in the following wave. In Russia, the European descendants of the Wuhan strain (74.4%) were dominant in the I wave in morbidity, in the II wave – its daughter genovariants (68.5%), in the III – AY.122 (80.1%), in the IV – AY.122 (84.7%) and in the V wave – Omicron (76.7%). **Conclusions.** The features of each wave in the incidence of COVID-19 depended on the properties of the dominant genovariants: their ability to transmit from person to person and virulence. The rate of spread of the epidemic by FD, the susceptibility of all age groups and the intensity of epidemics were maximal during the period of the V wave in morbidity with the Omicron gene variant. Mortality was minimal in the I wave of morbidity, maximal in the IV with AY.122 strains and low in the V wave with Omicron genovariants. The influence of the season of the year was manifested in the summer season by an increase in the incidence of COVID-19 earlier in the Russian Federation as a whole (immediately after megacities) than in most federal districts, but with a lower incidence.

Keywords: 5 COVID-19 waves in the Russian Federation, coronavirus genovariants, morbidity and mortality
No conflict of interest to declare.

For citation: Karpova LS, Komissarov AB, Stolyarov KA, et al. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the Five Waves of Morbidity in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):23-36 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36>

Acknowledgements: we express our sincere gratitude to the staff of the Territorial Departments of Rospotrebnadzor for their fruitful collaboration, the staff of Skolkovo Institute of Science and Technology (Skoltech) and other members of the Russian Consortium for Coronavirus Genome Sequencing (CORGI) for collaboration in the field of SARS-CoV-2 genomic epidemiology, employees of treatment and prevention institutions for providing research materials, as well as all Russian laboratories depositing SARS-CoV-2 sequencing data into the international EpiCov GISAID database.

Введение

За время пандемии COVID-19 на протяжении более чем двух с половиной лет установлено возникновение в различных частях земного шара и распространение по континентам генетических вариантов вируса SARS-CoV-2, отличающихся в различной степени контагиозностью, вирулентностью и другими свойствами [1–3]. Показано, что важнейшим компонентом эпидемиологического надзора в настоящее время являются данные молекулярно-генетического исследования COVID-19 [4].

Цели – оценить интенсивность эпидемического процесса COVID-19 в каждом из пяти подъёмов заболеваемости в пандемию в России, федеральных округах (ФО) и в возрастных группах населения по показателям заболеваемости, госпитализации и смертности, а также влияние на процесс доминирующего геноварианта коронавируса.

Материалы и методы

Сбор данных описан в предыдущей публикации [5]. Для изучения заболеваемости и смертности от COVID-19 населения Москвы, Санкт-Петербурга и РФ в целом использовали данные сайта Стопкоронавирус.рф [6]. Проведён анализ данных заболеваемости, госпитализаций и летальных исходов COVID-19 населения в целом и по возрастным

группам в 48 (I подъём) и в 54 городах (V подъём), расположенных в восьми ФО РФ различных климатогеографических зонах. Общая численность совокупного наблюдаемого городского населения по ФО: Приволжский – от 5 631 216 до 7 659 354, Сибирский – от 5 356 029 до 6 617 765, Центральный – от 4 198 892 до 5 765 014, Дальневосточный – от 2 229 127 до 3 015 114, Северо-Западный – от 1 184 434 до 2 425 773, Южный – от 1 967 340 до 2 375 014, Уральский – от 1 200 714 до 2 077 090, Северо-Кавказский – от 589 874 до 756 497. Общая численность совокупного населения в наблюдаемых городах составила от 21 974 167 человек в I волну заболеваемости и в V – 31 391 621 человек.

Численность наблюдаемого населения увеличивалась с I волны подъёма заболеваемости по V волну с 146 748 590 до 146 880 432 человек, в Москве – с 12 443 566 до 12 666 569 и в Санкт-Петербурге – с 5 383 890 человек до 5 384 342.

Филодинамика пандемии коронавируса изучена по данным российского консорциума по секвенированию геномов коронавирусов (CORGI) и сервиса Taxameter [7].

Рассчитаны абсолютные и интенсивные показатели недельной динамики заболеваемости (на 10 тыс. населения), госпитализаций (на 10 тыс. населения), смертности (на 100 тыс. населения),

показатель летальности (%) и суммарные для каждой из пяти волн заболеваемости. Условным началом подъёма заболеваемости считали уровень заболеваемости, равный приблизительно 1,0 на 10 тыс. населения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена в программе Excel с применением t-критерия Стьюдента, при значимости $P = 95\%$, методов корреляционного анализа, при $P > 95\%$, значимости коэффициента корреляции и наименьших квадратов для расчета коэффициента линейного тренда.

Результаты и обсуждение

Динамика заболеваемости COVID-19 в России как в мире носит волнообразный характер:

I волна (весенне–летняя) – с марта 2020 г. по август 2020 г. (6 месяцев), II (осенне–зимняя) – с октября 2020 г. по апрель 2021 г. (8 месяцев), III (весенне–летняя) – с мая по август 2021 г. (4 месяца), IV (осенне–зимняя) – с октября по декабрь 2021 г. (4 месяца) и V волна – с января по май 2022 г. (5 месяцев) (рис. 1). Такие же подъёмы заболеваемости COVID-19 в России отмечены в работе Акимкина В. Г. с соавт. [8].

Подъём заболеваемости в каждую волну начинался в мегаполисах, сначала в Москве, затем в Санкт-Петербурге, за исключением Приволжского ФО, где подъём заболеваемости начался раньше, чем в Москве (в IV волну), и в Санкт-Петербурге (во II волну) (рис. 2). Направление и скорость распространения заболеваемости COVID-19 в ФО

Рисунок 1. Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19 населения Российской Федерации в 2020–2022 гг.

Figure 1. Dynamics of morbidity and mortality from COVID-19 of the population Russian Federation in 2020–2022

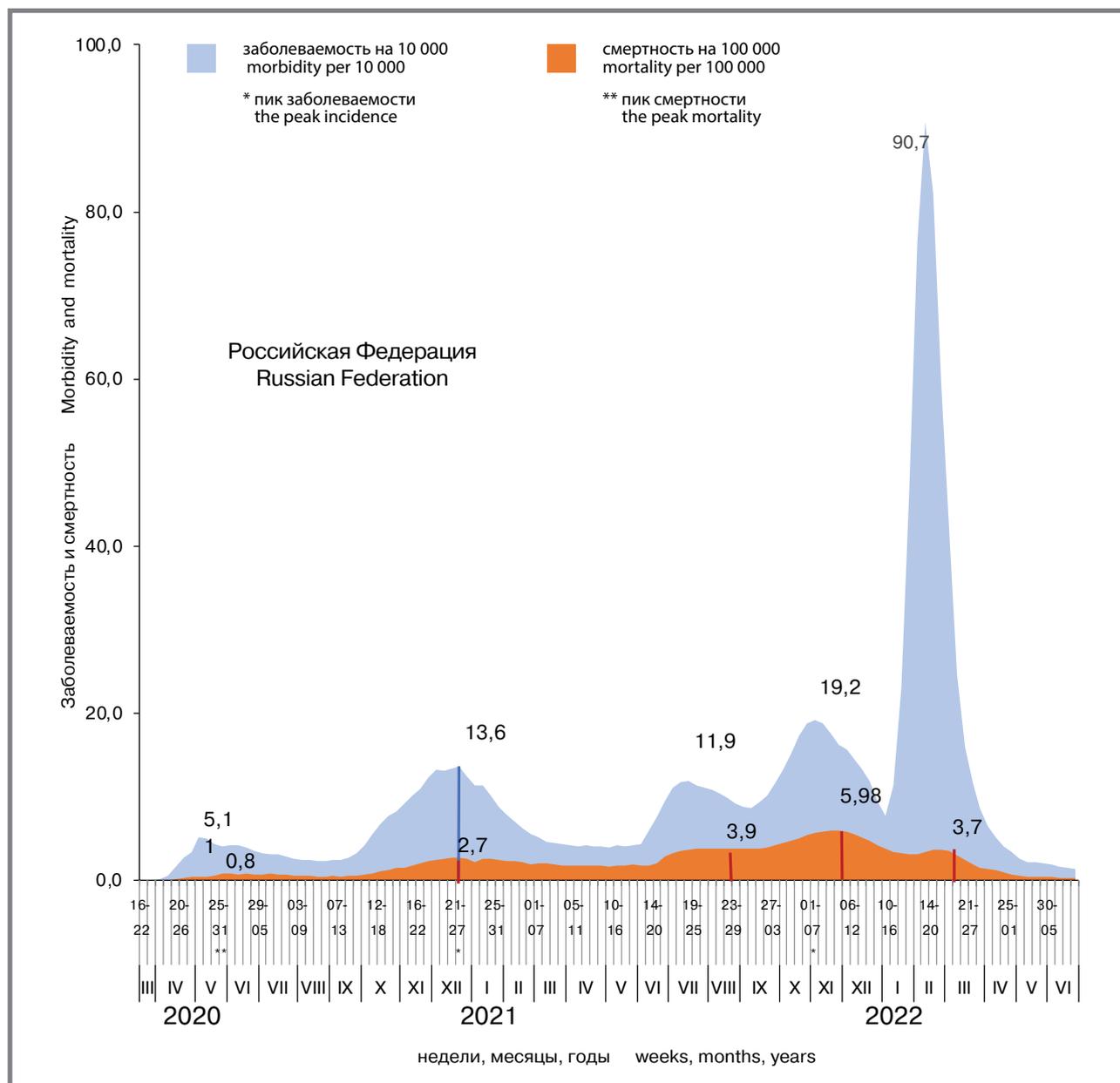
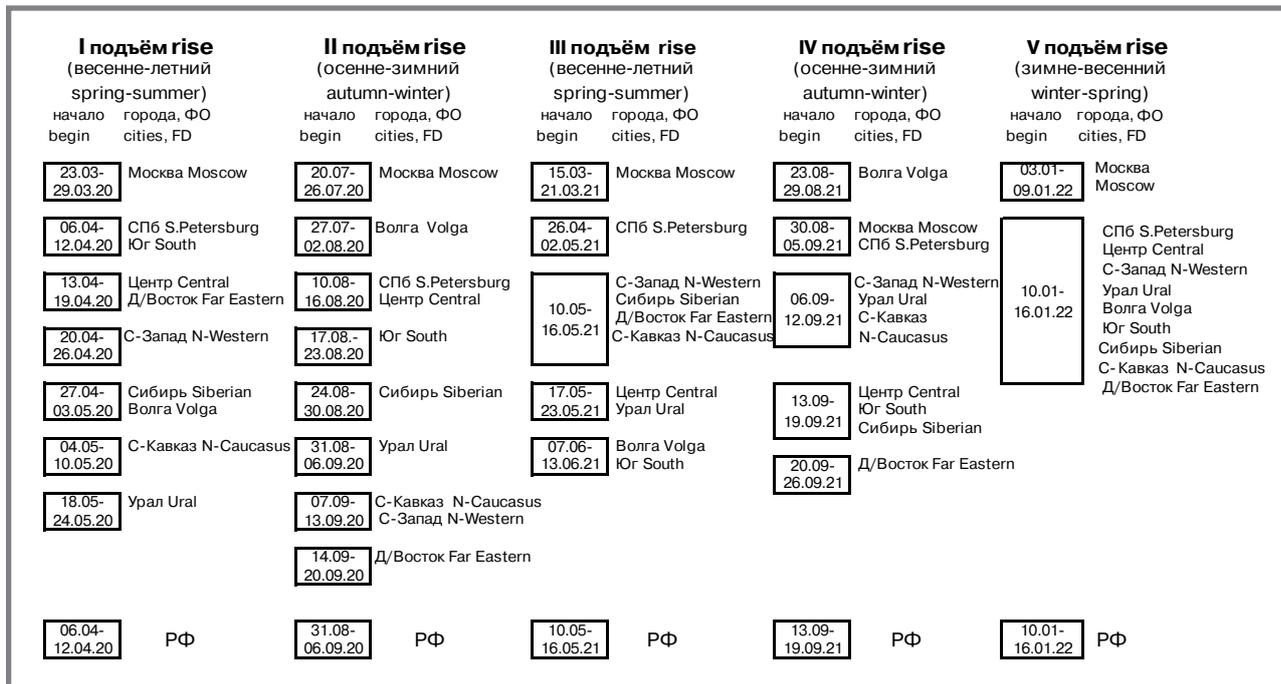


Рисунок 2. Последовательность распространения 5 подъёмов заболеваемости COVID-19 среди населения РФ в целом, Москвы, Санкт-Петербурга и городов федеральных округов (2020–2022)
Figure 2. The sequence of the spread of 5 COVID-19 waves among the population of the Russian Federation as a whole, cities of Moscow, St. Petersburg and in federal districts (2020–2022)



отличались в каждую волну, но первыми вовлекались города ФО европейской части России. Отмечена тенденция чередования вовлечения округов в пандемию: округа, вовлечённые в эпидемию среди первых, в следующую волну были среди последних. В первые три волны заболеваемости ФО включались в пандемию медленнее, чем в IV, и особенно в V волну (в течение 2 недель). Рост заболеваемости населения РФ в целом в I и III волны подъёма заболеваемости начинался раньше, сразу после Москвы и Санкт-Петербурга, а во II и IV – значительно позже, после не только мегаполисов, но и ФО, в V волну подъём был стремительным, начался на следующей неделе после Москвы, одновременно со всеми ФО.

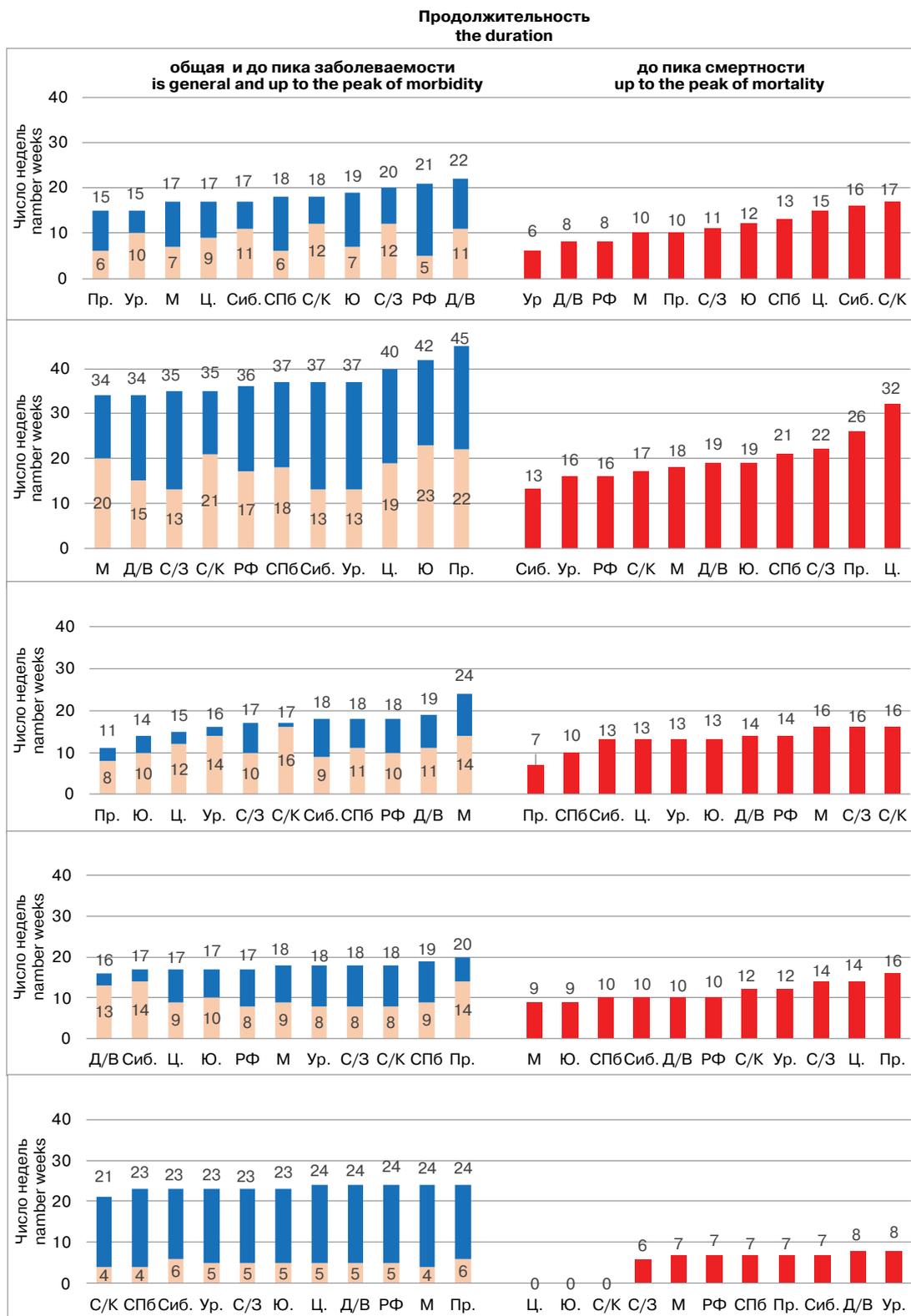
В целом по РФ во II волну подъём заболеваемости продолжался дольше, чем в I и III волны (общая продолжительность волны 36 недель против 21 и 18 соответственно), продолжительность развития волны до пика заболеваемости составила 17 недель против 5 и 10 соответственно и до пика смертности – 16 недель против 8 и 14 (рис. 3). В округах и мегаполисах была аналогичная картина.

Подъёмы заболеваемости IV и V волны были вызваны разными геновариантами коронавируса, но регистрировались в течение одного осенне-зимне-весеннего сезона. Общая продолжительность IV и V волн подъёма заболеваемости составила в целом по РФ соответственно 17 и 24 недели и в мегаполисах и федеральных округах: в IV волну – от 16 до 20 и в V – от 21 до 24 недель. Продолжительность II волны (осенне-зимняя) подъёма заболеваемости и волн IV с V в сумме,

развившихся в такой же осенне-зимний период, была сходна для РФ в целом (36 и 41 неделя в сумме) и для мегаполисов и ФО (от 34 до 45 и от 37 до 44 недель соответственно). При этом продолжительность подъёма заболеваемости в V волну была короче в федеральных округах (от 4 до 6 против от 8 до 14 недель), как и период достижения пика смертности в России в целом (7 против 10 недель) и в мегаполисах и федеральных округах (от 0 до 8 против от 9 до 16 недель). Сходство подъёмов заболеваемости во II волну и в IV и V волны в сумме по общей продолжительности, по-видимому, связано с общим сезоном, а то, что в V волну подъём заболеваемости был короче, объясняется различием доминирующих геновариантов в этиологии заболеваний, то есть с большей контагиозностью геноварианта Омикрон по сравнению с Дельта.

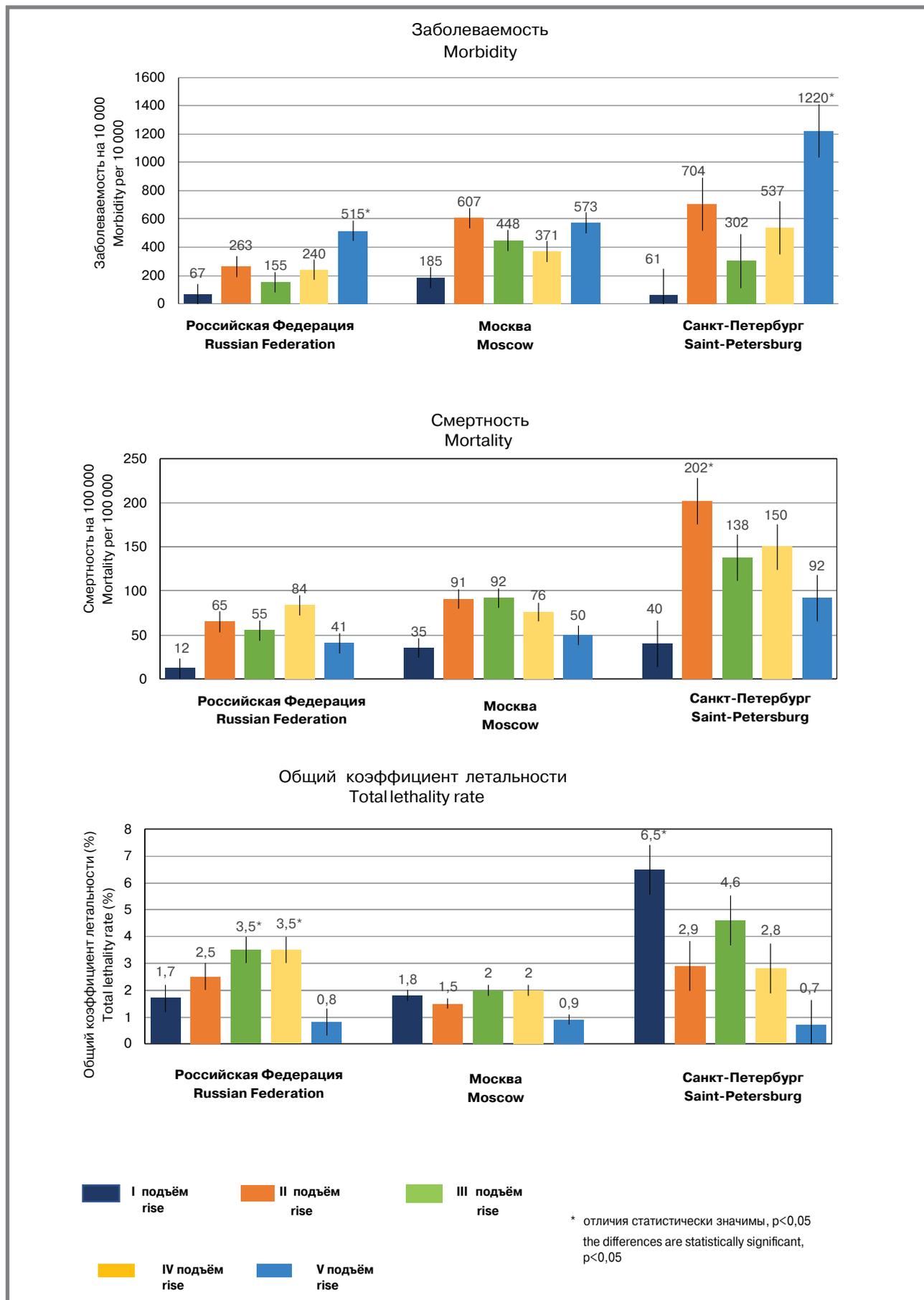
Сравнение заболеваемости COVID-19 в каждую из пяти волн подъёма заболеваемости в мегаполисах и Российской Федерации в целом показало, что самая низкая заболеваемость зарегистрирована в I (весенне-летняя) волну. В дальнейшем сбывлся прогноз на 2021 г. об ухудшении ситуации с новой коронавирусной инфекцией [9]. Во II (осенне-зимняя) волну подъёма заболеваемости был выше, чем в I, по России в целом, в Москве и в Санкт-Петербурге ($p < 0,05$) (рис. 4). В V (зимне-весенний) подъём заболеваемости была статистически значимо выше, чем в первые 4 волны, особенно в Санкт-Петербурге и по РФ в целом, кроме Москвы, где статистически значимых отличий между II и V подъёмами не выявлено.

Рисунок 3. Продолжительность каждого подъёма общая, до пика заболеваемости и пика смертности в Российской Федерации, Москве, Санкт-Петербурге и городах федеральных округов
Figure 3. The duration of each wave is total, up to the peak of morbidity and to the peak mortality in the Russian Federation, Moscow, St. Petersburg and cities of federal districts



Округа Districts: Пр. – Приволжский Volga, Сиб. – Сибирский Siberian, Ц. – Центральный Central, Д/В – Д-Восточный Far Eastern, Ур. – Уральский Ural, С/З – С-Западный N.-Western, Ю. – Южный South, С/К – С-Кавказский N.-Caucasus

Рисунок 4. Заболеваемость, смертность и общий коэффициент летальности в России, Москве и Санкт-Петербурге в каждую из 5 волн подъёма заболеваемости COVID-19 (2020–2022гг.)
Figure 4. Morbidity, mortality and total mortality rate in Russia, Moscow and St. Petersburg in each of the 5 COVID-19 waves (2020–2022)



Смертность в I волну была самой низкой, а в следующие три волны – высокой в РФ в целом, в Москве и Санкт-Петербурге, особенно во II волну. В V волну (зимне-весенняя) смертность была статистически значимо ниже, чем в предыдущие три волны подъёма заболеваемости, но осталась выше, чем в I (весенне-летняя) волну в Санкт-Петербурге (100 и 40 на 100 тыс.), Москве (52 и 35 на 100 тыс.) и в РФ в целом (44 и 12 на 100 тыс.).

Коэффициент летальности в динамике в I волну (весенне-летняя) был самым высоким в Санкт-Петербурге (6,5%) по сравнению с Москвой и Россией в целом (1,8% и 1,7%) ($p < 0,05$). В следующие четыре волны подъёма заболеваемости коэффициент летальности по РФ в целом увеличивался, в Москве оставался приблизительно на одном уровне, а в Санкт-Петербурге снижался. В V волну коэффициент летальности был самым низким: в РФ – 0,8%, Санкт-Петербурге – 0,8% и Москве – 0,9% ($p < 0,05$). Снижение уровня смертности среди населения объясняется низкой вирулентностью геноварианта Омикрон.

Заболеваемость COVID-19 в IV волну увеличилась по сравнению с первыми тремя в большинстве ФО, кроме Северо-Западного и Дальневосточного ФО, где она была выше во II волну (осенне-зимняя) (рис. 5). В V волну (зимне-весенняя) заболеваемость COVID-19 увеличилась и стала выше, чем в предыдущие волны во всех ФО ($p < 0,05$). Максимальный показатель заболеваемости в V волну был выше в Северо-Западном ФО (931 на 10 тыс.) и Дальневосточном ФО (887 на 10 тыс.), а минимальный – в Северо-Кавказском ФО (294 на 10 тыс.), то есть в тех же округах, как и в предыдущие волны.

Показатель госпитализации в первые три волны определялся уровнем заболеваемости и, следовательно, вероятностью большего числа тяжелых клинических форм. В V волну показатель госпитализации значительно увеличился в Сибирском и Уральском ФО (в 3,6 и 4,1 раза), в Северо-Западном и Дальневосточном ФО (только в 1,6 раза) и сохранялся на том же уровне в остальных ФО. Максимальный уровень госпитализаций был в V волну в Сибирском, Северо-Западном и Уральском ФО, а минимальной – в Приволжском и Центральном ФО.

Смертность во время IV волны в большинстве округов была выше по сравнению с другими волнами подъёма заболеваемости. Максимальный показатель смертности отмечен в Центральном, Южном, Уральском, Сибирском и Северо-Западном ФО, в остальных округах он был значительно ниже. В V волну подъёма заболеваемости по сравнению с предыдущими, кроме I волны с минимальным числом смертей, показатель смертности был ниже в большинстве ФО ($p < 0,05$), кроме Северо-Западного и Дальневосточного, где снижение смертности не было статистически значимым.

Сравнение в динамике заболеваемости в возрастных группах населения наблюдаемых городов показало, что в IV волну, по сравнению с предыдущими, заболеваемость увеличилась только среди детей (в 1,6–1,8 раза), а в V волну – во всех возрастных группах: среди населения в целом и лиц в возрасте 15–64 лет (в 2,3 раза), старше 65 лет (в 1,9 раза) и особенно среди детей (в 2,4–2,9 раза) ($p < 0,05$) (рис. 6). Заболеваемость в V волну была больше, чем в предыдущие, во всех возрастных группах ($p < 0,05$) и показатель госпитализаций увеличился среди населения в целом в 1,7 раза, больше среди детей (в 2,5–2,9 раза) и меньше среди взрослых (в 1,6 раза). При этом госпитализаций было больше, чем во все предыдущие волны подъёма заболеваемости, среди детей ($p < 0,05$) и взрослых за исключением II волны.

Смертность в IV волну подъёма заболеваемости увеличилась среди населения в целом в 1,9 раза, и только среди лиц в возрасте 15–64 лет и старше 65 лет соответственно в 2 и 1,9 раза. В период V волны, несмотря на увеличение заболеваемости во всех возрастных группах, снизилась смертность среди населения в целом в 1,7 раза, среди лиц в возрасте 15–64 лет – в 2,0 раза и старше 65 лет – в 1,6 раза, но увеличилась среди детей 0–2 лет (0,2 против 0,1) в 2 раза, 3–6 – (0,3 против 0,06) в 5 раз и 7–14 лет – в 1,3 раза, при этом, различия статистически значимы среди всех возрастных групп, кроме детей 7–14 лет.

Вклад возрастных групп в заболеваемость COVID-19 и смертность была различной. Доля лиц в возрасте 15–64 лет среди заболевших составляла 68,0–74,0% и среди госпитализированных – 47,0–68,0%, а среди умерших – 22,0–30,0% (рис. 7). Доля лиц старше 65 лет в заболеваемости составила только 18,0–23,0%, среди госпитализированных 25,0–39,0%, но среди умерших была самой большой – 70,0–78,0%. Доля детей 0–14 лет была менее значительной и составляла в заболеваемости 7,0–14,0% и в госпитализациях – 5,0–17,0%, случаев смерти в I волну зарегистрировано не было, в другие – 0,003–0,03%.

В динамике доля лиц в возрасте 15–64 лет снижалась в заболеваемости (коэффициент линии тренда $k = -1,5$) и среди умерших ($k = -1,54$) и, особенно, среди госпитализированных ($k = -4,9$). Доля лиц старше 65 лет в заболеваемости изменялась незначительно ($k = -0,08$), но увеличилась среди госпитализированных ($k = 2,4$) и умерших ($k = 1,55$). Доля детей до 14 лет в динамике имела тенденцию к увеличению в заболеваемости и среди госпитализированных, особенно среди детей 7–14 лет ($k = 0,9$ и $k = 1,1$).

В IV волну распространения COVID-19 отмечено увеличение заболеваемости детей до 14 лет во всех ФО и среди взрослых в большинстве ФО, кроме Северо-Западного, Дальневосточного, Уральского и Приволжского ФО, где болели меньше, чем во II волну (рис. 8). Во время V волны

Рисунок 5. Сравнение заболеваемости, госпитализации и смертности в федеральных округах населения наблюдаемых городов в каждый из 5 подъёмов COVID-19 (2020–2022 гг.)

Figure 5. Comparison of morbidity, hospitalization and mortality in the Federal Districts of the population of the observed cities in each of the 5 COVID-19 wave (2020–2022)

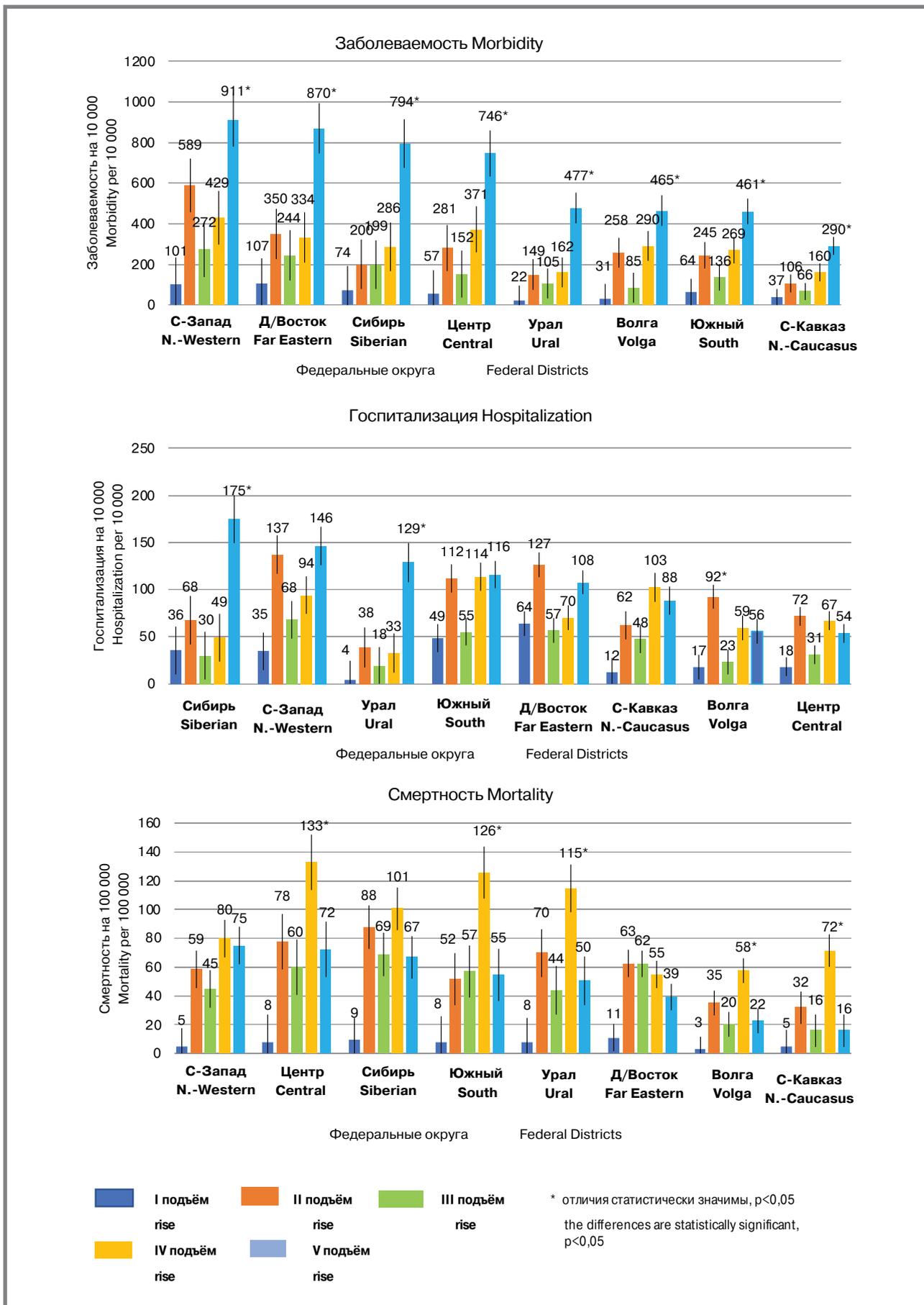


Рисунок 6. Сравнение заболеваемости, госпитализации и смертности в возрастных группах населения наблюдаемых городов в каждую из 5 волн подъема заболеваемости COVID-19 (2020–2022 гг.)
Figure 6. Comparison of morbidity, hospitalization and mortality in the age groups of the population of the observed cities in each of the 5 waves of COVID-19 (2020–2022)

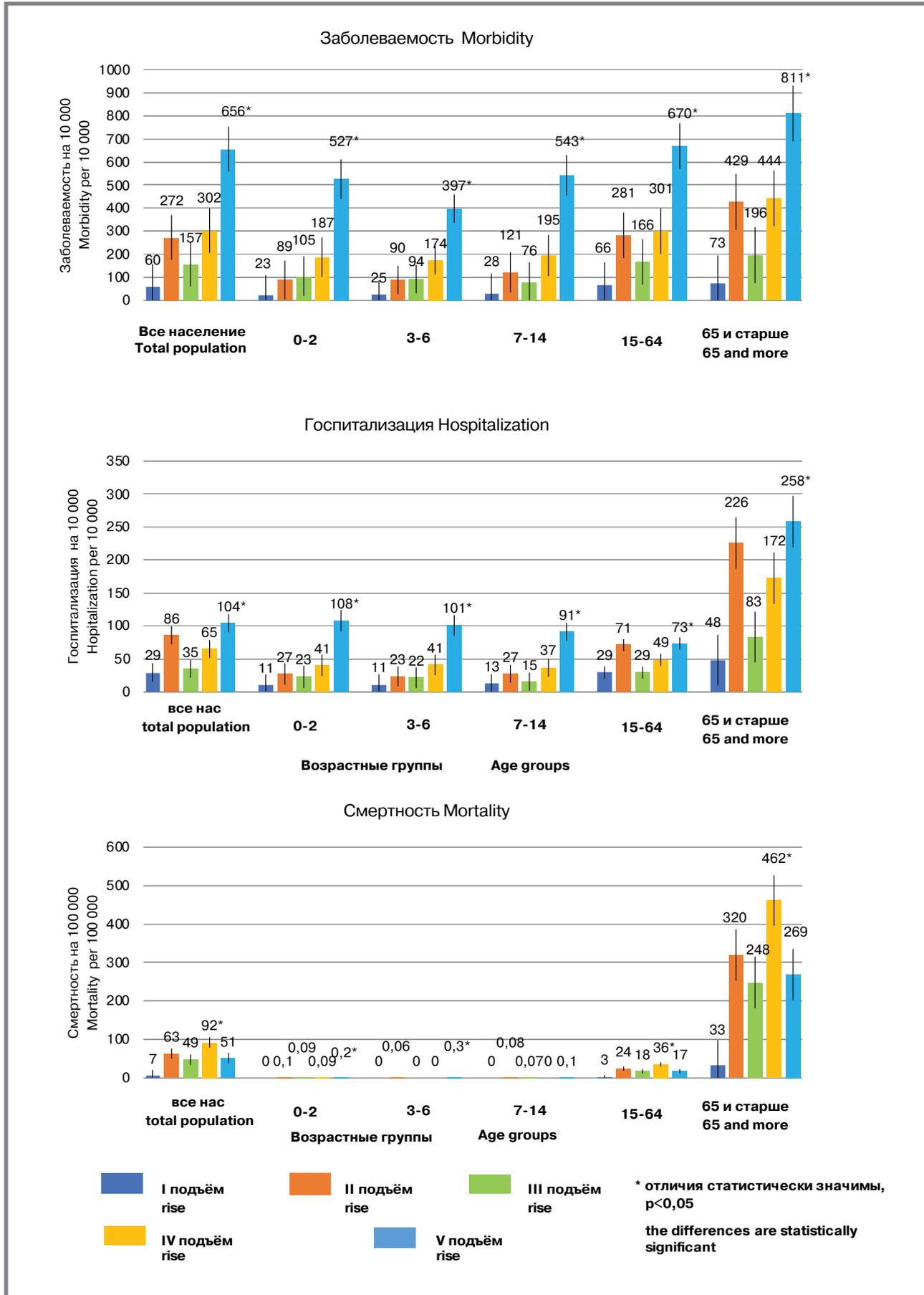


Рисунок 7. Доля (%) возрастных групп в заболеваемости, госпитализациях и смертности населения наблюдаемых городов в каждую из 5 волн подъема заболеваемости COVID-19 (2020–2022гг.)
Figure 7. Proportion (%) of age groups in morbidity, hospitalizations and mortality population of observed cities in each of the 5 waves of COVID-19 (2020–2022)

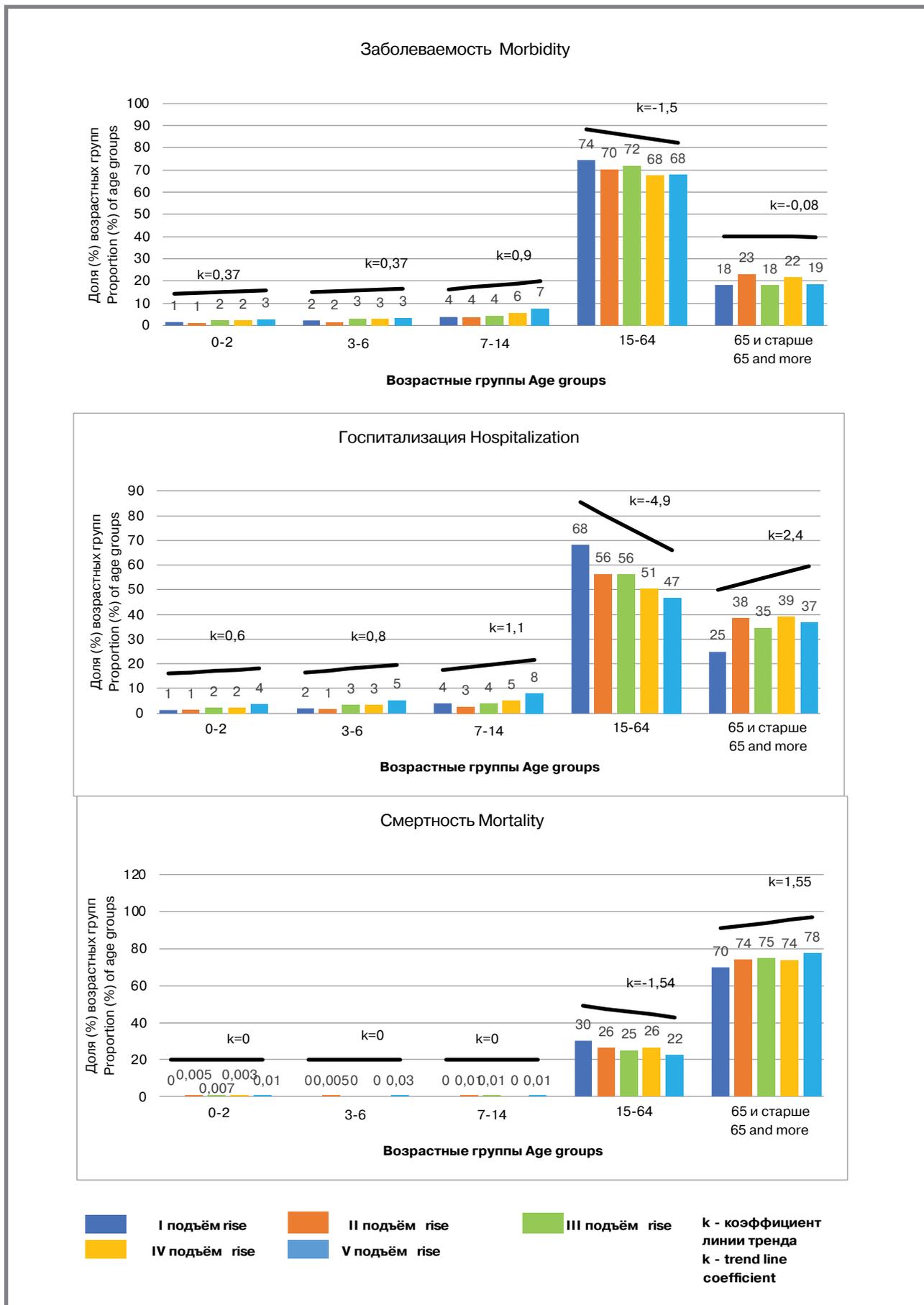
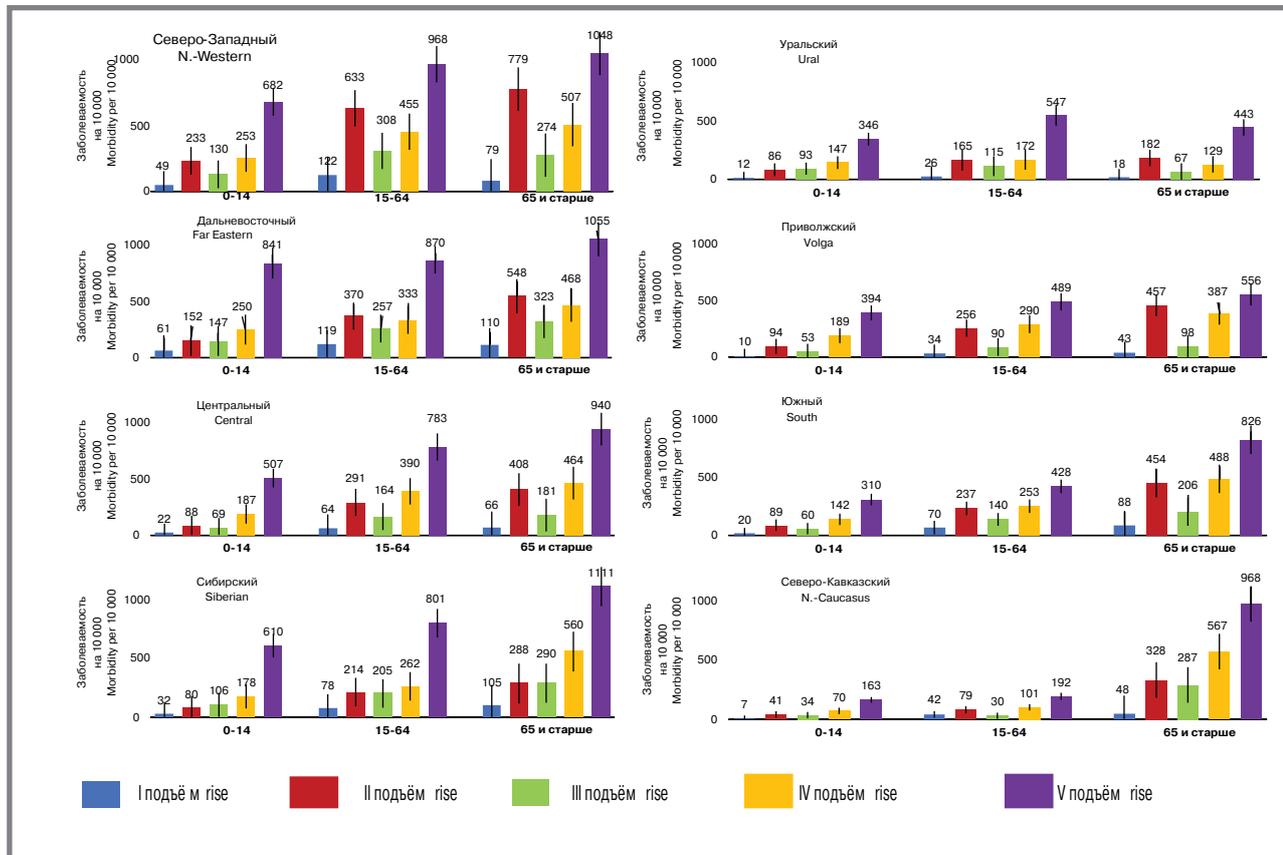


Рисунок 8. Заболеваемость Covid-19 в возрастных группах населения наблюдаемых городов по федеральным округам в каждом из 5 подъёмов

Figure 8. Incidence of Covid-19 in the age groups of the population of the observed cities by Federal Districts in each of the 5 waves



заболеваемость стала выше во всех ФО и во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Исключение составили Северо-Западный и Приволжский ФО, где статистически значимых отличий в заболеваемости лиц старше 65 лет не выявлено, что связано с высокой заболеваемостью их во II волну подъёма заболеваемости.

Сравнение уровня госпитализаций в каждой из пяти волн с летальностью (% умерших) подтвердило отмеченную нами ранее [5] обратную корреляционную связь между ними, то есть чем больше было госпитализированных среди заболевших, тем меньше было умерших (рис. 9). Величина коэффициента обратной корреляции зависела от возраста: среди лиц старше 65 лет, по сравнению с лицами в возрасте 15–64 года, была ниже только в I волну подъёма заболеваемости ($r = -0,64$ против $r = -0,71$) и выше во время следующих четырёх волн ($r = -0,62$, $r = -0,58$, $r = -0,43$ и $r = -0,71$ против $r = -0,43$, $r = -0,55$, $r = -0,28$ и $r = -0,53$).

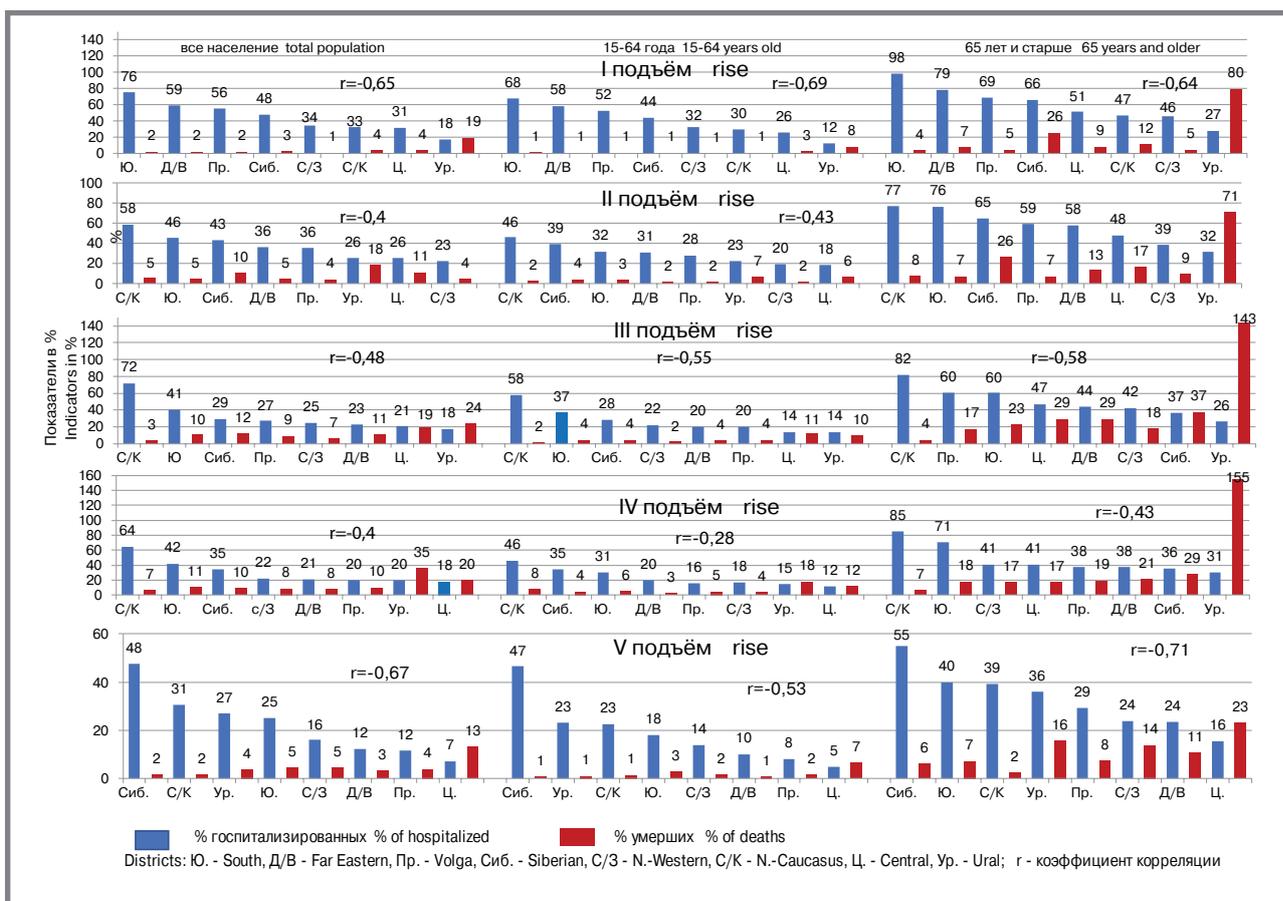
Коэффициент обратной корреляции между уровнями госпитализаций и летальности был больше в I и V волны подъёма заболеваемости среди населения в целом ($r = -0,65$ и $r = -0,67$ против $r = -0,40$, $r = -0,48$ и $r = -0,40$) и во всех возрастных группах: 15–64 лет ($r = -0,69$ и $r = -0,53$, против

$r = -0,43$, $r = -0,55$ и $r = -0,28$) и старше 65 лет ($r = -0,64$ и $r = -0,71$ против $r = -0,62$, $r = -0,58$ и $r = -0,43$).

Волнообразный характер течения COVID-19, по-видимому, связан со сменой доминирующего возбудителя.

По данным сайта российского консорциума по секвенированию геномов коронавирусов, с начала пандемии в России в динамике показана длительная циркуляция основных геновариантов вируса SARS-CoV-2: B.1, B.1.1, B.1.1.317 – от 1 года 9 месяцев до 1 года 11 месяцев, геновариант B.1.1 участвовал в этиологии заболеваний трёх волн подъёма заболеваемости, геновариант B.1. и B.1.1.317 – четырёх волн; AY.122 циркулировал 1 год 2 месяца, в течение четырёх волн; B.1.617.2 циркулировал в течение 1 года с конца II по IV волны; B.1.1.7 – в течение II и III волн и новые геноварианты BA.1, BA.1.1, и BA.2 – в основном в период V волны подъёма заболеваемости в течение 7 и 6 месяцев (период наблюдения). Геноварианты, выявленные ранее в незначительном проценте случаев, в следующие подъёмы заболеваемости, вытесняя предыдущие, получали максимальное распространение (например, AY.122 – т.н. «русская дельта») или незначительное распространение (например, B.1.1.7 – Альфа) [10].

Рисунок 9. Процент госпитализированных и летальность от COVID-19 по федеральным округам
Figure 9. Percent of hospitalizations and mortality from COVID-19 by Federal districts



В I волну заболеваемости (март–август 2020) от больных коронавирусной инфекцией выделяли в основном генетические варианты B.1, B.1.1 и B.1.1.141, преимущественно B.1.1 (56,7%), B.1 (11,1%) и другие геноварианты в незначительном количестве (от 0,1% до 3,5%). Во II волну (сентябрь 2020–апрель 2021) снизилась доля B.1.1 до 36,4% и B.1 до 2,4%, но увеличилась до 15,3% доля прежде всего геноварианта B.1.1.317, и появились новые геноварианты: Альфа (B.1.1.7) – 6,5%, Дельта (B.1.617.2) – 0,2% и AY.122 – 0,4% [11]. В III волну (май– август 2021) снизились доли геновариантов, циркулирующих ранее, и геноварианта Альфа, но увеличилась доля геноварианта Дельта, особенно AY.122 – до 79,4%. В IV волну подъёма заболеваемости (сентябрь–декабрь 2021) сократился процент выявления геновариантов, доминировавших в I и II волны, но увеличились геноварианты Дельта, особенно сублиния AY.122 – до 81,3%. В ту же волну появились варианты Омикрон (BA.1, BA.1.1 и BA.1.15), не выявлявшиеся ранее в России. В V волну (январь–май 2022) сократилась доля всех геновариантов, циркулировавших ранее, но увеличилась доля Омикрон, особенно BA.1.1 – до 32,0%, и BA.1 – до 16,8% и BA.2 – до 24,8% появившегося только в январе 2022 г. Таким образом, доминирующими в I волну заболеваемости были европейские потомки уханьского варианта (74,4%), во II – его дочерние

геноварианты (68,5%), в III – AY.122 (до 80,1%), в IV – AY.122, чья доля достигла 84,7% и в V волну – Омикрон, чья доля увеличилась до 76,7%.

Этиология заболеваний COVID-19 совпадает с данными, полученными в отдельных регионах и по России в целом [12–15].

Подъём заболеваемости обычно начинался в мегаполисах (сначала в Москве), за исключением Приволжского ФО, где подъём заболеваемости в осенне-зимние периоды начинался раньше, чем в Москве (IV волна подъёма заболеваемости) и Санкт-Петербурге (II волна). Направление и скорость распространения COVID-19 по ФО отличались в каждый подъём заболеваемости. Первыми вовлекались в эпидемию города европейской части РФ, а распространение по ФО чередовалось в различные подъёмы, возможно, что в округах, вовлеченных в эпидемию последними, заболеваемость в конце подъёма была выше, и в следующий подъём они были среди вовлечённых первыми, например, Дальневосточный, Южный ФО.

Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции, смена циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 при полном отсутствии иммунитета у населения на начальном этапе распространения пандемии предопределили быстрый рост заболеваемости. В первые три волны подъёма заболеваемости федеральные округа

вовлекались в эпидемию медленнее, чем в IV волну и, особенно в V, когда рост заболеваемости был стремительным, и уже на следующей неделе после Москвы в эпидемию вовлеклись одновременно все ФО. В I волну подъёма заболеваемости интенсивность эпидемии в РФ в целом и в наблюдаемых городах была минимальной по заболеваемости на пике и за весь период эпидемии, а в V подъём – максимальной во всех федеральных округах и возрастных группах населения, а также увеличилась восприимчивость детей к коронавирусной инфекции и их доля в заболеваемости населения. Все это говорит о высокой контагиозности геноварианта Омикрон. Есть данные о росте индекса репродукции вируса в январе 2022 г. на территории Приволжского ФО, а также об увеличении доли детей в заболеваемости населения в 2022 г. [16–19]. Изменение возрастной структуры заболеваемости населения имеет особое значение для оценки эпидемической ситуации [20].

Смертность населения зависит, прежде всего, от вирулентности доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2. В I подъём заболеваемости смертность была минимальной среди населения РФ в целом и наблюдаемых городов за всю эпидемию и на пике, затем увеличивалась и максимальной была в период IV подъёма. В V подъём смертность стала меньше, чем в три предыдущие, что объясняется более низкой вирулентностью варианта Омикрон, чем доминирующих ранее. Однако смертность осталась выше, чем в I подъём, по-видимому, вирулентность B.1 и B.1.1. была еще меньше.

На течение подъёмов новой коронавирусной инфекции влияет сезон года. Подъём заболеваемости по РФ в целом в весенне-летние периоды начинался раньше, чем в осенне-зимние, что обусловлено сезонной миграцией населения на юг, а интенсивность эпидемий осенне-зимнего сезона была больше по продолжительности периода развития и всего подъёма и заболеваемости на пике и за весь период подъёма в связи с увеличением продолжительности нахождения людей зимой в закрытых помещениях.

Заключение

Сравнение заболеваемости COVID-19 в каждую из 5 волн пандемии в мегаполисах и Российской Федерации в целом показало, что самая низкая заболеваемость зарегистрирована в I (весенне-летняя) волну. Во II (осенне-зимняя) волну заболеваемость была выше, чем в I, по России в целом, в Москве и в Санкт-Петербурге ($p < 0,05$). В пятый, зимне-весенний подъём заболеваемость была статистически значимо выше, чем в предыдущие волны, особенно в Санкт-Петербурге и по РФ в целом. Заболеваемость COVID-19 увеличилась в IV волну в большинстве ФО по сравнению с первыми тремя, кроме Северо-Западного и Дальневосточного ФО, где она была выше во II волну (осенне-зимняя).

В V волну (зимне-весенняя) заболеваемость COVID-19 увеличилась и стала выше, чем в предыдущие волны во всех ФО ($p < 0,05$). Максимальный показатель заболеваемости в V волну был выше в Северо-Западном ФО (931 на 10 тыс.) и Дальневосточном ФО (887 на 10 тыс.), а минимальный – в Северо-Кавказском ФО (294 на 10 тыс.), то есть в тех же округах, как и в предыдущие волны.

Смертность в I волну была самой низкой, а в следующие три волны – высокой в РФ в целом, в Москве и Санкт-Петербурге. В V волну (зимне-весенняя) смертность была статистически значимо ниже, чем в предыдущие три волны подъёма заболеваемости, но осталась выше, чем в I (весенне-летняя) волну в Санкт-Петербурге (100 и 40 на 100 тыс.), Москве (52 и 35 на 100 тыс.) и в РФ в целом (44 и 12 на 100 тыс.).

Коэффициент летальности в динамике в I волну (весенне-летняя) был самым высоким в Санкт-Петербурге (6,5%) по сравнению с Москвой и Россией в целом (1,8% и 1,7%) ($p < 0,05$). В следующие четыре волны пандемии коэффициент летальности по РФ в целом увеличивался, в Москве оставался приблизительно на одном уровне, а в Санкт-Петербурге снижался. В V волну он был самым низким: в РФ и Санкт-Петербурге – 0,8% и Москве – 0,9% ($p < 0,05$).

Уровень госпитализации в первые три волны пандемии соотносился с уровнем заболеваемости. В V волну число госпитализаций значительно увеличилось в Сибирском и Уральском ФО (в 3,6 и 4,1 раза), в Северо-Западном и Дальневосточном ФО (только в 1,6 раза) и сохранялось на прежнем уровне в остальных ФО.

Сравнение в динамике заболеваемости в возрастных группах населения наблюдаемых городов показало, что в IV волну, по сравнению с предыдущими, заболеваемость увеличилась только среди детей (в 1,6–1,8 раза), а в V волну – во всех возрастных группах: среди населения в целом и лиц в возрасте 15–64 лет (в 2,3 раза), старше 65 лет (в 1,9 раза) и особенно среди детей (в 2,4–2,9 раза) ($p < 0,05$).

Вклад возрастных групп в заболеваемость COVID-19 и смертность был различным. Доля лиц в возрасте 15–64 лет среди заболевших составляла 68,0–74,0% и среди госпитализированных – 47,0–68,0%, а среди умерших – 22,0–30,0%. Доля лиц старше 65 лет в заболеваемости составила только 18,0–23,0%, среди госпитализированных 25,0–39,0%, но среди умерших была самой большой – 70,0–78,0%. Доля детей 0–14 лет была менее значительной и составляла в заболеваемости 7,0–14,0% и госпитализациях – 5,0–17,0%, случаев смерти в I волну среди детей зарегистрировано не было, в другие подъёмы заболеваемости – 0,003–0,03%.

Волнообразный характер течения COVID-19 обусловлен сменой возбудителя. В этиологии

COVID-19 в России в I подъём заболеваемости доминирующими были европейские потомки уханьского штамма (74,4%), во II подъём – его дочерние

геноварианты (68,5%), в III – AY.122 (80,1%), в IV – AY.122 (84,7%) и в V подъём – геноварианты Омикрон (76,7%).

Литература

- Bolze A., Luo Sh., White S., et al. SARS-CoV-2 Variant Delta Rapidly Displaced Variant Alpha in the United States and Led to Higher Viral Loads. *Cell Reports Medicine* 3, 100564, March 15, 2022.
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения 2022-03-04 14:22:36 Заявление о сублинии BA.2 варианта «омикрон» <https://www.who.int/ru/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>
- ECDC 2022. Situation updates on COVID-19. Variants of concern. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
- Стародубов В. И., Береговых В. В., Акимкин В. Г. и др. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1). *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2022. – Т. 77. – №3. – С. 199–207. doi:10.15690/vramn2118
- Карпова Л. С., Столяров К. А., Поповцева Н. М. и др. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2022;21(2):4–16. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16>
- Стопкоронавирус.рф, доступно по <https://стопкоронавирус.рф>
- Кнорре Д. Д., Набиева Е., Гарушыант С. К. Российский консорциум по секвенированию геномов коронавируса (CORGI). Доступно на: <http://taxameter.ru/> (2021)
- Акимкин В. Г., Попова А. Ю., Плоскырева А. А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2022;99(3):269–286. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
- Даниленко Д. М., Комиссаров А. Б., Стукова М. А., Лознов Д. А. Быть или не быть: прогноз развития эпидемии COVID-19 в России. *Журнал инфектологии.* 2020;12(3):6–11. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-6-11>
- Klink GV, Safina KR, Nabieva E, et al. The rise and spread of the SARS-CoV-2 AY.122 lineage in Russia. *Virus Evol.* 2022 Mar 5;8(1):veac017. doi: 10.1093/ve/veac017. PMID: 35371558; PMCID: PMC8966696.
- Klink GV, Safina KR, Garushyants SK, et al. CoRGI (Coronavirus Russian Genetic Initiative) Consortium. Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia before April 2021. *PLoS One.* 2022 Jul 20;17(7):e0270717. doi: 10.1371/journal.pone.0270717. PMID: 35857745; PMCID: PMC9299347.
- Борисова Н. И., Котов И. А., Колесников А. А. и др. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования. *Вопросы вирусологии.* 2021;66(4):269–278.
- Бурцева Е. И., Колобухина Л. В., Воронина О. Л. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в период 2018–2021 гг. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2022;21(4):16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>
- Защитова Н. Н., Полянина А. В., Новикова Н. А. и др. Эпидемиологический мониторинг циркуляции генетических вариантов вируса SARS-CoV-2 на территории Приволжского федерального округа. Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 28-30 марта 2022 года. «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» – М.: Мед. маркетинговое агентство, 2022. С. 63.
- 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;99(4):381–396. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
- Сомнина 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;20(4):28–39. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>
- Слис С.С., Ковалев Е.В., Янович Е.Г. и др. Основные риски формирования чрезвычайной эпидемической ситуации, ассоциированной с новыми респираторными вирусами. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2022;21(2):74–82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-74-82>
- Башкетова Н. С., Фридман Р. К., Катаева И. С. и др. Анализ распространенности и структуры бессимптомного носительства SARS-CoV-2 среди подростков и взрослых в период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 в январе 2022 г. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2022;12(1):11–17. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.1.11-17>
- Ильинских Е. Н., Решетова А. В., Рудиков А. А. и др. Структура и динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекции COVID-19 населения Томской области в 2021 г. *Материалы VIII Конгресса Евро-Азиатского конгресса 17–18 мая 2022 г. Журнал Инфектологии.* 2022;14(2):48
- Кравченко Н. А., Казанова В. Б., Хакимова М. И. и др. Динамика заболеваемости и этиологической структуры острых респираторных инфекций накануне и в первый год распространения COVID-19 в Иркутской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2022;21(3):50–62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-50-62>

Reference

- Bolze A., Luo Sh., White S., Cirulli E., et al. SARS-CoV-2 Variant Delta Rapidly Displaced Variant Alpha in the United States and Led to Higher Viral Loads. *Cell Reports Medicine* 3, 100564, March 15, 2022
- World Health Organization. Statement on Omicron sublineage BA.2 <https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>
- ECDC 2022. Situation updates on COVID-19. Variants of concern. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
- Starodubov V.I., Beregovykh V.V., Akimkin V.G., et al. COVID-19 in Russia: Evolution of Views on the Pandemic. *Report I // Annals of the Russian academy of medical sciences.* – 2022. – Vol. 77. – N. 3. – P. 199–207. doi: 10.15690/vramn2118
- Karpova L.S., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., et al. Stolyarova T.P., Danilenko D.M. Comparison of the First Three Waves of the COVID-19 Pandemic in Russia in 2020–21. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(2):4–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16>
- Stopykoronavirus.rf, available at: <https://стопкоронавирус.рф>
- Knorre D.D., Nabieva E., Garushyants S.K. Russian Consortium for Genome Sequencing of Coronaviruses (CORGI), Bazykin G.A. <http://taxameter.ru/> (2021) <https://corgi.center/>
- Akimkin V.G., Popova A.Yu., Ploskiyeva A.A., et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2022;99(3):269–286. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
- Danilenko D.M., Komissarov A.B., Stukova M.A., Lioznov D.A. To be or not to be: forecast of Covid-19 epidemic development in Russia. *Journal Infectology.* 2020;12(3):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-6-11>
- Klink GV, Safina KR, Nabieva E, et al. The rise and spread of the SARS-CoV-2 AY.122 lineage in Russia. *Virus Evol.* 2022 Mar 5;8(1):veac017. doi: 10.1093/ve/veac017. PMID: 35371558; PMCID: PMC8966696.
- Klink GV, Safina KR, Garushyants SK, et al. CoRGI (Coronavirus Russian Genetic Initiative) Consortium. Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia before April 2021. *PLoS One.* 2022 Jul 20;17(7):e0270717. doi: 10.1371/journal.pone.0270717. PMID: 35857745; PMCID: PMC9299347.
- Boisova N.I., Kotov I.A., Kolesnikov A.A., et al. Monitoring of the spread of variants of SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) in the Moscow region using targeted high-performance sequencing. *Questions of virology.* 2021;66(4):269–278 (In Russ.)
- Zaitseva N.N., Polyagina A.V., Novikova N.A., et al. Epidemiological monitoring of the circulation of genetic variants of the SARS-CoV-2 virus on the territory of the Volga Federal District. *Proceedings of the XIV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pirogovskiy, Moscow, March 28–30, 2022. Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats.* M. Med. marketing Agency. 2022. p. 63.
- Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., et al. Features of the circulation of ARVI pathogens against the background of the appearance and widespread spread of SARS-CoV-2 in the period 2018–2021. *Epidemiology and Vaccination Prevention.* 2022;21(4):16–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>
- Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khaifov K.F., et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2022;99(4):381–396 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
- Somnina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A., et al. Interference of SARS-CoV-2 with other Respiratory Viral Infections agents during Pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021;20(4):28–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>
- Slis S.S., Kovalyev E.V., Yanovich E.G., et al. The Main Risks of an Epidemic Emergency Associated with New Respiratory Viruses. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(2):74–82 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-74-82>
- Bashketova N.S., Fridman R.K., Kataeva I.S., et al. Analysis of the prevalence and structure of asymptomatic SARS-CoV-2 carrier among adolescents and adults during the epidemic rise in the incidence of COVID-19 in January 2022. *Epidemiology and infectious diseases.* 2022;12(1):11–17 (In Russ.)
- Ilyinskikh E.N., Reshetova A.V., Rudikov A.A., et al. Structure and dynamics of the incidence of a new coronavirus infection COVID-19 of the population of the Tomsk region in 2021. *Proceedings of the VIII Congress of the Euro-Asian Congress on Infection 17–18, 2022. Journal of Infectology* 2022;14(2):48. (In Russ.)
- Kravchenko NA, Kazanova VB, Khakimova MI, et al. Dynamics of Morbidity and Etiological Structure of Acute Respiratory Infections on the Eve and in the First Year of COVID-19 in the Irkutsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(3):50–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-50-62>

Об авторах

- Людмила Серафимовна Карпова** – д. м. н., заведующая лабораторией, ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Андрей Борисович Комиссаров** – заведующий лабораторией, ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-20, andrey.komissarov@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/000-0003-1733-1255>.
- Кирилл Александрович Столяров** – ведущий программист, ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.
- Нина Михайловна Поповцева** – техник, ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Татьяна Петровна Столярова** – техник, ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Мария Юрьевна Пелих** – науч. сотрудник, ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава РФ. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Дмитрий Анатольевич Лознов** – директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-00, dloznov@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

Поступила: 10.01.2023. Принята к печати: 18.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Ludmila S. Karpova** – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Andrey B. Komissarov** – head of laboratory, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-20, andrey.komissarov@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/000-0003-1733-1255>.
- Kirill A. Stolyarov** – lead programmer, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (911) 218-32-43, kirill@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1765-2799>.
- Nina M. Popovtseva** – technician, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Tatyana P. Stolyarova** – technician, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Maria Yu. Pelikh** – Researcher, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Dmitry A. Lioznov** – director of the Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-00, dloznov@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

Received: 10.01.2023. Accepted: 18.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-37-46>

Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Свердловской области за 20-летний период

Н. М. Колясникова*^{1,2}, Л. Г. Чистякова³, А. В. Пономарева³, А. Е. Платонов², В. В. Романенко⁴, А. А. Ишмухаметов¹, В. Г. Акимкин²

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

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Несмотря на проводимую более 20 лет в Свердловской области программу массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита (КЭ), показатель заболеваемости КЭ продолжает превышать средние показатели по России и Уральскому федеральному округу. **Цель.** Провести анализ основных показателей проявления эпидемического процесса КЭ на территории Свердловской области в условиях плановой вакцинопрофилактики за 20-летний период (2002–2021 гг.).

Материалы и методы. В статье использованы данные федерального и регионального статистических наблюдений, отчётные материалы Управления Роспотребнадзора по Свердловской области за 2002–2021 гг., методы статистического анализа.

Результаты и обсуждение. За изученный период (2002–2021 гг.) в Свердловской области был зарегистрирован 3861 случай КЭ, при этом самый высокий уровень заболеваемости был выявлен в 2005 г. – 10,1 на 100 тыс. населения, а самый низкий в 2020 г. – 1,0 на 100 тыс. населения. Доля трансмиссивного механизма передачи составила 78,4%, неустановленного пути – 20,1%, алиментарного – 1,5%. Анализ сезонного распределения случаев заболевания КЭ показал, что заболеваемость регистрируется с апреля по ноябрь. Случаи заболевания КЭ регистрировались во всех возрастных группах, включая детское население. Чаще всего КЭ болели лица в возрасте 60 лет и старше (24,6%). Среди детского населения наибольший удельный вес пришёлся на детей в возрасте 7–14 лет (5,4%). Среди заболевших преобладали мужчины трудоспособного возраста (66,0%). КЭ преимущественно регистрировался среди непривитого населения (81,5%) с преобладанием городского (86,1%). Среди заболевших преобладали служащие – 29,8%, пенсионеры составили 22,3%, безработные – 19,8%. Лица, чья работа профессионально связана с лесом, составили всего 0,6%. Проводимая программа массовой вакцинопрофилактики КЭ привела к снижению доли тяжёлых и средней степени тяжести форм заболевания (очаговых – 9,8% и менингеальной – 24,0%) и увеличению доли лихорадочной (33,8%) и стёртой форм (32,4%). Летальные исходы за изученный период регистрировались в основном среди взрослого непривитого населения. **Выводы.** Свердловская область продолжает оставаться напряжённым природным очагом КЭ с постоянно регистрируемой заболеваемостью среди контингентов разных возрастных и социальных групп. В условиях отсутствия высокоэффективных этиотропных препаратов для лечения КЭ единственной стратегией снижения заболеваемости КЭ, развития тяжёлых форм и летальных исходов на территории Свердловской области является массовая вакцинопрофилактика населения.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, эпидемиологическая характеристика, Свердловская область, 20-летний период, вирус, сибирский подтип

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Колясникова Н. М., Чистякова Л. Г., Пономарева А. В. и др. Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Свердловской области за 20-летний период. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):37-46. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-37-46>

* Для переписки: Колясникова Надежда Михайловна, к. м. н., зав. лаб. клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, вед. науч. сотрудник, ФГАНУ «Федеральный научный центр разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, Россия, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1. +7 (495) 531-01-70 (доб. 32-47), факс +7 (495) 549-67-60, +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Колясникова Н. М. и др.

Epidemiological Characteristics of Tick-Borne Encephalitis in the Sverdlovsk District over a 20-Year PeriodNM Kolyasnikova*^{1,2}, LG Chistyakova³, AV Ponomareva³, AE Platonov², VV Romanenko⁴, AA Ishmukhametov⁴, VG Akimkin²¹M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the RAS (Polio Institute), Russian Federation²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federation³Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk district, Russian Federation⁴Ural State Medical University, Russian Federation**Abstract****Relevance.** Despite the ongoing program of mass vaccination of tick-borne encephalitis (TBE) for more than 20 years in the Sverdlovsk district, the incidence rate of TBE continues to exceed the average in Russia and the Ural Federal region.**Aim.** To analyze the main indicators of the manifestation of the epidemic process of TBE in the territory of the Sverdlovsk district under the conditions of planned vaccination over a 20-year period (2002–2021). **Materials and methods.** The article uses data from federal and regional statistical observations, reporting materials of the Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk district for 2002–2021, methods of statistical analysis. **Results and discussion.** During the study period (2002–2021), 3861 cases of TBE were registered in the Sverdlovsk district, while the highest incidence rate was detected in 2005 – 10.1 per 100 thousand population, and the lowest in 2020 – 1.0 per 100 thousand population. The share of the vector-borne mechanism was 78.4%, the unidentified path – 20.1%, alimentary – 1.5%. Analysis of the seasonal distribution of cases of TBE showed that the incidence is recorded from April to November. Cases of TBE were recorded in all age groups, including the child population. Most often, people aged 60 years old and older (24.6%) were ill with TBE. Among the children's population, the largest share fell on children aged 7–14 years (5.4%). Men of working age prevailed among the patients (66.0%). TBE was mainly registered among the unvaccinated population (81.5%) with a predominance of urban (86.1%). Officials predominated among the sick persons – 29.8%, pensioners made up 22.3%, unemployed – 19.8%. Persons whose work is professionally connected with the forest made up only 0.6%. The ongoing program of mass vaccination of TBE has led to a decrease in the proportion of severe and moderate forms of diseases (focal – 9.8% and meningeal – 24.0%) and an increase in the proportion of febrile (33.8%) and atypical forms (32.4%). Deaths during the studied period were recorded mainly among the adult unvaccinated population. **Conclusions.** The Sverdlovsk district continues to be a tense natural focus of TBE with a constantly recorded incidence among contingents of different age and social groups. In the absence of highly effective etiotropic drugs for the treatment of TBE, the only strategy for reducing the incidence of TBE, the development of severe forms and deaths in the territory of the Sverdlovsk district is mass vaccination of the population.**Keywords:** tick-borne encephalitis, epidemiological characteristics, Sverdlovsk district, 20-year period, virus, siberian subtype
No conflict of interest to declare.**For citation:** Kolyasnikova NM, Chistyakova LG, Ponomareva AV et al. Epidemiological characteristics of tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk district over a 20-year period. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(21):37–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-37-46>**Введение**

Свердловская область является напряжённым природным очагом клещевого энцефалита (КЭ) с постоянно регистрируемой заболеваемостью и относится к числу высокоэндемичных территорий по КЭ. Несмотря на то, что в настоящее время Свердловская область является единственным субъектом РФ, где активно проводится программа массовой вакцинопрофилактики КЭ, достигающей эпидемиологической эффективности более 98% [1], показатель заболеваемости КЭ в области продолжает превышать средний многолетний уровень (СМУ) (2002–2021 гг.) по России в 2,2 раза, и СМУ по Уральскому федеральному округу (УФО) – в 1,1 раз (РФ – $1,99 \pm 0,85$, УФО – $4,12 \pm 2,33$, Свердловская область – $4,39 \pm 2,53$ на 100 тыс. населения). Сохраняющаяся высокая заболеваемость КЭ в Свердловской области, вероятно,

связана с общебиологическими закономерностями регуляции активности эпидемического процесса, на проявление которых оказывают существенное влияние как антропогенная трансформация естественных природных ландшафтов, приводящая к увеличению численности населения на территориях природных очагов КЭ из-за интенсивного заселения пригородных зон, строительства крупных промышленных объектов, так и возросшая частота контактов населения с очагами за счёт увеличения мобильности населения. Кроме того, в литературе дискутируется вопрос несоответствия циркулирующих природных штаммов вируса КЭ вакцинным [2–4]. На территории Свердловской области доминирует сибирский подтип возбудителя, в то время как в основе отечественных и зарубежных вакцин лежат штаммы дальневосточного или европейского подтипов, то есть отличные от природных, с чем

* For correspondence: Kolyasnikova Nadezhda M., Cand. Sci. (Med.), Head of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitides, leading researcher Federal State Autonomous Scientific Institution 'M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the RAS' (Polio Institute), building 1, 8, Village of Polio Institute, Premises Settlement 'Moskovskiy', Moscow, 108819, Russia, +7 (495) 531-01-70 (32-47), fax +7 (495) 549-67-60, +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Kolyasnikova NM, et al.

также может быть связана заболеваемость вакцинированных лиц. В связи с тем, что вакцинация против КЭ населения Свердловской области проводится уже более 20 лет, представляет интерес изучение особенностей эпидемического процесса КЭ на территории области на протяжении программы массовой вакцинации.

Цель работы – провести анализ основных показателей проявления эпидемического процесса КЭ на территории Свердловской области в условиях плановой вакцинопрофилактики за 20-летний период (2002–2021 гг.).

Материалы и методы

В работе использованы данные федерального статистического наблюдения формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», сведения о случаях заболевания КЭ населения Свердловской области, в том числе вакцинированных лиц (экстренные извещения – форма №058/у) за 2002–2021 гг., а также отчетные материалы Управления Роспотребнадзора по Свердловской области (государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Свердловской области» за 2002–2021 гг.).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического анализа. Обработку и анализ данных выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Office в операционной среде Windows 11 (электронные таблицы Excel), а также с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics 19. Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики (вычисление доли, средних величин исследуемых показателей (M), стандартное отклонение (σ)).

Результаты и обсуждение

Официальная регистрация случаев заболевания КЭ в Свердловской области ведется с 1944 г. Многолетний анализ динамики заболеваемости КЭ позволил выделить 5 периодов: первый период (1944–1953 гг.) – заболеваемость КЭ регистрировалась в основном среди жителей сельской местности, выявлялись преимущественно ярко выраженные клинические формы заболевания, лабораторная диагностика отсутствовала, ежегодно регистрировалось от 100 до 300 случаев КЭ; второй период (1953–1986 гг.) – наблюдался подъём заболеваемости КЭ, с появлением лабораторной диагностики стали регистрироваться стёртые формы заболевания, увеличилось количество городских жителей в структуре заболевших, ежегодно регистрировалось от 200 до 750 случаев КЭ; третий период (1986–1989 гг.) – вследствие проведения авиаобработок акарицидным препаратом ДДТ больших площадей лесных массивов отмечено значительное снижение заболеваемости

КЭ, регистрировалось не более 200 случаев КЭ в год; четвёртый период (1990–1999 гг.) – новый подъём заболеваемости, произошло восстановление численности клещей-переносчиков после отмены массовых акарицидных обработок, вследствие длительного снижения популяции иксодовых клещей – переносчиков вируса КЭ и контактов с ними снизилась доля иммунной прослойки населения, отмечены изменения в структуре клинических форм КЭ, стали выявляться субклинические формы заболевания, начало иммунизации профессиональных групп риска и программы массовой вакцинации населения против КЭ; пятый период (с 2000 г. по настоящее время) – наблюдается снижение уровня заболеваемости в связи с проведением программы массовой вакцинопрофилактики КЭ населения области среди взрослых и детей, увеличение доли лихорадочной формы заболевания по сравнению с менингеальной и очаговыми.

Многолетняя динамика заболеваемости КЭ в Свердловской области характеризуется волнообразным течением с цикличностью в 3 года. Резкие подъёмы заболеваемости КЭ отмечались в 1990, 1993, 1996 и 1999 гг. Пик заболеваемости КЭ пришелся на 1996 г., когда был зарегистрирован 1861 случай КЭ при уровне заболеваемости 42,1 на 100 тыс. населения, было отмечено 38 летальных исходов КЭ при показателе летальности 2,0% [5].

За изучаемый период (2002–2021 гг.) был зарегистрирован 3861 случай заболевания КЭ, самый высокий уровень заболеваемости был зафиксирован в 2005 г. – 10,1 на 100 тыс. населения (448 случаев), и, начиная с того года в области наметилась тенденция к снижению заболеваемости КЭ (рис. 1). Самый низкий уровень заболеваемости был отмечен в 2020 г., когда показатель заболеваемости составил 1,0 на 100 тыс. населения, и было зарегистрировано всего 43 случая КЭ, т.е. в 10 раз меньше по сравнению с 2005 г. В 2019 и 2021 гг. уровень заболеваемости был одинаковым (2,3 на 100 тыс. населения), было зарегистрировано 100 и 99 случаев КЭ соответственно.

За период наблюдения установлено, что основная доля заболевших КЭ пришлась на невакцинированных лиц – 86,0%. Зарегистрирован рост доли заболевших среди невакцинированных лиц и снижение среди вакцинированных (табл. 1).

В ходе исследования было установлено, что среди механизмов и путей передачи вируса КЭ на территории Свердловской области наибольшее эпидемиологическое значение имеет классический – трансмиссивный механизм передачи возбудителя (рис. 2). Случаи алиментарного заражения вирусом КЭ были связаны с употреблением сырого козьего молока. Среди неустановленного пути передачи, связанного с отрицанием факта присасывания клеща или употребления в пищу сырого козьего молока, а также продуктов из него приготовленных, было посещение леса либо пребывание в черте города (зачастую в лесопарковой зоне).

Рисунок 1. Динамика заболеваемости КЭ в РФ, УФО и Свердловской области за период 2002-2021 гг.
Figure 1. The dynamics of the incidence of TBE in the Russian Federation, the Ural Federal region and the Sverdlovsk district in 2002-2021

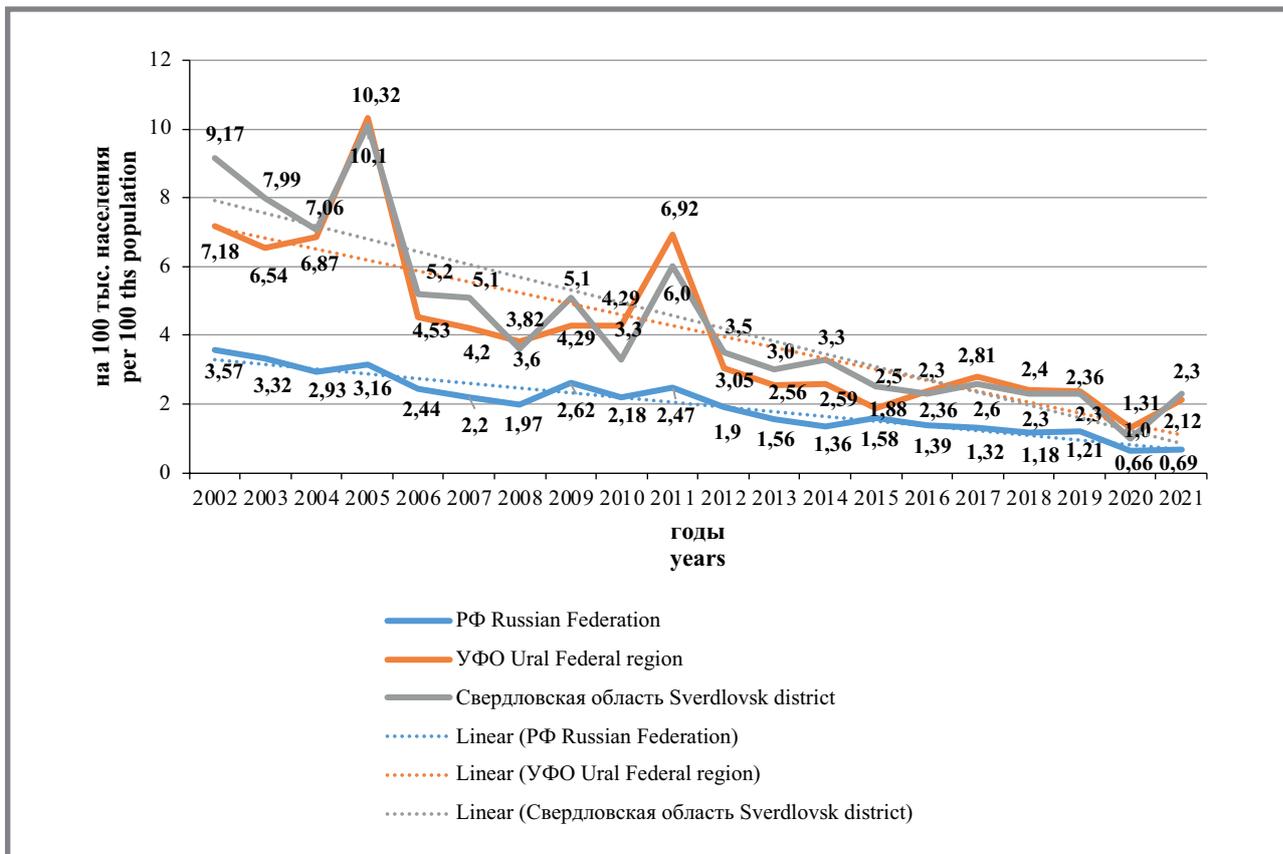
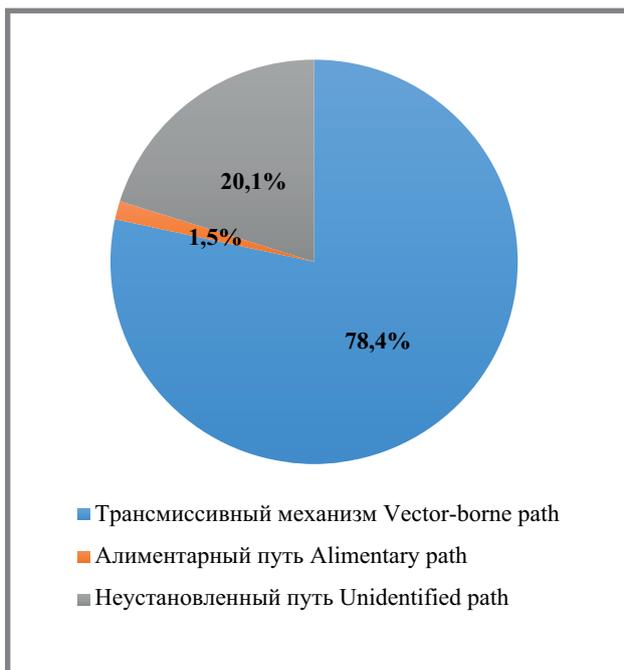


Рисунок 2. Доля путей и механизмов передачи вируса КЭ в Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 2. The proportion of paths of transmission of the TBE virus in the Sverdlovsk district in 2002–2021



Одним из важных аспектов исследования эпидемиологических особенностей того или иного инфекционного заболевания является изучение

его сезонности. Для территории Свердловской области характерна строгая весенне–летняя сезонность КЭ, которая обусловлена в основном активностью основных переносчиков возбудителя – клещей *Ixodes persulcatus*. Кроме того, на территории области вирус КЭ выявляют в клещах *I. trianguliceps*, *I. apronophorus*, *I. lividus*, *Dermacentor pictus*, *D. marginatus* [6]. Пик инфицирования (контактов с инфицированным клещом) приходится на май (34,4%) и июнь (38,3%). Всего на эти 2 месяца приходится 72,7% от общего количества случаев заражения вирусом КЭ (рис. 3). На июль приходится 17,3%, на апрель – 4,0% и август – 3,8%. В марте, сентябре, октябре и ноябре регистрируются только единичные случаи инфицирования.

Анализ сезонного распределения случаев заболевания КЭ в Свердловской области показал, что заболеваемость регистрируется с апреля по ноябрь (рис. 3). Максимальное количество больных, поступивших в инфекционные стационары или клинические больницы области, наблюдается в июне (38,4%).

За изученный период 86,7% случаев заражения вирусом КЭ произошло в различных районах Свердловской области и только 1,5% были связаны с выездом за её пределы (Челябинская, Курганская области, Пермский край, редко – другие регионы). Случаи заражения вирусом КЭ непосредственно

Таблица 1. Динамика и структура заболеваемости КЭ среди вакцинированных и невакцинированных лиц в 2002–2021 гг.

Table 1. Dynamics and structure of the TBE incidence among vaccinated and unvaccinated individuals for the period 2002–2021

Годы Years	Заболевшие Fall ill				Всего All
	Вакцинированные Vaccinated		Невакцинированные Unvaccinated		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
2002	96	23,0	322	77,0	418
2003	67	18,5	295	81,5	362
2004	60	19,1	255	81,0	315
2005	95	21,2	353	78,8	448
2006	45	19,7	183	80,3	228
2007	27	12,0	199	88,1	226
2008	10	6,3	150	93,8	160
2009	16	7,2	206	92,8	222
2010	16	11,0	129	89,0	145
2011	17	6,6	241	93,4	258
2012	13	8,7	136	91,3	149
2013	9	7,0	119	93,0	128
2014	11	7,7	132	92,3	143
2015	12	11,3	94	88,7	106
2016	17	19,5	82	82,8	99
2017	12	10,5	102	89,5	114
2018	7	7,1	91	92,9	98
2019	7	7,0	93	93,0	100
2020	1	2,3	42	97,7	43
2021	2	2,0	97	98,0	99

в черте г. Екатеринбурга за изученный период составили 11,8%.

Заболеваемость КЭ в период наблюдения регистрировалась во всех возрастных группах, включая детское население (рис. 4). Среди заболевших преобладали мужчины трудоспособного возраста (66,0%). Особенность распределения заболевания КЭ по половому признаку связана с большей мобильностью мужского населения, которое чаще осуществляет свою профессиональную и бытовую деятельность в условиях природных, включая антропогенные, очагов КЭ.

Сохранение напряжённой эпидемиологической ситуации на территории области в последние годы связано с неуклонным ростом заболеваемости среди непривитого населения (81,5%) с преобладанием городского – 86,1% при относительно низкой заболеваемости жителей сельской местности – 13,9%. Высокая доля городских жителей

в заболеваемости КЭ объясняется тем, что города в Свердловской области расположены в непосредственном окружении природных очагов этой инфекции. Высокая степень активности очагов и возрастающие контакты с ними горожан (сбор ягод, грибов, рыбалка, прогулки по лесу, расширение зон отдыха, работа в саду и др.) увеличивают риск заражения вирусом КЭ и способствуют повышению уровня заболеваемости, несмотря на высокий охват прививками населения Свердловской области в целом. Играют свою роль и такие социальные факторы, как отсутствие должного санитарно-эпидемиологического контроля за освоением лесов для целей огородничества и садоводства, возросшая мобильность населения в связи с развитием дорожной сети и т.д. За изучаемый период 46,0% случаев заражения вирусом КЭ происходили в антропогенных очагах – садовые участки, парки, кладбища, в т.ч. в черте города,

Рисунок 3. Сезонное распределение случаев заражения и заболевания КЭ на территории Свердловской области в 2002–2021 гг.

Figure 3. Seasonal distribution of cases of infection and clinical disease of TBE in the Sverdlovsk district in 2002–2021

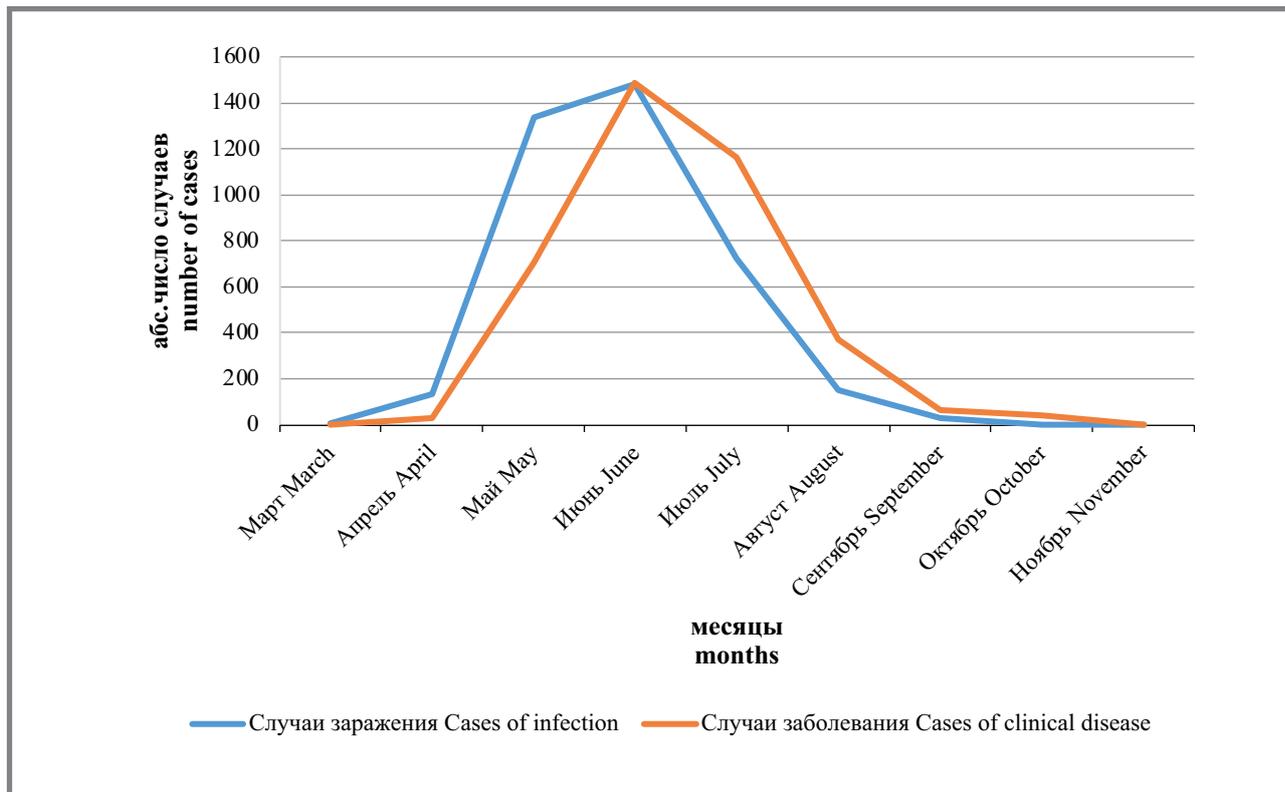
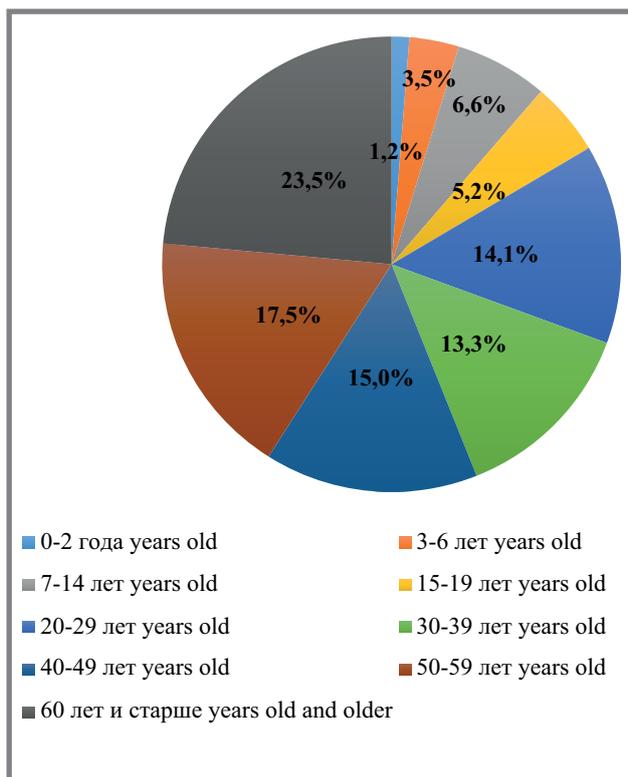


Рисунок 4. Удельный вес заболевших КЭ в зависимости от возраста в Свердловской области в 2002–2021 гг.

Figure 4. The proportion of TBE cases depending on age in the Sverdlovsk district in 2002–2021



54,0% – при посещении природного очага КЭ (работы в лесу, связанные с бытовыми, производственными нуждами, сенокос, сбор ягод, грибов, рыбалка, прогулки по лесу). Только 18,5% пострадавших от присасывания клещей были ранее вакцинированы против КЭ, из них 10,2% получили неполный курс вакцинации (одну или две прививки).

Результаты анализа заболеваемости в зависимости от социального статуса представлены на рисунке 5.

За весь период наблюдения на территории Свердловской области регистрировались все клинические формы КЭ: стёртая, лихорадочная, менингеальная, очаговые, за исключением 2011 г. (стёртая форма не регистрировалась). В структуре клинических форм преобладала лихорадочная форма, доля которой в среднем составила 33,8% (для числа случаев среднее арифметическое ± стандартное отклонение – 65 ± 27 , при этом минимальное количество случаев было 25, максимальное – 150), доля стёртой и менингеальной форм – 32,4% (63 ± 84 , минимальное количество случаев – 0, максимальное – 238) и 24,0% (46 ± 29 , минимальное количество случаев – 8, максимальное – 135) соответственно, очаговых форм – 9,8% (19 ± 10 , минимальное количество случаев – 4, максимальное – 44) (рис. 6). За 20 лет наблюдения доля всех форм изменилась незначительно. Доля лихорадочной формы

Рисунок 5. Распределение заболевших КЭ по социальному составу в Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 5. Distribution of patients with TBE by social position in the Sverdlovsk district in 2002–2021

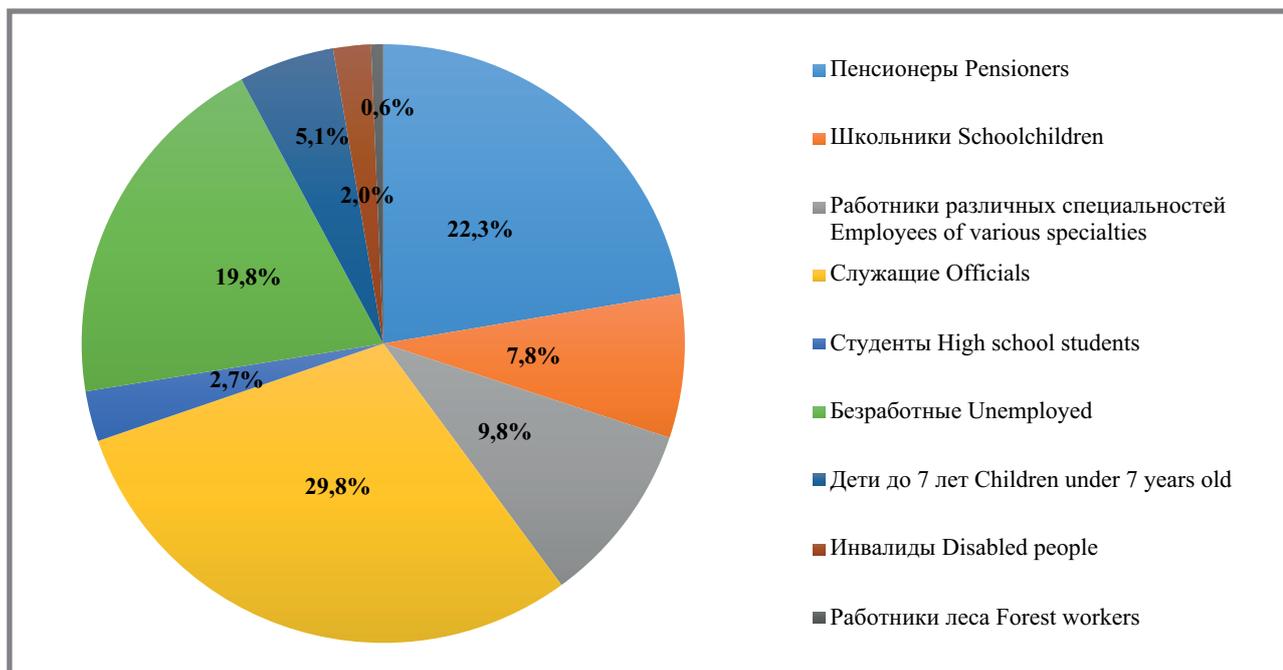
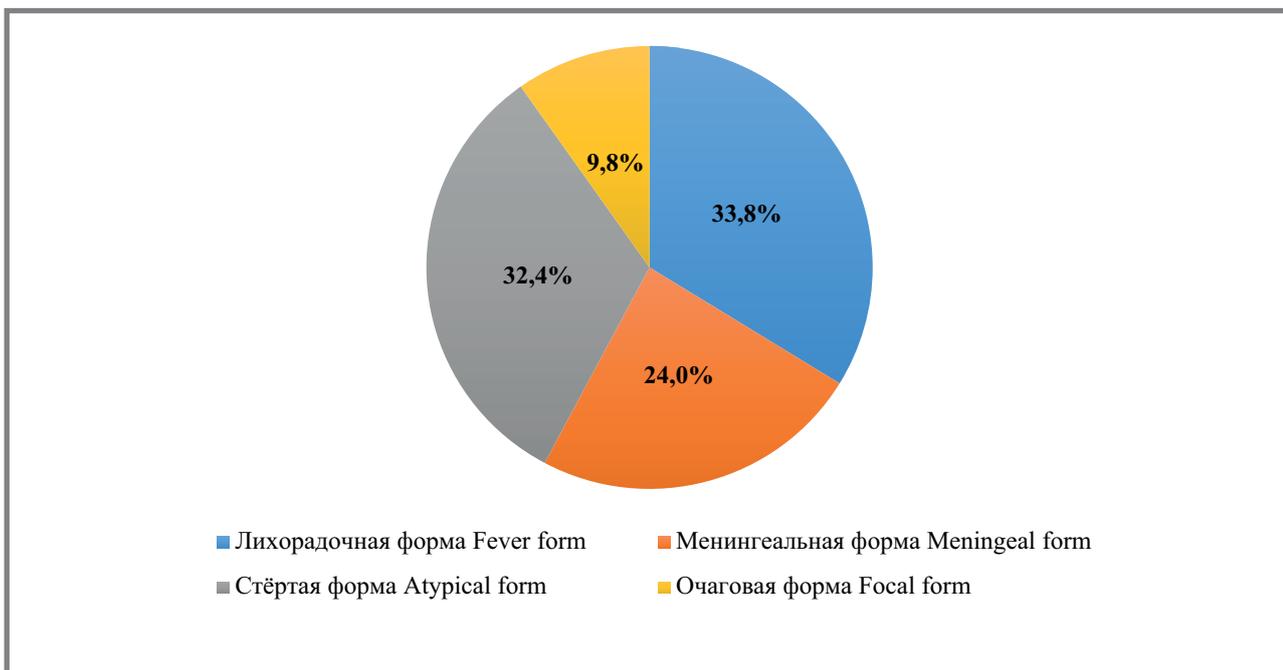


Рисунок 6. Клинические формы КЭ на территории Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 6. Clinical forms of TBE in the Sverdlovsk district in 2002–2021



увеличилась за счёт сокращения доли стёртой (рис. 7).

Среди заболевших вакцинированных пациентов увеличилась доля лихорадочной формы, в последние годы очаговые формы в этой группе пациентов не регистрируются. На рисунке 8 представлена динамика клинических форм КЭ среди невакцинированных и вакцинированных пациентов.

За период наблюдения очаговые формы КЭ в 97,4% случаев встречались среди непривитых пациентов либо лиц, получивших неполный курс

вакцинации. Тем не менее 2,6% лиц с очаговыми формами КЭ получили полный курс прививок с последующей ревакцинацией. Летальных исходов среди вакцинированных лиц зарегистрировано не было.

На территории Свердловской области доминирующим подтипом (генотипом) вируса КЭ является сибирский подтип возбудителя. Вакцины отечественного и зарубежного производства изготавливаются на основе штаммов дальневосточного и европейского подтипов, т.е. штаммов

Рисунок 7. Динамика клинических форм КЭ на территории Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 7. Dynamics of clinical forms of TBE in the Sverdlovsk district in 2002–2021

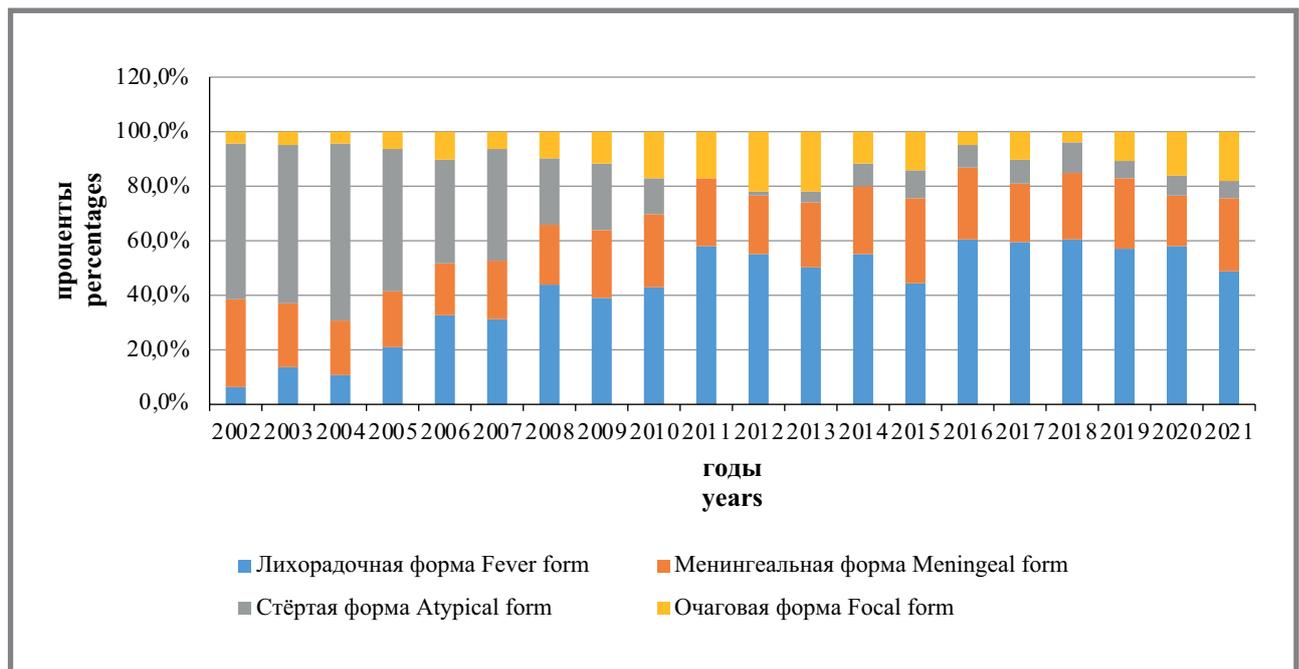
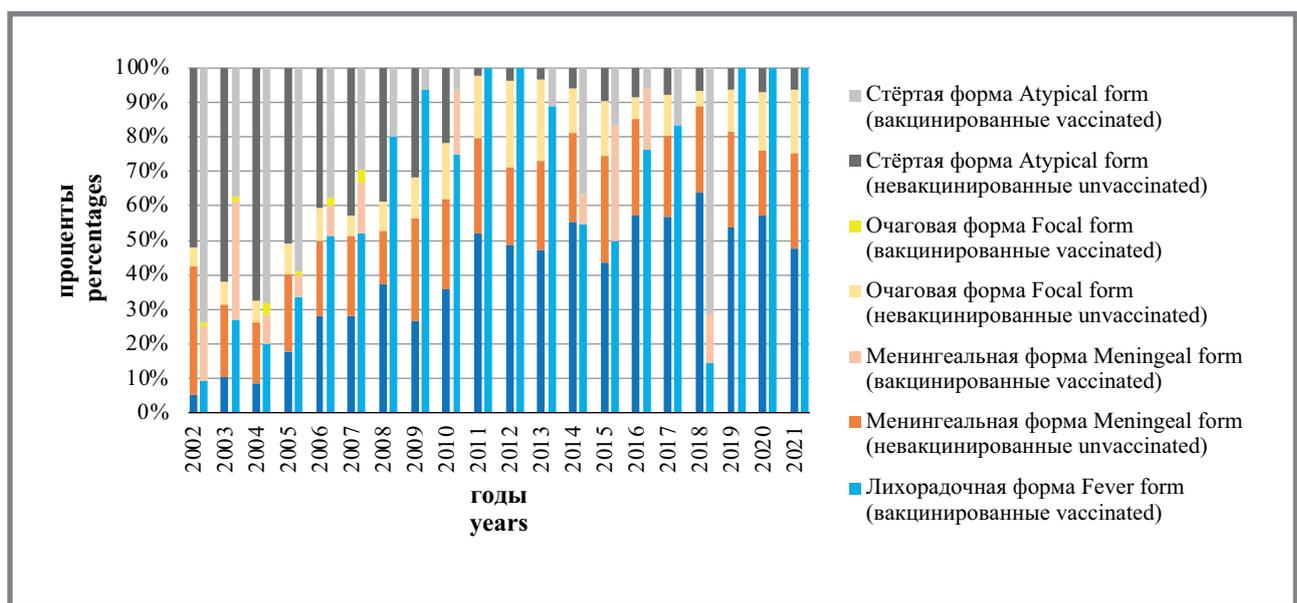


Рисунок 8. Динамика клинических форм КЭ среди невакцинированных и вакцинированных пациентов на территории Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 8. Dynamics of clinical forms of TBE among unvaccinated and vaccinated patients in the Sverdlovsk district in 2002–2021



отличных от доминирующего природного генотипа на данной территории. Ранее существовало представление, что наиболее тяжёлые формы заболевания связаны с дальневосточным подтипом вируса, средней степени тяжести – с сибирским, а лёгкое течение ассоциировалось с европейским подтипом. На сегодняшний день получены данные о том, что все подтипы вируса КЭ могут вызывать различные формы заболевания от инapparантных до очаговых с летальным исходом, в т.ч. и у вакцинированных пациентов [7–11]. Таким

образом, на территории Свердловской области тяжёлые формы заболевания связаны с сибирским подтипом вируса, в том числе у вакцинированных больных. Кроме того, с данным подтипом связывают хронические формы заболевания [12]. Последние находки дальневосточного генотипа в Свердловской области были в 2003 г. [13], европейского – в 2005 г. [14]. На протяжении изучения КЭ на территории Свердловской области произошла смена подтипов вируса КЭ – с дальневосточного на сибирский [15].

Заключение

В условиях отсутствия высокоэффективных этиотропных препаратов для лечения КЭ единственной стратегией снижения заболеваемости на территории Свердловской области является массовая вакцинопрофилактика населения.

Высокий уровень охвата прививками против КЭ населения Свердловской области способствовал формированию коллективного иммунитета и снижению заболеваемости КЭ в последнее десятилетие.

За наблюдаемый период продолжительность эпидемического сезона для КЭ составила 8 месяцев (с апреля по ноябрь). Эпидемический подъём заболеваемости КЭ приходится на июнь и июль с пиком заболеваемости в июне.

Случаи заболевания КЭ на территории Свердловской области наиболее часто регистрируются среди лиц 60 лет и старше. Среди лиц трудоспособного возраста (от 20 до 60 лет) чаще болеют лица мужского пола. Среди заболевших высока

доля школьников и детей до 7 лет. Большая часть заболевших КЭ в Свердловской области – это городские жители. Летальные исходы при КЭ регистрируются только среди непривитых.

Показано, что проводимая в Свердловской области кампания массовой вакцинопрофилактики привела к увеличению доли лихорадочных и стёртых форм заболевания и снижению доли очаговых. При этом в структуре клинических форм заболевания КЭ за период изучения уменьшилась доля стёртой формы за счёт увеличения доли лихорадочной. Очаговые формы заболевания КЭ в основном регистрируются среди невакцинированных пациентов.

Этиологическим агентом КЭ на территории Свердловской области является сибирский подтип возбудителя.

Часть исследования, посвящённая анализу заболеваемости КЭ (авторы Колясникова Н.М. и Платонов А.Е.), выполнена за счёт средств гранта Российского научного фонда (проект №19-75-20088).

Литература

1. Романенко В. В., Анкудинова А. В., Киячина А. С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области // *Вестник Уральской государственной медицинской академии*. 2010 №21. С. 125–32.
2. Погодина В. В., Левина Л. С., Бочкова Н. Г. и др. Решенные и нерешенные проблемы профилактики клещевого энцефалита // *Дезинфекционное дело*. 2007 №1. С. 42–44.
3. Погодина В. В., Щербинина М. С., Герасимов С. Г. и др. Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита. Сообщение I. Вакцинопрофилактика в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14, №5. С. 77–84.
4. Погодина В. В., Щербинина М. С., Герасимов С. Г. Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита. Сообщение II. Особенности иммунитета в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14, №6. С. 65–73.
5. Романенко В. В., Есюнина М. С., Киячина А. С. Опыт реализации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области // *Вопросы вирусологии*. 2007 Т. 52, № 6. С. 22–25.
6. Романенко В. В., Есюнина М. С., Киячина А. С. и др. Массовая иммунизация населения Свердловской области против клещевого энцефалита, ее эпидемиологическая, клиническая и иммунологическая эффективность // *Медицинская вирусология*. 2006 Т. 23. С. 116–125.
7. Погодина В. В., Левина Л. С., Скрынник С. М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // *Вопросы вирусологии*. 2013 Т. 58, № 2. С. 33–37.
8. Погодина В. В., Лучинина С. В., Степанова О. Н. и др. Необычный случай летального клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015 Т. 20, № 1. С. 56–64.
9. Gelpi E., Preusser M., Garzuly F., et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *Institute of Neurology. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2005 Vol. 64, № 6. P. 506–512.
10. Koppi S., Faé P., Hartmann G., et al. Tödlich verlaufende FSME trotz vollständiger aktiver Vakzination. *Der Nervenarzt*. 2011 Vol. 82. P. 506–508.
11. Sendi P., Hirzel C., Pfister S. Fatal outcome of European Tick-borne encephalitis after vaccine failure. *Frontiers in Neurology*. 2017 Vol. 8. P. 119.
12. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I., et al. Characterization of a Siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // *Journal of Virology*. 2003 Vol. 77, N1. P. 25–36.
13. Колчанова Л. П., Степанова К. Б., Степанова Т. Ф. и др. Особенности клещевого энцефалита при смешанных клещевых инфекциях в Тюменской области. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2007 Т. 11, №11. С. 126–127.
14. Ковалев С. Ю., Умпелева Т. В., Снитковская Т. Э. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса клещевого энцефалита на генотипспецифической ОТ-ПЦР // *Вопросы вирусологии*. 2008 Т. 53, №2. С. 27–31.
15. Погодина В. В., Карань Л. С., Колясникова Н. М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // *Вопросы вирусологии*. 2007 Т. 52, №5. С. 16–21.

References

1. Romanenko VV, Ankudinova AV, Kilyachina AS. The effectiveness of the mass program of vaccination against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk region. *Bulletin of the Ural State Medical Academy*. 2010;21:125–32 (in Russ).
2. Pogodina VV, Levina LS, Bochkova NG, et al. Decided and non-decided problems of prophylactic of tick-borne encephalitis. *Desinfectionoe Delo*. 2007;1:42–44 (in Russ).
3. Pogodina VV, Shcherbinina MS, Gerasimov SG., et al. Modern problems of tick-borne encephalitis specific prevention communication I: Vaccinal prevention in area with Siberian virus subtype domination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(5):77–84 (in Russ).
4. Pogodina VV, Shcherbinina MS, Gerasimov SG. Modern problems of tick-borne encephalitis specific prevention. Communication II: peculiarity of immunity in area with siberian subtype domination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(6):65–73 (in Russ).
5. Romanenko VV, Esiyunina MS, Kilyachina AS. Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk region. *Problems of virology*. 2007;52(6):22–25 (in Russ).
6. Romanenko VV, Esiyunina MS, Kilyachina AS, et al. Mass immunization of the population of the Sverdlovsk region against tick-borne encephalitis, its epidemiological, clinical and immunological efficacy. *Medical Virology*. 2006;23:116–125 (in Russ).
7. Pogodina VV, Levina LS, Skrynnyk SM, et al. Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in a repeatedly vaccinated patient. *Problems of virology*. 2013;58(2):33–37 (In Russ).
8. Pogodina VV, Luchinina SV, Stepanova ON, et al. An unusual case of lethal tick-borne encephalitis in a patient vaccinated with vaccines of different genotypes (Chelyabinsk region). *Epidemiology and infectious diseases*. 2015;20(1):56–64 (In Russ).
9. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *Institute of Neurology. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2005;64(6):506–12. doi: 10.1093/jnen/64.6.506
10. Koppi S, Faé P, Hartmann G, et al. Tödlich verlaufende FSME trotz vollständiger aktiver Vakzination. *Der Nervenarzt*. 2011;82:506–8. Doi:10.1007/s00115-010-3190-6
11. Sendi P, Hirzel C, Pfister S. Fatal outcome of European Tick-borne encephalitis after vaccine failure. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:119. doi: 10.3389/fneur.2017.00119

Original Articles

12. Gritsun TS, Frolova TV, Zhankov AI, et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. *Journal of Virology*. 2003;77(1):25–36. doi: 10.1128/jvi.77.1.25–36.2003
13. Kolchanova LP, Stepanova KB, Stepanova TF, et al. Features of tick-borne encephalitis in mixed tick-borne infections in the Tyumen region. *Dal'nevostochnyj zhurnal infektsionnoj patologii*. 2007. 11(11):126–127 (In Russ).
14. Kovalev SY, Umpeleva TV, Snitkovskaya TE, et al. Molecular and epidemiological characteristics of tick-borne encephalitis virus on genotype-specific RT-PCR. *Problems of virology*. 2008;53(2):27–31 (In Russ).
15. Pogodina VV, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Evolution of tick-borne encephalitis and problem of the pathogen evolution. 2007;52(5):16–21 (In Russ).

Об авторах

- **Надежда Михайловна Колясникова** – заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ведущий научный сотрудник ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); научный сотрудник ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. + 7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Лариса Григорьевна Чистякова** – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора, Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, + 7 (961) 773-05-84, chistyakova_lg@66.rosпотребнадзор.ru.
- **Анжелика Владимировна Пономарева** – заместитель руководителя, Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, + 7 (343) 374-13-79, ponomareva_av@66.rosпотребнадзор.ru.
- **Александр Евгеньевич Платонов** – главный научный сотрудник, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. + 7 (903) 755-96-01, platonov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-7450-0081.
- **Виктор Васильевич Романенко** – профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». + 7 (912) 241-13-79, romanenko.v47@gmail.com.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – генеральный директор, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). + 7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – директор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, + 7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 07.11.2022. Принята к печати: 30.12.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Head of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, leading researcher M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS; research associate FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Larisa G. Chistyakova** – chief Specialist-Expert of the Epidemiological Surveillance Department, Department of Rosпотребнадзор in the Sverdlovsk district. + 7 (961) 773-05-84, chistyakova_lg@66.rosпотребнадзор.ru.
- **Angelika V. Ponomareva** – deputy head, Department of Rosпотребнадзор in the Sverdlovsk district. + 7 (343) 374-13-79, mail@66.rosпотребнадзор.ru.
- **Alexander E. Platonov** – Chief researcher, FBUN Central Research Institute of Epidemiology. + 7-903-755-96-01, platonov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-7450-0081.
- **Victor V. Romanenko** – Professor, Ural State Medical University. + 7 (912) 241-13-79, romanenko.v47@gmail.com.
- **Aidar A. Ishmukhametov** – Director, M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS, + 7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145.
- **Vasily G. Akimkin** – Director, FBUN Central Research Institute of Epidemiology. + 7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Received: 07.11.2022. Accepted: 30.12.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Роспотребнадзор реализует мероприятия по поддержанию статуса РФ, как страны свободной от полиомиелита

Пресс-релиз от 21.04.2023 г.

21 апреля 2023 г. в Роспотребнадзоре под руководством Главы Роспотребнадзора Анны Поповой состоялось заседание коллегии по итогам реализации мероприятий в 2022 г. Национального плана действий по поддержанию статуса РФ как страны, свободной от полиомиелита и задачах 2023–2024 гг.

В коллегии приняли участие представители учреждений Роспотребнадзора, Минздрава России, Института полиомиелита им. М. П. Чумакова РАН и другие.

Отмечено, что в России продолжается реализация Плана действий по поддержанию статуса страны, свободной от полиомиелита, утвержденного в феврале 2022 года, в рамках которого реализуется комплекс профилактических мероприятий, основным из которых остается иммунизация детей.

На протяжении 2019–2022 гг. в России достигнут и поддерживается «нормативный» – не менее 95% – показатель своевременности вакцинации и ревакцинации детей. Кроме того, в соответствии с Планом проводится работа по иммунизации детей из семей, прибывающих из эндемичных

по полиомиелиту стран и не имеющих сведений о профилактических прививках. За указанный период привито более 39,5 тысяч таких детей.

Ведется активная работа по мониторингу и своевременному выявлению завоза в Россию дикого полиовируса. В целях исключения такой возможности проводятся лабораторные исследования на полиовирусы детей, прибывших из эндемичных и неблагополучных по полиомиелиту стран. Так, по сравнению с периодом 2016–2020 гг. в период 2021–2022 гг. число обследованных возросло в 4–5 раз.

По итогам коллегии руководитель Роспотребнадзора Анна Попова поручила обеспечить поддержание регламентированных уровней охвата профилактическими прививками, проведение активной санитарно-просветительской работы с населением, а также обеспечить неукоснительное соблюдение требований по качеству и эффективности эпиднадзора за полиовирусами.

Источник: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=24806

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-47-54>

Характеристика эпидемического процесса болезни Лайма на территории Свердловской области за 20-летний период

Н. М. Колясникова*^{1,2}, Л. Г. Чистякова³, А. В. Пономарева³, А. Е. Платонов², В. В. Романенко⁴, Т. А. Чеканова², А. В. Титков², А. А. Ишмухаметов¹, В. Г. Акимкин²

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

² ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³ Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Свердловская область является напряжённым природным очагом по болезни Лайма (БЛ) с постоянно регистрируемой заболеваемостью, которая выше, чем в РФ и Уральском федеральном округе (УФО), в несколько раз. БЛ зарегистрирована на территории 56 из 59 административных районов области. В настоящее время в графу учёта БЛ в РФ входят как инфекции, вызываемые боррелиями группы *Borrelia burgdorferi sensu lato*, так и инфекции, вызываемые боррелиями группы *Borrelia miyamotoi sensu lato*. **Цель.** Дать характеристику эпидемическому процессу БЛ на территории Свердловской области за 20-летний период (2002–2021 гг.). **Материалы и методы.** В статье использованы данные федерального и регионального статистических наблюдений, отчётные материалы Управления Роспотребнадзора по Свердловской области за 2002–2021 гг., методы статистического анализа. **Результаты и обсуждение.** За период наблюдения (2002–2021 гг.) заболеваемость БЛ в Свердловской области превысила средний многолетний уровень в РФ почти в 3 раза, а в УФО – в 1,8 раза. Среди механизмов и путей передачи возбудителей БЛ доминировал трансмиссивный механизм (84,5%), доля неустановленного пути составила 15,4%, алиментарного (при употреблении сырого козьего молока) – 0,1%. Продолжительность эпидемического сезона при БЛ на территории области достигает 10 месяцев (с марта по декабрь) с пиком заболеваемости в июне. Случаи БЛ регистрировались среди лиц разных возрастов, с преобладанием в группе 60 лет и старше (39,1%). Анализ распределения лиц, заболевших БЛ, по социальному составу показал, что среди них преобладали пенсионеры – 36,3%, служащие – 27,8%, безработные – 14,1%. Среди заболевших отмечена высокая доля школьников и детей до 7 лет. Установлено, что на территории области регистрируют эритемную и безэритемную формы БЛ, с преобладанием эритемной (64,5%). Основным этиологическим агентом эритемной формы является *Borrelia garinii*, безэритемной – *Borrelia miyamotoi* и *B. garinii*. Среди заболевших БЛ 92,9% составляют горожане. Летальных исходов при БЛ на территории области в изученный период не зарегистрировано. **Выводы.** Ввиду отсутствия вакцинопрофилактики БЛ во всем мире, единственной стратегией снижения заболеваемости БЛ является неспецифическая профилактика и своевременная диагностика заболевания, включающая данные эпидемиологического анамнеза, клинической и лабораторной диагностики. Многолетние клинико-эпидемиологические и лабораторные исследования, проводимые нами в Свердловской области, позволили охарактеризовать основные проявления эпидемического процесса БЛ и тем самым способствовать повышению качества диагностики.

Ключевые слова: болезнь Лайма, иксодовый клещевой боррелиоз, эпидемическая характеристика, Свердловская область, 20-летний период, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Borrelia miyamotoi*

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Колясникова Н. М., Чистякова Л. Г., Пономарева А. В. и др. Характеристика эпидемического процесса болезни Лайма на территории Свердловской области за 20-летний период. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):47–54. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-47-54>

* Для переписки: Колясникова Надежда Михайловна, к. м. н., зав. лаб. клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, вед. науч. сотрудник, ФГАНУ «Федеральный научный центр разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, Россия, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1. +7 (495) 531-01-70 (доб. 32-47), факс +7 (495) 549-67-60, +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Колясникова Н. М. и др.

Characteristics of the Epidemic Process of Lyme borreliosis in the Sverdlovsk District over a 20-year Period

NM Kolyasnikova*^{1,2}, LG Chistyakova³, AV Ponomareva³, AE Platonov², VV Romanenko⁴, TA Chekanova²,
AV Titkov², AA Ishmukhametov⁴, VG Akimkin²

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

²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federation

³Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk district, Russian Federation

⁴Ural State Medical University, Russian Federation

Abstract

Relevance. The Sverdlovsk district is a tense natural focus for Lyme borreliosis (LB) with a constantly recorded incidence that exceeds these indicators in the Russian Federation and the Ural Federal region several times. LB is registered on 56 of 59 administrative territories of the district. Currently, the count of LB in the Russian Federation includes both infections caused by *Borrelia burgdorferi sensu lato* group *Borrelia* and infections caused by *Borrelia miyamotoi sensu lato* group *Borrelia*. **Aim.** To characterize the epidemic process of LB in the territory of the Sverdlovsk district over a 20-year period (2002–2021). **Materials and methods.** The paper uses data from federal and regional statistical observations, reporting materials of the Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk district for 2002–2021, methods of statistical analysis. **Results and discussion.** During the follow-up period (2002–2021), the incidence rate of LB in the Sverdlovsk district exceeded the average long-term level in the Russian Federation by almost 3 times, and in the Ural Federal region – by 1.8 times. Among the mechanisms and ways of transmission of LB pathogens, the vector-borne mechanism dominated (84.5%), the share of the unidentified pathway was 15.4%, alimentary (when using raw goat's milk) – 0.1%. The duration of the epidemic season for LB in the district was 10 months (from March to December) with a peak incidence in June. Cases of LB were registered among people of different ages, with a predominance in the group of 60 years and older (39.1%). An analysis of the distribution of people with LB by social composition showed that pensioners prevailed among them – 36.3%, officials made up 27.8%, unemployed – 14.1%. Among the cases, a high proportion of schoolchildren and children under 7 years old were noted. It was found that erythematous and non-erythematous forms of LB are registered in the district, with a predominance of erythematous (64.5%). The main etiological agent of the erythematous form is *Borrelia garinii*, while the non-erythematous form is *Borrelia miyamotoi* and *B. garinii*. In the general structure of morbidity, the number of cases of LB is largely determined by the city inhabitants (92.9%). There were no fatal outcomes in LB in the territory of the district during the studied period. **Conclusions.** Due to the lack of vaccination of LB worldwide, the only strategy to reduce the incidence of LB is non-specific prevention and timely diagnosis of the disease, including data from epidemiological history, clinical and laboratory diagnostics. The long-term clinical and epidemiological and laboratory studies conducted by us in the Sverdlovsk district allowed us to characterize the main manifestations of the epidemic process of LB and to improve the diagnosis of the disease.

Keywords: Lyme disease, Lyme borreliosis, epidemic characteristics, Sverdlovsk district, 20-year period, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Borrelia miyamotoi*

No conflict of interest to declare.

For citation: Kolyasnikova NM, Chistyakova LG, Ponomareva AV et al. Characteristics of the epidemic process of Lyme borreliosis in the Sverdlovsk district over a 20-year period. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):47-54 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-47-54>

Введение

По данным статистики Роспотребнадзора, наиболее распространённой природно-очаговой трансмиссивной инфекцией, экологически связанной с клещами рода *Ixodes*, является болезнь Лайма (БЛ) (синонимы: Лайм-боррелиоз (ЛБ); клещевой боррелиоз (КБ); иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ); Lyme borreliosis (LB) или Lyme disease (LD) – англ.). Заболевания группы БЛ – группа природноочаговых трансмиссивных спирохетозов, вызываемых определёнными видами боррелий, передающихся человеку через присасывание иксодовых клещей. БЛ характеризуется полиморфизмом клинической симптоматики с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной, сердечно-сосудистой и других систем,

а также возможностью затяжного хронического течения [1]. В общую графу диагностики и учёта БЛ Роспотребнадзора в настоящее время входят как инфекции, вызываемые боррелиями группы *Borrelia burgdorferi sensu lato*, так и боррелиями группы *Borrelia miyamotoi sensu lato*.

Свердловская область является высокоэндемичной территорией БЛ и одним из лидирующих субъектов РФ по заболеваемости данной нозологией. Заболеваемость БЛ в Свердловской области, по среднемноголетним данным (2002–2021 гг.), превышает показатели в РФ почти в 3 раза, а в Уральском федеральном округе (УФО) – в 1,8 раза (РФ – 4,9±0,1, УФО – 8,0 ± 0,2, Свердловская область – 14,4 ± 0,3 на 100 тыс. населения). БЛ регистрируется на территории 56 из 59

* For correspondence: Kolyasnikova Nadezhda M., Cand. Sci. (Med.), Head of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, leading researcher Federal State Autonomous Scientific Institution 'M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the RAS' (Polio Institute), building 1, 8, Village of Polio Institute, Premises Settlement 'Moskovskiy', Moscow, 108819, Russia, +7 (495) 531-01-70 (32-47), fax +7 (495) 549-67-60, +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Kolyasnikova NM, et al.

административных районов области, кроме самых северных. Учитывая высоконапряжённую эпидемиологическую ситуацию по БЛ в Свердловской области, представляют интерес проявления эпидемического процесса данной нозологии на протяжении длительного периода времени.

Цель работы – дать характеристику эпидемическому процессу БЛ на территории Свердловской области за 20-летний период (2002–2021 гг.).

Материалы и методы

В работе использованы данные федерального статистического наблюдения формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», данные о случаях заболеваний БЛ населения Свердловской области (экстренные извещения – форма №058/у) за период 2002–2021 гг., а также отчётные материалы Управления Роспотребнадзора по Свердловской области – государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Свердловской области» за 2002–2021 гг.

Статистическая обработка данных проводилась с применением методов параметрического анализа с использованием прикладных программ Microsoft Office в операционной среде Windows 11 (электронные таблицы Excel), а также с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics 19. Статистическую обработку полученных

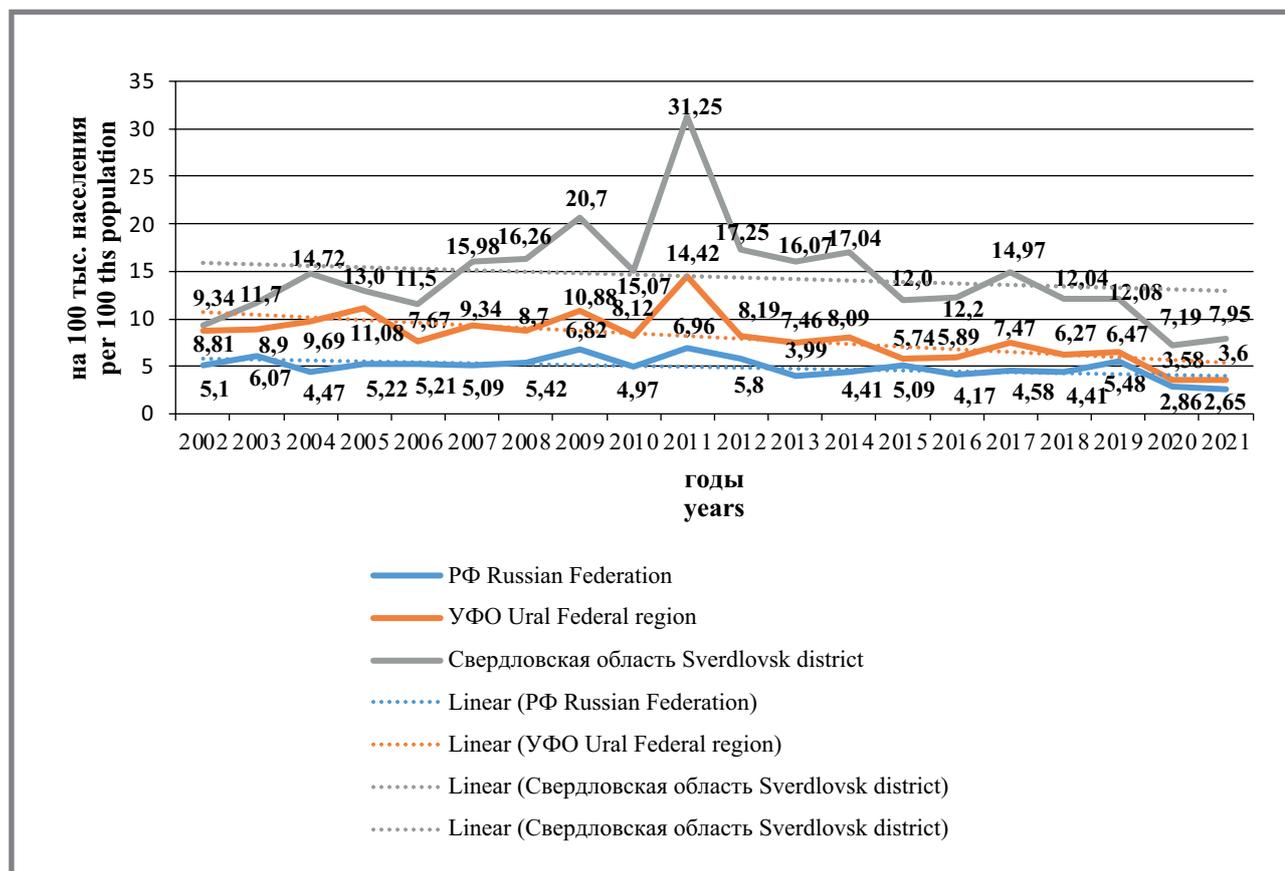
результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики (вычисление доли, средних величин исследуемых показателей (M), стандартное отклонение (σ)).

Результаты и обсуждение

Официальная статистика заболеваемости БЛ в РФ и в Свердловской области ведётся с 1991 г. По данным Лесняк О. М., за первые три года официальной регистрации случаев БЛ (1991–1993 гг.) на территории Свердловской области было выявлено 870 больных (1991 г. – 95, 1992 г. – 325, 1993 г. – 454) [2]. Вероятно, данная динамика явилась отражением не столько истинного роста заболеваемости БЛ, сколько улучшением диагностики. В 1993 г. заболеваемость БЛ в области составила 9,8 на 100 тыс. населения, в г. Екатеринбурге – 18,5. Однако в целом по уровню заболеваемости БЛ ещё уступала КЭ. В 1995 г. в ряде районов Свердловской области число больных БЛ уже превысило число больных КЭ [2]. За изученный нами 20-летний период (2002–2021 гг.) самый низкий и самый высокий показатели заболеваемости БЛ составили 7,19 (в 2020 г.) и 31,25 (в 2011 г.) на 100 тыс. населения, когда было зарегистрировано 310 и 1343 случаев заболевания соответственно (рис. 1).

В ходе исследования было установлено, что доля трансмиссивного механизма передачи за изученный

Рисунок 1. Динамика заболеваемости БЛ в РФ, УФО и Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 1. The dynamics of the incidence of LB in the Russian Federation, the Ural Federal region and the Sverdlovsk district in 2002–2021



Original Articles

период составила 84,5%, доля неустановленного пути, связанного с посещением леса, садового участка, парка, кладбища и т.д., когда отрицался факт присасывания клеща – 15,4%. Также за период наблюдения был зафиксирован алиментарный путь заражения боррелиями через употребление козьего молока, не прошедшего термической обработки (0,1%) (рис. 2). В настоящее время в литературе

обсуждается роль алиментарного пути заражения при употреблении сырого козьего или коровьего молока в качестве дополнительного пути инфицирования возбудителями БЛ [3,4].

Для территории Свердловской области характерна строгая весенне–летняя сезонность БЛ, которая обусловлена в основном активностью клещей *Ixodes persulcatus* – основных переносчиков

Рисунок 2. Доля путей и механизмов передачи боррелий в Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 2. The proportion of paths of borrelia transmission in the Sverdlovsk district in 2002–2021

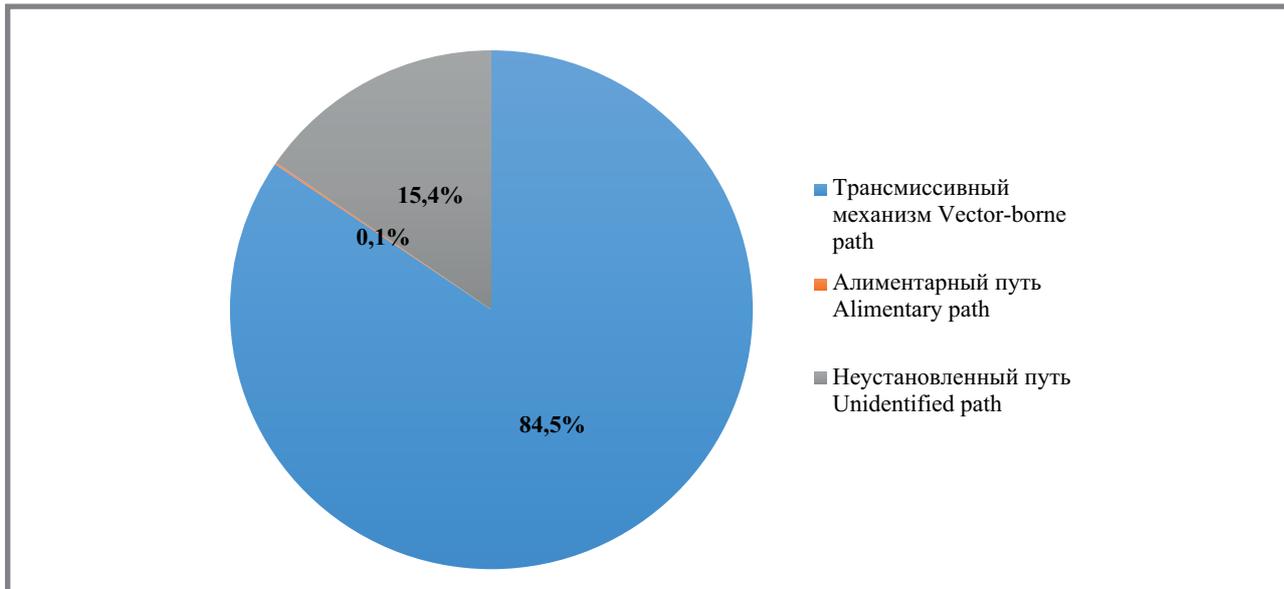


Рисунок 3. Сезонное распределение случаев заражения боррелиями и заболевания БЛ на территории Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 3. Seasonal distribution of cases of borrelia infection and clinical disease of LB in the Sverdlovsk district in 2002–2021

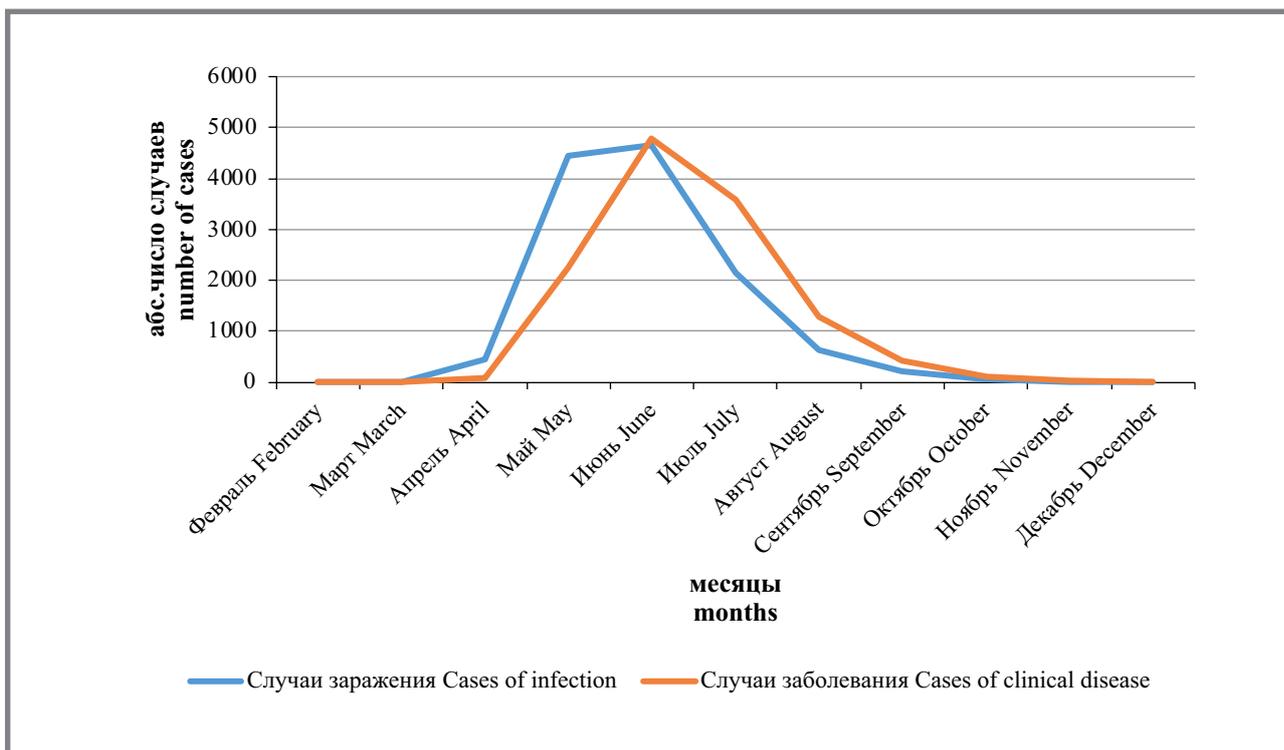
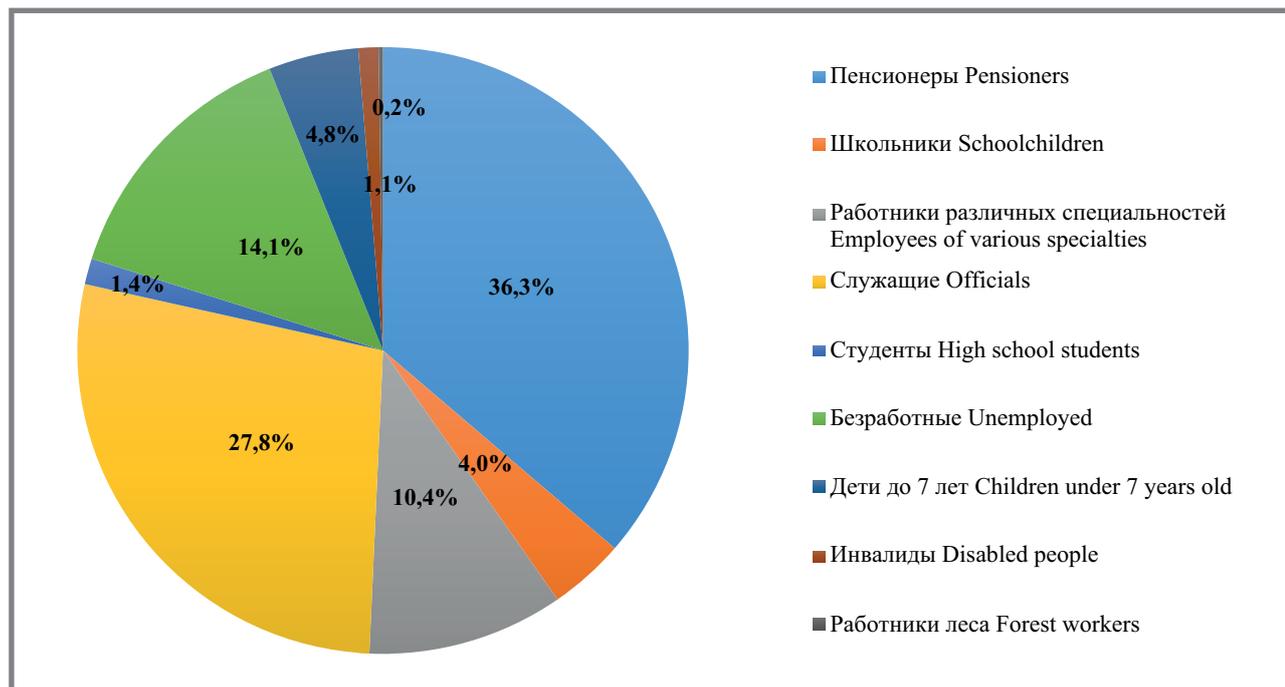


Рисунок 4. Распределение заболевших БЛ по социальному статусу в Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 4. Distribution of patients with LB by social position in the Sverdlovsk district in 2002–2021



боррелий групп *B. burgdorferi* s.l. и *B. miyamotoi*. Случаи инфицирования возбудителями БЛ за изучаемый период регистрировались в основном с марта по октябрь. По одному предполагаемому случаю заражения, не связанному с фактом присасывания клеща или употребления сырого козьего или коровьего молока, было зарегистрировано в феврале (2014 г., черта г. Екатеринбурга) и декабре (2016 г., посещение леса в Берёзовском районе). Пик заражения боррелиями (контактов с инфицированным клещом) пришёлся на июнь (36,9%) и май (35,3%). В июле было зарегистрировано 17,1% случаев заражения, в августе – 5,0%, в апреле – 3,6%, сентябре – 1,7%, октябре – 0,3%. В феврале, марте, ноябре и декабре регистрировались единичные случаи БЛ (рис. 3).

Анализ сезонного распределения клинически выраженных форм БЛ показал, что болезнь регистрируется с марта по декабрь (рис. 3). Пик заболеваемости приходится на июнь (38,1%) и июль (28,6%) и составляет 66,7% от всех случаев БЛ. Самый ранний случай БЛ за изучаемый период был зафиксирован 3 марта 2018 г. (связан с присасыванием клеща в Нижнем Тагиле), самый поздний – 1 декабря 2016 г. (лесной фактор, при посещении садового участка в Берёзовском районе). Вероятно, в данном случае клещ был занесён ранее на садовый участок или в дом. Следует отметить, что практически все случаи БЛ, зарегистрированные в декабре, были связаны с поздним обращением за медицинской помощью, т.к. присасывание клеща или посещение леса, садового участка и т.д. происходило в середине или конце сезона активности клещей – июне, июле, августе,

сентябре, ноябре и один случай в начале декабря, как сказано выше.

Таким образом, заболеваемость и госпитализация с диагнозом БЛ чаще отмечаются в июне и июле с пиком заболеваемости в июне, случаи инфицирования чаще регистрировались в мае и июне. При этом, несмотря на совпадение пиков заражения и заболевания в июне, интервал между случаями заражения боррелиями и заболеванием БЛ составил примерно месяц (рис. 3), что, по-видимому, определяется длительностью инкубационного периода.

Основные контакты населения с клещами и заражение возбудителями БЛ происходят при посещении леса с целью отдыха, сбора ягод, грибов или осуществления работ, связанных с бытовыми и производственными нуждами (56,6%), около трети (31,9%) – при работе и отдыхе на садовых участках. Доля лиц, профессионально связанных с работой в лесу, была низкой и составила 1,1% от общего числа заболевших БЛ за изученный период. В черте г. Екатеринбурга при посещении лесопарковой зоны инфицирование боррелиями произошло в 11,5% случаев.

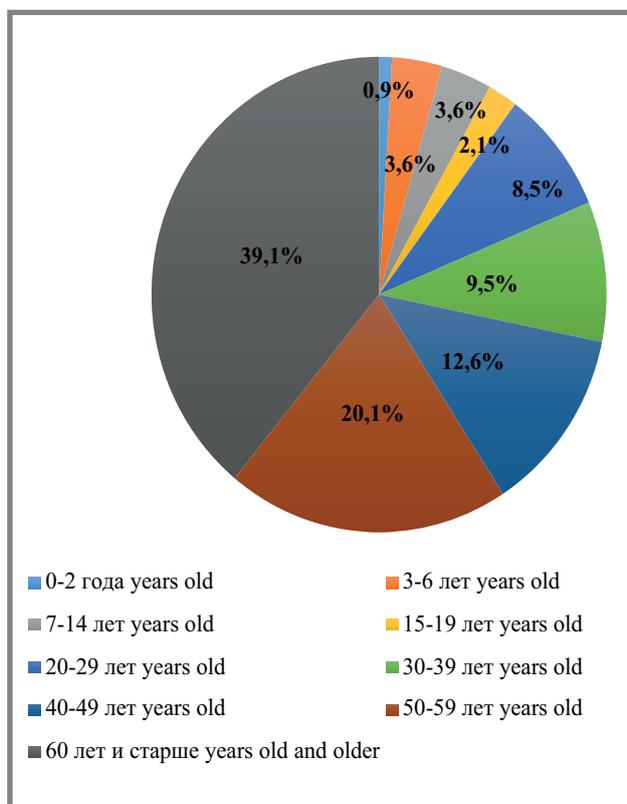
За период наблюдения было выявлено, что 98,9% случаев заражений возбудителями БЛ произошло на территории различных районов Свердловской области и только 1,1% были связаны с выездом за её пределы, в основном в Челябинскую, Курганскую области, Пермский край, Республику Башкортостан, редко другие регионы.

Распределение лиц, заболевших БЛ, по социальному статусу представлено на рисунке 4.

Original Articles

Рисунок 5. Удельный вес заболевших БЛ в зависимости от возраста в Свердловской области в 2002–2021 гг.

Figure 5. The proportion of LB cases depending on age in the Sverdlovsk district in 2002–2021



За изучаемый период случаи БЛ по половому признаку распределились примерно одинаково: мужчины составили 51,3%, женщины – 48,7%, и регистрировались во всех возрастных группах, включая детское население (рис. 5).

Анализ клинических проявлений БЛ выявил, что на территории Свердловской области

регистрируются две клинические формы заболевания – эритемная и безэритемная. За изученный период преобладала эритемная форма заболевания, её доля составила 64,5% (для числа случаев среднее арифметическое+стандартное отклонение составило 405 ± 140 , минимальное количество случаев было 204, максимальное – 868), доля безэритемной формы – 35,5% (224 ± 89 , минимальное количество случаев – 95, максимальное – 337) (рис. 6).

За период наблюдения при анализе структуры клинических форм во все годы в динамике преобладала эритемная форма заболевания (рис. 7). Клиническая диагностика безэритемной формы БЛ представляет трудности, т.к. среди клинических проявлений нет патогномичного симптома – мигрирующей эритемы в месте присасывания клеща, и диагноз ставится по результатам серологической диагностики, редко применяются молекулярно-биологические методы исследования. Кроме того, в настоящее время не разработаны клинико-лабораторные стандарты диагностики нового боррелиоза, вызываемого *Borrelia miyamotoi*. Нами показано, что на территории области данный возбудитель в большинстве случаев является этиологическим агентом безэритемной формы ИКБ, или БЛ [5,6], но т.к. методы диагностики только разрабатываются, а алгоритмы диагностики данного заболевания вовсе не разработаны, боррелиоз, вызываемый *Borrelia miyamotoi*, может не диагностироваться стандартными методами, которые используются в рутинной практике, а значит, оставаться нерасшифрованным. Пациенты могут выписываться с диагнозом «Вирусная лихорадка, передаваемая членистоногими» (ВЛПЧ), и не получать должного антибактериального лечения. Этиологическим агентом классической БЛ

Рисунок 6. Клинические формы БЛ на территории Свердловской области в 2002–2021 гг.

Figure 6. Clinical forms of LB in the Sverdlovsk district in 2002–2021

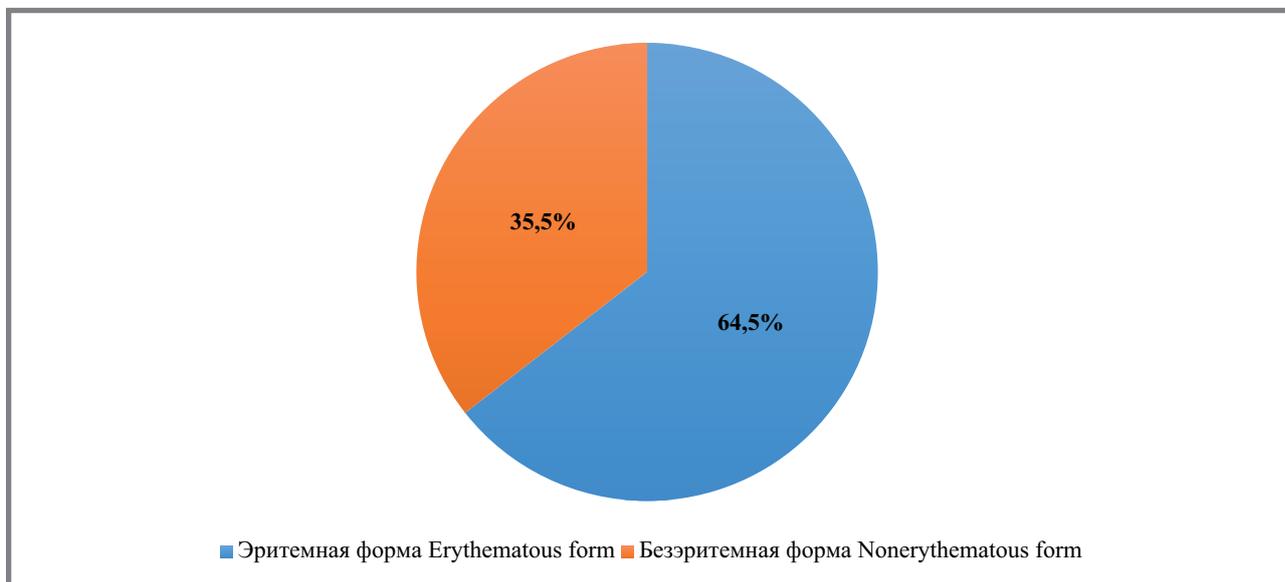
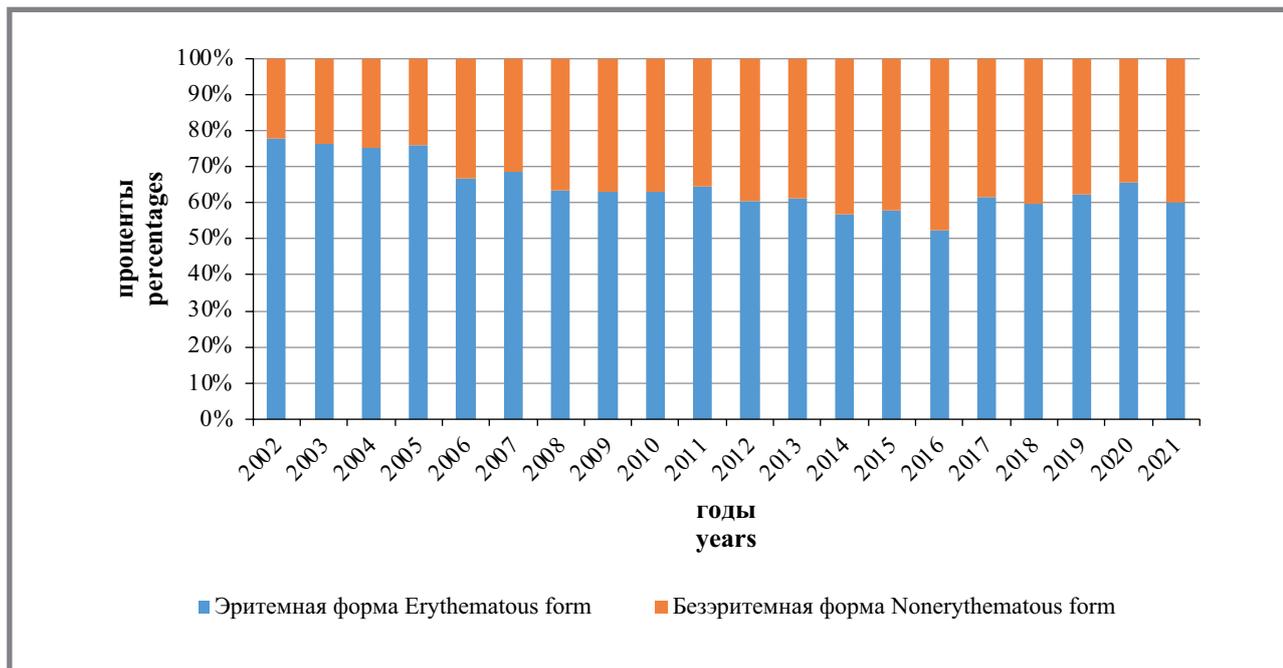


Рисунок 7. Динамика клинических форм БЛ на территории Свердловской области в 2002–2021 гг.
Figure 7. Dynamics of clinical forms of LB in the Sverdlovsk district in 2002–2021



на территории Свердловской области по результатам наших исследований является *B. garinii* [7,8], хотя при исследовании иксодовых клещей (*I. persulcatus*) из различных ландшафтных зон области мы выявляли два патогенных для человека геновида боррелий – *B. garinii* и *B. afzelii* [9]. Также на территории области в клещах *I. persulcatus* обнаруживался новый патоген безэритемной формы боррелиоза – *B. miyamotoi* [8,9].

Случаи заболевания БЛ в основном регистрировались среди горожан (92,9%), доля сельского населения составила 7,1%.

Летальных исходов БЛ за изученный период не наблюдалось.

Заключение

Вследствие отсутствия на сегодняшний день специфической профилактики (вакцинопрофилактики) БЛ во всем мире, единственной мерой предупреждения инфицирования боррелиями и хронизации процесса являются неспецифическая профилактика и своевременная диагностика заболевания соответственно, с последующей адекватной антибиотикотерапией.

Важной особенностью эпидемиологии БЛ на территории Свердловской области является напряженная эпидемиологическая ситуация, сохраняющаяся уже более 20 лет, которая характеризуется превышением показателей заболеваемости по России и УФО в несколько раз.

Среди механизмов и путей передачи возбудителей БЛ преобладает трансмиссивный механизм (84,5%), доля неустановленного пути передачи

составляет 15,4%. Также возможен алиментарный путь заражения боррелиями через употребление сырого козьего молока, хотя роль его не существенна (0,1%).

За изученный период продолжительность эпидемического сезона при БЛ на территории Свердловской области составила 10 месяцев – с марта по декабрь. Эпидемический подъем заболеваемости приходится на июнь и июль с пиком заболеваемости в июне.

В основном заражение боррелиями происходит при посещении леса с различными целями. Доля лиц, профессионально связанных с работой в лесу, низкая и составила 1,1% от общего числа заболевших БЛ.

Случаи БЛ регистрируются среди лиц разных возрастов (от нескольких месяцев до 98 лет), но преобладают лица 60 лет и старше (39,1%), по социальному статусу – пенсионеры.

Среди заболевших высока доля школьников и детей до 7 лет. В общей структуре заболеваемости число заболевших БЛ в значительной мере определяется горожанами (92,9%). Летальные исходы при БЛ на территории области в изученный период не зарегистрированы.

На территории области регистрируют эритемную и безэритемную клинические формы БЛ. В структуре клинических форм преобладает эритемная, хотя из-за отсутствия специфических серологических методов диагностики безэритемной формы нового боррелиоза, вызываемого *B. miyamotoi*, данная клиническая форма может оставаться не выявленной. Этиологическим агентом эритемной формы БЛ являются патогенные для человека *B. garinii*, хотя

Original Articles

в клещах *I. persulcatus* также выявляется патогенный геновид боррелий – *B. afzelii*. Этиологическими агентами беззрителной формы боррелиоза являются в основном патогенные для человека *B. garinii* и *B. miyamotoi*.

Часть исследования, посвящённая анализу заболеваемости БЛ (авторы Колясникова Н.М., Платонов А.Е., Титков А.В.), выполнена за счёт средств гранта Российского научного фонда (проект №19-75-20088).

Литература

1. Коренберг Э. И., Помелова В. Г., Осин Н. С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Наука; 2013.
2. Лесняк О. М. Клинико-эпидемиологические закономерности Лайм-боррелиоза на Среднем Урале. Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1995. Доступно на: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01000314145?page=1&rotate=0&theme=white>. Ссылка активна на 21 октября 2022.
3. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб.: Фолиант; 2000.
4. Малов И. В. Иксодовые клещевые боррелиозы. Инфекционные болезни // Национальное руководство. 2011. С. 513–520.
5. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*. *Emerging Infectious Diseases*. 2011 Vol. 17, N10. P. 1816–1822.
6. Платонов А. Е., Топоркова М. Г., Колясникова Н. М. и др. Клинические проявления иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, в контексте иммунного ответа на возбудитель. *Терапевтический архив*. 2017 Т. 89, №11. С. 35–43.
7. Карань Л. С., Колясникова Н. М., Махнева Н. А. и др. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики различных клещевых инфекций. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010 № 3. С. 72–77.
8. Колясникова Н. М., Топоркова М. Г., Карань Л. С., и др. Совершенствование лабораторной диагностики трансмиссивных клещевых инфекций на эндемичной территории (по материалам Свердловской области). *Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены»*. 2021. С. 26–269.
9. Карань Л. С., Шопенская Т. А., Колясникова Н. М. и др. Применение молекулярных методов в изучении распространенности возбудителей клещевых инфекций в сочетанных очагах. *Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням*. 2009. С. 87–88.

References

1. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Natural focal infections transmitted by ixodid ticks. Moscow: Nauka; 2013 (In Russ).
2. Lesnyak OM. Clinics-epidemiological patterns of Lyme borreliosis in the Middle Urals. [dissertation]. Moscow; 1995. Available at: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01000314145?page=1&rotate=0&theme=white>. Accessed: 12 Nov 2017 (In Russ).
3. Lobzin YuV, Uskov AN, Kozlov SS. Lyme borreliosis (ixodid tick-borne borreliosis). St. Petersburg: Foliant; 2000 (In Russ).
4. Malov IV. Ixodid tick-borne borreliosis. Infectious diseases. National leadership. 2011. P. 513–520 (In Russ).
5. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(10):1816–23. doi: 10.3201/eid1710.101474.
6. Platonov AE, Toporkova MG, Kolyasnikova NM, et al. Clinical presentation of ixodid tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* in the context of the immune response to the pathogen. *Therapeutic archive*. 2017;89(11):35–43 (In Russ).
7. Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA., et al. Usage of real-time PCR for the diagnosis of various tick-borne infections. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2010;3:72-77 (In Russ).
8. Kolyasnikova NM, Toporkova MG, Karan LS, et al. Improving the laboratory diagnosis of transmissible tick-borne infections in endemic territory (based on the materials of the Sverdlovsk region) [Abstract]. VIII All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of Rosпотребнадзор «Modern problems of epidemiology, microbiology and hygiene». 2021. P. 266-269 (In Russ).
9. Karan LS, Chopenskaya TA, Kolyasnikova NM, et al Application of molecular methods in the study of the prevalence of pathogens of tick-borne infections in combined foci. [Abstract]. I Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases. 2009. P. 87-88 (In Russ).

Об авторах

- **Надежда Михайловна Колясникова** – заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ведущий научный сотрудник ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); научный сотрудник ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.ru. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Лариса Григорьевна Чистякова** – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора, Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, +7 (961) 773-05-84, chistyakova_lg@66.rosпотребнадzor.ru.
- **Анжелика Владимировна Пономарева** – заместитель руководителя, Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, +7 (343) 374-13-79, ponomareva_av@66.rosпотребнадzor.ru.
- **Александр Евгеньевич Платонов** – главный научный сотрудник, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. +7 (903) 755-96-01, platonov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-7450-0081.
- **Виктор Васильевич Романенко** – профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». +7 (912) 241-13-79, romanenko.v47@gmail.com.
- **Татьяна Александровна Чеканова** – заведующая лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. +7 (903) 195-26-42, t.chekanova@cmd.su. ORCID: 0000-0003-2532-0054.
- **Антон Владимирович Титков** – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. +7 (919) 963-61-62, anton.titkov@bk.ru. ORCID: 0000-0001-7548-9267.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – генеральный директор, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.ru. ORCID: 0000-0001-6130-4145.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – директор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 7.11.2022. Принята к печати: 09.01.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Head of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, leading researcher M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS; research associate FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.ru. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Larisa G. Chistyakova** – chief Specialist-Expert of the Epidemiological Surveillance Department, Department of Rosпотребнадzor in the Sverdlovsk district. +7 (961) 773-05-84, chistyakova_lg@66.rosпотребнадzor.ru.
- **Angelika V. Ponomareva** – deputy head, Department of Rosпотребнадzor in the Sverdlovsk district. +7 (343) 374-13-79, mail@66.rosпотребнадzor.ru.
- **Alexander E. Platonov** – Chief researcher, FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7-903-755-96-01, platonov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-7450-0081.
- **Victor V. Romanenko** – Professor, Ural State Medical University. +7 (912) 241-13-79, romanenko.v47@gmail.com.
- **Tatyana A. Chekanova** – Head of the Laboratory of Epidemiology of Natural focal infections, FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (903) 195-26-42, t.chekanova@cmd.su. ORCID: 0000-0003-2532-0054.
- **Anton V. Titkov** – research associate of Laboratory of Epidemiology of Natural focal infections, FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (919) 963-61-62, anton.titkov@bk.ru. ORCID: 0000-0001-7548-9267.
- **Aidar A. Ishmukhametov** – Director, M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS, +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.ru. ORCID: 0000-0001-6130-4145.
- **Vasily G. Akimkin** – Director, FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Received: 7.11.2022. Accepted: 09.01.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-55-65>

Генетические факторы естественной элиминации вируса гепатита С

Н. В. Власенко¹, Т. А. Лоскутова¹, К. О. Миронов¹, А. С. Есьман¹, Е. А. Дунаева¹, Т. А. Семенов², Д. В. Дубоделов¹, М. И. Коробельникова¹, Ж. Б. Понежева¹, В. В. Макашова¹, Х. Г. Омарова¹, А. В. Сацук³, Г. Г. Солопова³, С. Н. Кузин¹, В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

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

³ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Резюме

Введение. Выявление детерминант генома человека (таких как однонуклеотидные полиморфизмы – ОНП) в ассоциации с различными вариантами течения патологических процессов, в том числе инфекционных, является одним из наиболее активно развивающихся научных направлений в мире. К числу инфекций, к которым приковано внимание специалистов, принадлежит гепатит С (ГС), остающийся серьезной проблемой глобального масштаба. **Цель.** Определить генетические маркеры естественной элиминации вируса гепатита С (ВГС) и оценить их роль в качестве параметров мониторинга в системе эпидемиологического надзора. **Материалы и методы.** В исследование включено 660 человек, распределённых на 2 группы: лица с хроническим ГС (ХГС) и доноры крови (индикаторная группа здорового населения). В исследуемых группах проведено типирование следующих ОНП: rs1143634, rs1143627 (IL-1B); rs4251961, rs419598 (IL1RN); rs1800795 (IL6); rs1800896 (IL-10); rs4986790 (TLR4); rs4374383 (MERTK). Выявление ассоциативной связи между аллелями ОНП и ХГС произведено при помощи логистического регрессионного анализа в рамках четырёх моделей (кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной). Дополнительно произведена оценка значимости полиморфизмов на внутригеномном и межгеномном уровнях с использованием современных биоинформационных ресурсов в области функциональной геномики. **Результаты.** В настоящем исследовании определены генотипы, ассоциированные с естественной элиминацией ВГС. Установлены парные комбинации генотипов генов IL1RN/IL-1B, ассоциированные с вероятностью формирования ХГС. Показано, что синонимичные ОНП могут быть ассоциированы с какими-либо характеристиками патологического процесса, что может объясняться неравновесием по сцеплению с функционально значимыми аллелями других генетических локусов. **Заключение.** Обнаружение ассоциации ОНП с клиническими проявлениями патологического процесса не является окончательным и требует дальнейшего изучения с учетом групп сцепления ОНП.

Ключевые слова: спонтанный клиренс, ХГС, ОГС, генетический полиморфизм, ОНП, элиминация вируса
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Власенко Н. В., Лоскутова Т. А., Миронов К. О. и др. Генетические факторы естественной элиминации вируса гепатита С. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):55-65. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-55-65>

Genetic Factors for the Natural Elimination of Hepatitis C Virus

NV Vlasenko¹, TA Loscutova¹, KO Mironov¹, AS Esman¹, EA Dunaeva¹, TA Semenenko², DB Dubodelov¹, MI Korabelnikova¹, ZB Ponezheva¹, VV Makashova¹, KG Omarova¹, AV Sacuk³, GG Solopova³, SN Kuzin¹, VG Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

² N.F.Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow,

³ Dmitry Rogachev Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Abstract

Relevance. The identification of determinants of the human genome, such as single nucleotide polymorphisms (SNPs), in association with various disease patterns, including infectious diseases, is one of the most actively developing areas of scientific research in the world.. Hepatitis C (HC), which remains a serious global health problem, belongs to the number of infections that

* Для переписки: Власенко Наталья Викторовна – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. nvzuz@mail.ru. ©Власенко Н. В. и др.

** For correspondence: Vlasenko Natalia V. – researcher of the laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia, vlasenko@cmd.su ©Vlasenko NV, et al.

attract the attention of specialists. **Aims.** Determination of genetic markers of hepatitis C virus (HCV) natural elimination and assessment of their role as a monitoring parameter of the epidemiological surveillance system. **Materials and methods.** The study included 660 people divided into 2 groups: persons with chronic HC (CHC) and blood donors (indicator group of the healthy population). In the studied groups, the following SNPs were typed: rs1143634, rs1143627 (IL-1B); rs4251961, rs419598 (IL1RN); rs1800795 (IL6); rs1800896 (IL-10); rs4986790 (TLR4); rs4374383 (MERTK). The associative relationship between SNPs and CHC alleles was identified using logistic regression analysis within four models (codominant, dominant, recessive, and overdominant). Additionally, the significance of polymorphisms at the intragenic and intergenic levels was assessed using modern bioinformatic resources in the field of functional genomics. **Results.** In this study, genotypes associated with the natural elimination of HCV were identified. Paired combinations of IL 1RA/IL-1B genotypes associated with the probability of the formation of CHC have been established. It is shown that synonymous SNPs can be associated with any characteristics of the pathological process, which can be explained by disequilibrium in coupling with functionally significant alleles of other genetic loci. **Conclusion.** The detection of the association of SNPs with clinical manifestations of the pathological process is not final and requires further study taking into account ONP coupling groups.

Keywords: spontaneous clearance, CHC, AHC, genetic polymorphism, SNP, virus elimination
No conflict of interest to declare.

For citation: Vlasenko NV, Loscutova TA, Mironov KO, et al/ Genetic factors for the natural elimination of hepatitis C virus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(2):55-65 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-55-65>

Введение

Гепатит С (ГС) по-прежнему остаётся весьма актуальной глобальной проблемой, выходящей за рамки здравоохранения. По последним оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим ГС (ХГС) страдают более 58 млн человек, ежегодно происходит около 1,5 млн новых случаев ГС [1]. Ежегодно от ГС в мире погибает около 300 тыс. человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а существующие возможности предотвращения распространения вируса гепатита С (ВГС) весьма ограничены в связи с отсутствием средств специфической профилактики. Ситуация в мире принципиально изменилась в 2013 г. с появлением полностью безинтерфероновых схем лечения ХГС, представлявших собой комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), позволяющих добиться высокого уровня эффективности ($\geq 95\%$) при сохранении благоприятного профиля безопасности [2,3]. Цель лечения ХГС – элиминация ВГС для профилактики осложнений (включая цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному), улучшения качества жизни и предотвращения дальнейшего распространения вируса. ВГС не образует высокостабильных внутриклеточных форм генетического материала, поэтому может быть элиминирован из организма полностью [4]. Показателем элиминации вируса из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК ВГС в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО 12) [5,6]. С учётом стратегии ВОЗ по эрадикации ГС лечение признаётся необходимой профилактической мерой, ведущей к значительному сокращению источников инфекции [7]. Ограничивает возможность широкого применения ПППД их высокая стоимость. Так, по данным отчёта за 2020 г. международной коалиции по готовности к лечению (ИТРС), в Российской Федерации, несмотря

на увеличивающиеся объёмы закупаемых препаратов, терапию с использованием ПППД получают не более 0,5% от общего числа пациентов с ХГС [8].

В Российской Федерации сложившаяся в настоящее время эпидемиологическую ситуацию нельзя назвать благополучной. Согласно официальным данным, в РФ до пандемии COVID-19 в 2017–2019 гг. регистрировали в среднем 48 409 впервые выявленных случаев ХГС. В 2020–2021 гг., на фоне пандемии COVID-19, когда большое число медицинских организаций были переориентированы на борьбу с новой инфекцией, среднее число первично регистрируемых пациентов с ХГС снизилось практически вдвое – до 24 346. (Форма 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). С учётом того, что хронизация заболевания при заражении ВГС составляет в среднем 70%, а оставшиеся 30% случаев заболевания не регистрируются в формах отчётности ввиду отсутствия жалоб и обращений инфицированных лиц за медицинской помощью, более достоверным показателем интенсивности эпидемического процесса ГС в РФ является численность зарегистрированных случаев ХГС в ежегодных формах отчётности, увеличенная на 30%. Значительное число пациентов, требующих лечения, и невозможность их полного обеспечения пангенотипными ПППД, безусловно, отражают сложности реализации международной программы ВОЗ по элиминации ВГ до 2030 г.

В этой связи представляется актуальным проведение исследований по определению новых детерминант, которые смогут внести значимый вклад в систему эпидемиологического надзора за ГС. Известно, что у 15–45% лиц, инфицированных ВГС, возможно спонтанное выздоровление после клинически выраженной или латентной формы острого ГС [9–11]. Ранее возможность спонтанного клиренса

вируса объясняли преимущественно с иммунологических позиций с учетом поляризации Т-клеточного специфического ответа: преобладающее участие цитокинов, продуцируемых Th2-клетками (ИЛ-4, 5, 6 и др.), что характерно для вирусной персистенции и хронизации процесса, а Th1 (ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α и др.) – для спонтанного выздоровления и элиминации ВГС [12–14]. На сегодняшний день накоплен большой массив данных об иммунопатогенезе ГС, однако остаются не до конца решёнными проблемы, в частности, связанные со спонтанной элиминацией вируса, гетерогенностью клинических проявлений и темпов прогрессирования фиброза, а также с индивидуальным прогнозом заболевания. Одним из возможных подходов к решению этих проблем является изучение индивидуальной изменчивости генома человека, основу которой составляют единичные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП). Определение ОНП в ассоциации с различными вариантами течения патологического процесса, в том числе при инфекционных заболеваниях, является одним из наиболее активно развивающихся направлений научных исследований в мире.

В настоящее время в научной литературе представлено достаточно большое количество работ, посвящённых выявлению генетических детерминант, предсказывающих исход острого ГС (ОГС) [15–20]. При этом стоит отметить, что большинство научных исследований проблемы спонтанной элиминации ВГС проведено за рубежом, а с учётом того, что распределение частот полиморфизмов может значительно варьировать у представителей различных этнических групп [15], очевидна необходимость проведения собственных исследований в РФ в соответствии с концепцией персонализированной медицины.

Цель работы – определение генетических маркеров естественной элиминации вируса гепатита С и оценка их роли в качестве параметра мониторинга в системе эпидемиологического надзора.

Материалы и методы

Работа выполнена в лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. В текущем исследовании произведена проверка гипотезы о влиянии ряда ОНП на феномен спонтанного клиренса ВГС путём сравнения частот встречаемости аллелей и генотипов ОНП в группах пациентов с ХГС и условно здорового населения Москвы.

В исследовании участвовали 660 человек, выделенных в две группы: лица с ХГС, получавшие медицинскую помощь в ИКБ № 2 ДЗ г. Москвы и в клиническом отделе ЦМД ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора ($n = 311$), и доноры крови (индикаторная группа здорового населения) НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ($n = 349$).

Критерии включения в группу изучения

Возраст старше 18 лет; наличие клинически и лабораторно подтверждённого диагноза

ХГС; отсутствие сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, хронический микст-гепатит В+С, хроническая болезнь почек), необходимость лечения которых может оказывать влияние на оценку результатов исследования [21]; наличие информированного согласия на участие в проводимом исследовании.

Критерии включения в индикаторную группу

Возраст старше 18 лет; наличие информированного согласия на участие в проводимом исследовании; отсутствие коморбидности, способной исказить результаты исследования.

Критерии исключения для обеих групп

Возраст моложе 18 и старше 65 лет; тяжёлая форма заболевания; наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В, алкогольной или наркотической зависимости; психические расстройства, требующие лечения антидепрессантами.

На первом этапе работы с использованием каталога исследований National Human Genome Research Institute [22] были отобраны для исследования полиморфизмы, ассоциированные с ХГС и сопутствующими изменениями печёночной ткани, а также обладающие значимыми ассоциативными связями с заболеваниями, обладающими схожими иммунологическими и биохимическими каскадами реакций.

В исследуемых группах было выполнено типирование следующих ОНП: rs1143634, rs1143627 (IL-1B); rs4251961, rs419598 (IL1RN); rs1800795 (IL6); rs1800896 (IL-10); rs4986790 (TLR4); rs4374383 (MERTK). ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) для rs1143634, rs1143627 (IL-1B), rs4251961, rs419598 (IL1RN) проводилась в мультиплексном формате с зондами для четырёх каналов флуоресцентной детекции. ДНК выделяли при помощи реагента «Гемолитик» и набора реагентов «Рибо-ПРЕП» («АмплиСенс», Россия). Амплификация целевых последовательностей нуклеиновых кислот произведена методами ПЦР и ПЦР-РВ с использованием конформационно заблокированных зондов (LNA). Для проведения ПЦР-РВ использовали термоциклер «Rotor gene Q» 6 plex («Qiagen», Германия).

Подтверждали наличие и тип мутаций секвенированием по Сэнгеру (Sanger) с помощью реагентов и оборудования «3500xL» фирмы «Applied Biosystems» (США) согласно инструкции производителя или с использованием пиросеквенирования.

Ассоциации ОНП с феноменом естественного сероклиренса выявлены в результате проведения логистического регрессионного анализа в рамках четырёх моделей: кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной [23]. При проверке статистических гипотез единичных ассоциаций ОНП с естественной элиминацией ВГС значимыми результаты считали при $p < 0,05$, для оценки вклада парных комбинаций полиморфизмов, с учётом поправки Бонферрони – при $p < 0,005$. В данном

исследовании был использован косвенный статистический метод. В соответствии с ним, вывод об ассоциации с естественной элиминацией ВГС делали исходя из встречаемости частот генотипов в группах. В случае достоверно значимо большей встречаемости варианта гена в группе условно здорового населения определяли его как ассоциированного с естественной элиминацией ВГС.

С использованием современных биоинформационных ресурсов в области функциональной геномики произведена оценка значимости полиморфизмов на внутригенном и межгенном уровнях. Для установления эффекта эпигенетических изменений, ассоциированных с ОНП, и определения групп сцепления полиморфизмов использован Интернет-ресурс *HarloReg* (v4.1) [24]. Для проверки определяемого неравновесия в сцеплении полиморфизмов дополнительно использовали интернет-ресурс *LD-Link* (National cancer institute) [25]. При значении $r^2 > 0,8$ критерия сцепления исследуемую пару полиморфизмов оценивали, как обладающую сильным сцеплением. При оценке изменения взаимодействия с транскрипционными факторами вариантов строения генов, проведены вычисления значения Δ LOD Score по формуле LOD Score альтернативной (alt) аллели – LOD Score референсной (ref) аллели. При значении Δ LOD Score < 0 делали вывод о сниженной аффинности мотивов ДНК к факторам транскрипции; при значении > 0 – об относительном повышении. Для установления роли полиморфизмов относительно изменения транскрипции генов пользовались инструментом *GTEportal* [26]. При интерпретации данных применяли показатель коэффициента линейной регрессии (β). Значение $\beta > 0$ указывает на повышение уровня транскрипции гена, при $\beta < 0$ – на снижение. При наличии миссенс-вариантов, находящихся в полном сцеплении с изучаемыми полиморфизмами ($r^2 > 0,85$), использовали интернет-ресурс *SIFT* (Sorting Intolerant From Tolerant) [27], предсказывающий функциональную роль новой аминокислотной последовательности, возникающей при несинонимичной замене.

В настоящем исследовании также произведены расчёты распространённости выявленных генотипов и их сочетаний при помощи интернет-ресурса *Ensembl genome browser* [28] для европейской (EUR) популяции, как наиболее подходящей по отношению к населению европейской части Российской Федерации.

Исследование проведено с соблюдением этических норм и одобрено Локальным этическим комитетом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии (протокол № 114 от 22. 04. 2021).

Результаты и обсуждение

По результатам проведённого логистического регрессионного анализа, установлено, что генотипы GG и AG ОНП rs1143634 (OR = 2,08; 95% ДИ = 1,08–4,0; $p = 0,024$), а также AA и GG ОНП

rs1143627 OR = 1,37 (1,02–1,85); $p = 0,037$ гена IL-1B, статистически чаще встречаются в группе условно здорового населения относительно лиц с ХГС (рецессивная и сверхдоминантная модели соответственно). В отношении полиморфизмов rs419598 (IL1RN) и rs9380516 (TULP1) в рецессивной модели установлено, что генотипы TT-CT и CC-CT соответствующих ОНП достоверно реже обнаружены в группе условно здорового населения. Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций ОНП с вероятностью естественного сероклиренса и количественное распределение генотипов значимых ОНП в исследуемых группах представлены в таблицах 1, 2.

Расчёты проведены с использованием ресурса «SNPSTATS». Значимыми результаты считали при $p < 0,05$. Жирным шрифтом выделены значимые ассоциации в отношении вероятности естественного сероклиренса ГС. Группой с формальным признаком риска определили условно-здоровое население относительно группы с ХГС. Значения ОШ < 1 инвертированы в пользу альтернативных генотипов.

Для более удобного восприятия полученных данных нами было проведено инвертирование результатов расчётов отношения шансов со значением OR < 1 . Таким образом, генотип CC полиморфизма rs419598 (IL1RN) (ОШ = 1,9; 95% ДИ = 1,17–3,13) и генотип TT ОНП rs9380516 (TULP1) (ОШ = 3,3, 95% ДИ = 1,15–9,48) более характерны для группы условно здорового населения.

При формировании парных комбинаций генотипов полиморфизмов со значениями показателя ОШ, при одиночной ассоциации, в диапазоне от 1 до 2,2 установлено, что в отношении вероятности естественной элиминации ВГС наиболее благоприятными сочетаниями являются генотипы CC/AA (rs419598/ rs1143627) (ОШ= 8,52; 95% ДИ= 2,54–28,57; $p < 0,001$) и CC/AG (rs419598/ rs1143634) (ОШ = 4,7; 95% ДИ = 1,57–14,05; $p = 0,003$) генов IL1RN/ IL-1B. В свою очередь, генотипы TT/AG (419598/ rs1143627) (ОШ= 0,52; 95% ДИ = 0,34–0,8; $p = 0,003$) и TT/AA (rs419598/ rs1143634) (ОШ = 0,28; 95%ДИ= 0,09–0,56; $p < 0,001$) более характерны для лиц с ХГС (табл. 3).

В рамках данной работы установлена ассоциативная связь четырёх полиморфизмов rs419598 (IL1RN), rs9380516 (TULP1), rs1143634 и rs1143627 (IL-1B) с феноменом спонтанного клиренса при заражении ВГС. Поскольку прогностически значимыми маркёры могут считаться при значениях показателя отношения шансов более 2,2 [29], полиморфизмы rs419598, rs1143634 и rs1143627 следует считать не имеющими самостоятельной роли в отношении исследуемого признака. В этой связи возникает необходимость проведения оценки комбинированного взаимодействия полиморфизмов статистически значимых, однако не имеющих клинической и прогностической роли. В качестве прогностически значимого

Таблица 1. Ассоциации генотипов полиморфизмов в отношении вероятности естественной элиминации ВГС
Table 1. Associations of genotypes of polymorphisms in relation to the probability of natural elimination of HCV

ОНП SNP	Модель Model	Генотип Genotype	ОШ (95% ДИ) OR (95%CI)	P-value
rs4374383 MERTK	Кодоминантная (Codominant)	GG vs. AG vs. AA	0,84 (0,53–1,34) / 0,81 (0,45–1,45)	0,73
	Доминантная (Dominant)	GG vs. AG-AA	0,83 (0,54–1,28)	0,4
	Рецессивная (Recessive)	GG-AG vs. AA	0,89 (0,52–1,51)	0,65
	Сверхдоминантная (Overdominant)	GG-AA vs. AG	0,91 (0,60–1,38)	0,65
rs1143634 IL-1B	Кодоминантная (Codominant)	GG vs. AG vs. AA	1,07 (0,78–1,46) / 2,13 (1,10–4,16)	0,072
	Доминантная (Dominant)	GG vs. AG-AA	1,17 (0,87–1,58)	0,29
	Рецессивная (Recessive)	GG-AG vs. AA	2,08 (1,08–4,00)	0,024
	Сверхдоминантная (Overdominant)	GG-AA vs. AG	1,00 (0,74–1,35)	0,99
rs1143627 IL-1B	Кодоминантная (Codominant)	AA vs. AG vs. GG	1,33 (0,97–1,82) / 0,86 (0,55–1,37)	0,093
	Доминантная (Dominant)	AA vs. AG-GG	1,20 (0,89–1,61)	0,23
	Рецессивная (Recessive)	AA-AG vs. GG	0,75 (0,49–1,16)	0,2
	Сверхдоминантная (Overdominant)	AA-GG vs. AG	1,37 (1,02–1,85)	0,037
rs4251961 IL1RN	Кодоминантная (Codominant)	TT vs. CT vs. CC	0,99 (0,72–1,36) / 1,13 (0,70–1,82)	0,87
	Доминантная (Dominant)	TT vs. CT-CC	1,02 (0,76–1,37)	0,89
	Рецессивная (Recessive)	TT-CT vs. CC	1,13 (0,72–1,79)	0,59
	Сверхдоминантная (Overdominant)	TT-CC vs. CT	0,97 (0,72–1,31)	0,84
rs419598 IL1RN	Кодоминантная (Codominant)	TT vs. CT vs. CC	0,94 (0,69–1,29) / 0,37 (0,21–0,65)	0,001
	Доминантная (Dominant)	TT vs. CT-CC	0,79 (0,59–1,06)	0,12
	Рецессивная (Recessive)	TT-CT vs. CC	0,38 (0,22–0,65)	0,0002
	Сверхдоминантная (Overdominant)	TT-CC vs. CT	1,11 (0,82–1,50)	0,51
rs1800795 (IL6)	Кодоминантная (Codominant)	GG vs. GC vs. CC	1,02 (0,64–1,62) / 0,98 (0,54–1,77)	0,99
	Доминантная (Dominant)	GG vs. GC-CC	1,01 (0,66–1,56)	0,96
	Рецессивная (Recessive)	GG-GC vs. CC	0,97 (0,57–1,64)	0,9
	Сверхдоминантная (Overdominant)	GG-CC vs. GC	1,03 (0,68–1,55)	0,89

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

ОНП SNP	Модель Model	Генотип Genotype	ОШ (95% ДИ) OR (95%CI)	P-value
rs1800896 IL-10	Кодоминантная (Codominant)	TT vs. CT vs. CC	0,87 (0,56–1,34)/1,08 (0,64–1,82)	0,66
	Доминантная (Dominant)	TT vs. CT-CC	0,93 (0,62–1,39)	0,73
	Рецессивная (Recessive)	TT-CT vs. CC	1,17 (0,73–1,86)	0,51
	Сверхдоминантная (Overdominant)	TT-CC vs. CT	0,84 (0,57–1,24)	0,38
rs9380516 TULP1	Кодоминантная (Codominant)	CC vs. CT vs. TT	1,06 (0,75–1,49)/0,29 (0,10–0,90)	0,054
	Доминантная (Dominant)	CC vs. CT-TT	0,95 (0,68–1,33)	0,78
	Рецессивная (Recessive)	CC-CT vs. TT	0,29 (0,10–0,88)	0,017
	Сверхдоминантная (Overdominant)	CC-TT vs. CT	1,10 (0,79–1,55)	0,57

Таблица 2. Частота распределения генотипов значимых ОНП в исследуемых группах
Table 2. Genotype distribution frequencies of significant SNPs in the study groups

ОНП SNP Ген Gene	Генотип Genotype	Условно-здоровое население (%) Healthy	ХГС (%) HC
rs1143634 IL-1B	G/G	207 (59,3%)	201 (55,4%)
	A/G	128 (36,7%)	133 (36,6%)
	A/A	14 (4%)	29 (8%)
rs1143627 IL-1B	A/A	162 (46,4%)	152 (42%)
	A/G	134 (38,4%)	167 (46,1%)
	G/G	53 (15,2%)	43 (11,9%)
rs419598 IL1RN	T/T	161 (46,4%)	182 (52,3%)
	C/T	136 (39,2%)	145 (41,7%)
	C/C	50 (14,4%)	21 (6%)
rs9380516 TULP1	C/C	240 (68,8%)	217 (69,8%)
	C/T	94 (26,9%)	90 (28,9%)
	T/T	15 (4,3%)	4 (1,3%)

полиморфизма в настоящем исследовании может быть рассмотрен лишь ОНП rs9380516 (TULP1).

Учитывая сложности, связанные с набором достаточных выборок дополнительных независимых групп для анализа комбинированного взаимодействия полиморфизмов, произведена статистическая обработка данных, полученных для когорт текущего исследования. В результате получены комбинации генотипов CC/AA пар полиморфизмов (rs419598/ rs1143627) и CC/AG (rs419598/ rs1143634), статистически чаще встречаемых в группе условно здорового населения. Поскольку

данные генотипы менее характерны для лиц с наличием ХГС, можно предполагать о вкладе данных вариантов строения генов в формирование эффективного иммунного ответа. Генотипы TT/AG (rs419598/ rs1143627) и TT/AA (rs419598/ rs1143634) напротив, чаще выявлялись в группе пациентов с хроническим течением ГС.

Полиморфизм rs1143627 (A/G) расположен в интронном регионе гена, кодирующего IL-1 β . В соответствии с данными, представленными на ресурсе HaploReg (v4.1), изучаемый локус находится в полном или тесном ($r^2 > 0,8$) сцеплении

Таблица 3. Комбинации однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с феноменом спонтанного клиренса и формированием хронического течения инфекции при заражении ВГС
Table 3. Combinations of single nucleotide polymorphisms associated with the phenomenon of spontaneous clearance and the formation of a chronic course of infection during HCV infection

Гены Genes	ОНП SNP	Генотип Genotype	ОШ (95% ДИ) OR 95% CI	P-value	r ²
IL1RN/ IL-1B	419598/1143627	CC/AA	8,520 (2,541–28,567)	< 0,001	0,1223
		TT/AG	0,525 (0,344– 0,801)	0,003	
	419598/1143634	CC/AG	4,705 (1,576–14,049)	0,003	0,0518
		TT/AA	0,227 (0,092– 0,561)	< 0,001	

с 9 ОНП. Данный полиморфизм характеризуется расположением в регионе гистонов, маркирующих промоторы в 9 тканях и энхансеры в 11 тканях, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в 26 тканях и в регионе 5 регуляторных мотивов ДНК (Cdx2 2, Ноха9, Нохb9, TATA known4 и TATA known5). Установлено, что аллель A(alt) rs1143627 снижает аффинность к факторам транскрипции Cdx2 [Δ LOD Score = -4,2], Ноха9 [Δ LOD Score = -2,5], Нохb9 [Δ LOD Score = -4,3] и в то же время имеет более высокий аффинитет к TATA known4 [Δ LOD Score = +2,7] и TATA known5 [Δ LOD Score = +1,7]. Данные проекта Genotype-Tissue Expression свидетельствуют о значимом влиянии на уровень транскрипции гена IL-1B в культурах клеток кожи ($\beta = 0.39$; $p = 4,1 \times 10^{-20}$) и клеток слизистой оболочки пищевода ($\beta = 0.18$; $p = 9,5 \times 10^{-8}$).

ОНП rs1143634 (G/A) расположен в кодирующем регионе гена IL-1B. В международных базах данных замена гуанина на аденин в полиморфизме rs1143634 считается синонимичной. Несмотря на это, в литературе представлены данные о значимой ассоциации полиморфизма с различными патологическими состояниями, в том числе увеличенной скоростью прогрессирования фиброза печени, обусловленного ВГС [30]. Также в базе данных по полногеномному анализу ассоциаций с заболеваниями человека, NHGRI-EBI GWAS Catalog имеются сведения о взаимосвязи альтернативной аллели A с повышенным уровнем экспрессии IL-1 β [31]. Полиморфизм rs1143634 находится в неравновесии по сцеплению с пятью ОНП. Наибольшими значениями значения коэффициента сцепления ($r^2=1$) обладают полиморфизмы rs1143639 и rs1143637. Альтернативный аллель ОНП rs1143639 характеризуется влиянием на 26 различных факторов транскрипции с наиболее значимым снижением аффинности к таким факторам транскрипции как MAZ [Δ LOD Score = -9,4]; E2F disc3 [Δ LOD Score = -7,8]; ATF3 disc4 [Δ LOD Score = -7,3] и повышением аффинитета к RREB-1 1 [Δ LOD Score = +11,9]; CAC-binding-protein [Δ LOD Score = +11,5]; UF1H3BETA

[Δ LOD Score = +10,4] и др. Также отмечено, что альтернативный аллель ассоциирован со снижением транскрипции гена в культурах клеток слизистой оболочки пищевода ($\beta = -0,26$; 4×10^{-6}). Второй полиморфизм rs1143637, характеризующийся полным сцеплением с rs1143634, расположен в регионе гистонов, маркирующих промоторы в гемопоэтических стволовых клетках и энхансеры в 7 различных тканях, и в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в первичных моноцитах периферической крови, кератиноцитах и моноцитах. Также установлено снижение аффинитета к фактору транскрипции GR known1 [Δ LOD Score = -9,8] в присутствии альтернативной аллели полиморфизма rs1143634.

Функции гена TULP1 в настоящее время малоизучены. Кодированный данным геном одноименный протеин входит в состав tubby-подобных белков, которые связаны с дифференцировкой и развитием нейронов, а у млекопитающих при мутации генов семейства отмечается развитие таких патологических процессов, как ожирение, дегенерация сетчатки и потеря слуха, а также значимое влияние на углеводный обмен [32–34]. Исследования в области выявления ассоциативных связей с ОНП rs9380516 (T/C) также как и с геном в целом, не слишком распространены. Однако в отношении ГС в единичном исследовании установлена ассоциативная связь альтернативной T-аллели со скоростью развития фиброза печени, обусловленного гепатитом С [35]. Данный полиморфизм характеризуется расположением в регионе гистонов, маркирующих промоторы в 4 тканях и энхансеры в 14 тканях, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в 5 тканях и в регионе 5 регуляторных мотивов ДНК. Установлено, что альтернативный C-аллель rs9380516 снижает аффинность к факторам транскрипции Foxo 1 [Δ LOD Score = -10,3]; Pou1f1 2 [Δ LOD Score = -8,9]; Pou2f2 disc1 [Δ LOD Score = -3,2]; TEF [Δ LOD Score = -10,6] и в то же время имеет более высокий аффинитет к Pax-8-1 [Δ LOD Score = +2]. В отношении полиморфного локуса rs9380516 установлено, что альтернативный

Original Articles

аллель значительно снижает уровень транскрипции гена в клетках сердечной мышцы ($\beta = -0,71$; $p = 2,2e-16$), щитовидной железы ($\beta = -0,54$; $p = 2,1e-28$), жировой ткани ($\beta = -0,42$; $p = 4,9e-8$) и в ряде других тканей. Исследуемый полиморфизм находится в полном неравновесии по сцеплению с 17 ОНП, одним из которых, является rs7764472 ($R^2 = 0,93$). Установлено, что вариант строения данного полиморфизма относится к миссенс-мутации. Однако в соответствии с базой данных SIFT, предсказывающей функциональные изменения кодируемого протеина, аминокислотная замена тирозина на аргинин (Thr67Arg) считается относительно безопасной (SIFT- балл 0,682, статус «TOLERATED»)

ОНП rs419598 расположен в гене, кодирующем антагониста рецептора IL-1 (IL-1RN). Замена T > C отнесена к синонимичной. В ресурсе HaploReg V4.1 данный полиморфизм тесно сцеплен с 49 ОНП интронных и 5' UTR-регионов. В отношении ряда полиморфизмов, находящихся в сцеплении с rs419598, а именно: rs423904, rs2234677, rs2234678, rs2234679, определена их роль в изменении уровня экспрессии гена IL 1RN [36]. Функционально IL-1RA относится к противовоспалительным цитокинам за счет конкурентного взаимодействия с провоспалительным цитокином IL-1 β . Ввиду этого, значимые полиморфизмы исследуемого гена чрезвычайно важны применительно к широкому спектру патологических состояний. В настоящее время роль ОНП rs419598 установлена в отношении колоректального рака [37], лимфомы Ходжкина [38], язвенного колита [39] и др.

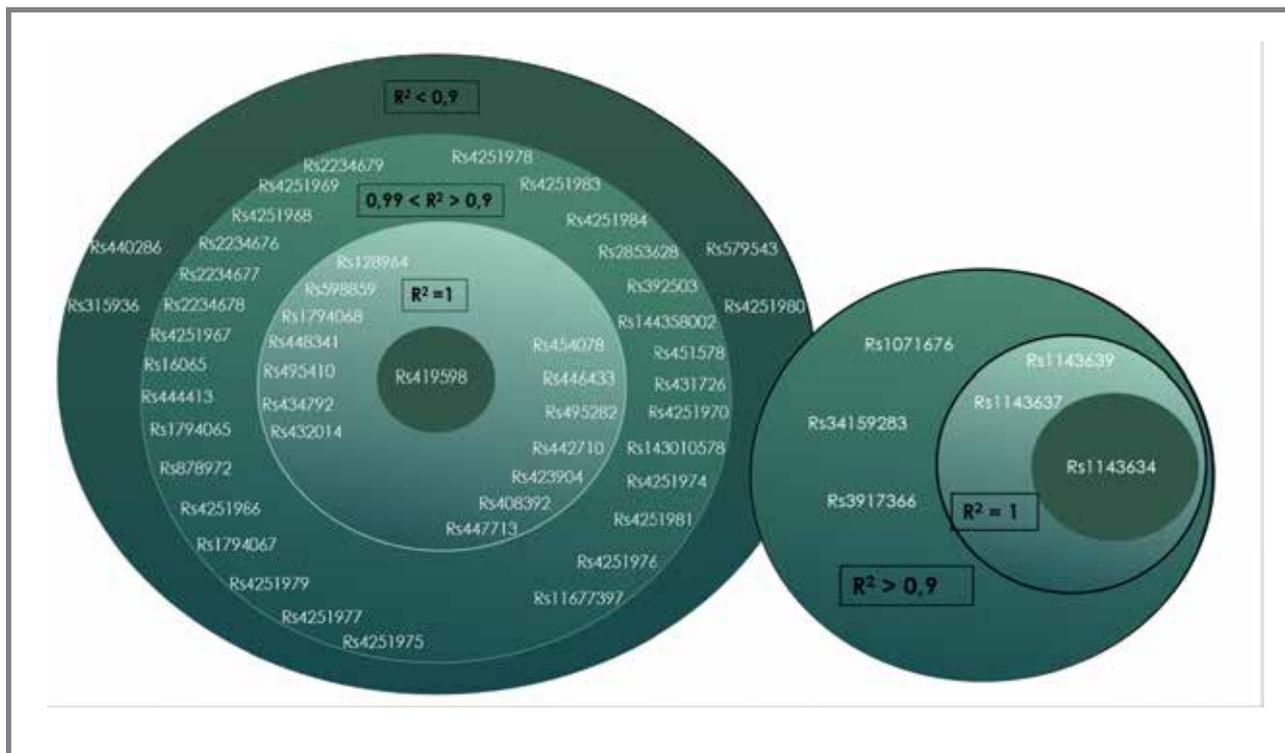
Проблема вирусных гепатитов в подобного рода исследованиях в современной научной литературе не освещена.

В настоящем исследовании изучено влияние на процесс хронизации ОГС двух синонимичных полиморфных локусов rs419598 (IL-1RN) и rs1143634 (IL-1B). Сегодня доказана их роль в патогенезе широкого спектра заболеваний, как инфекционной, так и неинфекционной природы. Влияние синонимичных полиморфизмов на течение заболевания, обусловленного ВГС, можно объяснить наличием групп сцепления с полиморфными локусами, напрямую детерминирующими функциональные изменения кодируемого протеина (рис. 1).

На рисунке представлены два исследуемых полиморфных локуса rs419598 (IL-1RN) и rs1143634 (IL-1B), подразумевается синонимичность кодирования аминокислот при замене на альтернативный аллель. Диаграмма представлена радиально, в зависимости от показателя сцепленности с другими ОНП. По мере уменьшения значения коэффициента корреляции, группы полиморфизмов расположены в более удалённом положении (R^2 – коэффициент корреляции Пирсона).

Поскольку для многих заболеваний характерны, с одной стороны, – множественность патогенетических механизмов, определяющих полиорганность поражения, с другой – некоторая общность сигнальных путей, влияющих на развитие патологического процесса, есть основание полагать, что только посредством оценки совместного воздействия групп полиморфизмов на процессы

Рисунок 1. Группы сцепления изучаемых синонимичных полиморфизмов
Figure 1. Linkage groups of the studied synonymous polymorphisms



транскрипции, трансляции и посттрансляционных превращений протеинов, задействованных в биохимических процессах различной направленности, станет возможным прогнозирование сценариев развития патологии. Группы сцепления сведены в настоящее время в ресурсе HaploReg (v4.1), являющемся открытой системой с возможностью дополнения новыми данными. Важно отметить, что наличие базы данных, позволяющей определять комбинацию сцепленных ОНП, создаёт совершенно новую ситуацию для исследователей связей ОНП с патологиями человека, позволяя значительно расширить зону научного поиска. Важно, что, как отмечено ранее, многие полиморфизмы ассоциированы с заболеваниями различной этиологии, ввиду чего становится возможной гипотеза о некой общности патогенетических механизмов. Исследования, посвящённые оценке вклада полиморфизмов в патогенез заболеваний человека в контексте комплексного подхода, с формированием представления о функциональных последствиях замен, может иметь теоретическое и практическое значение для формирования классов заболеваний по признаку общности биохимических реакций.

Оценка распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов человека очень важна, так как позволяет охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию в определённой популяции в отношении изучаемой патологии, а именно: восприимчивость, тяжесть течения заболевания, вероятность формирования хронических форм и др. Известно, что распределение частот генотипов ОНП неоднородно в различных расах. В отношении популяции EUR, генотипы ТТ ОНП rs9380516 (TULP1), СС/АА rs419598/ rs1143627 и СС/АГ rs419598/ rs1143634 (IL1RN/ IL-1B), ассоциированные с повышенной вероятностью естественной элиминации ВГС, характерны соответственно для 3,4%, 0,4% и 3,3% населения. В свою очередь, генотипы ТТ/АГ (rs419598/ rs1143627) и ТТ/АА (rs419598/ rs1143634), ассоциированные с процессом хронизации ГС, имеют распространённость среди 2,2% и 2,3% населения. Безусловно, выявленные генетические маркёры, ассоциированные с естественной элиминацией ВГС и вероятностью хронизации ОГС, представляют собой значительный интерес, однако выявленные в настоящем исследовании ассоциации полиморфизмов не имеют достаточного процента распространённости среди населения. При условии последующего подтверждения в аналогичных исследованиях полученных нами данных и при выявлении дополнительных

маркёров, в совокупности способных предсказывать вероятность исхода ГС, станет возможным моделирование развития как инфекционного процесса в индивидуальном порядке, так и на популяционном уровне.

Таким образом, по нашему мнению, определение ОНП, связанных с ГС, имеет как персонализированное значение, так и в качестве характеристики изучаемой популяции. В совокупности информация об ассоциации ОНП и ГС позволит охарактеризовать общую предрасположенность популяции к развитию патологических состояний в досимптоматический период, что сделает возможным научное обоснование адекватной подготовки для осуществления эффективной профилактической и лечебно-диагностической работы медицинских организаций [40].

Заключение

В настоящем исследовании определены генотипы ТТ ОНП rs9380516 (TULP1) (ОШ = 3,3, 95% ДИ = 1,15–9,48), СС/АА (rs419598/ rs1143627) (ОШ = 8,52; 95% ДИ = 2,54–28,56; $p < 0,001$) и СС/АГ (rs419598/ rs1143634) (ОШ = 4,7; 95% ДИ = 1,57–14; $p = 0,003$) генов IL1RN/ IL-1B, ассоциированные с естественной элиминацией ВГС.

Установлены сочетания генотипов генов IL1RN/ IL1B, ассоциированных с вероятностью формирования ХГС: ТТ/АГ (rs419598/rs1143627) (ОШ = 0,52; 95% ДИ = 0,34–0,8; $p = 0,003$) и ТТ/АА (rs419598/ rs1143634) (ОШ = 0,23; 95% ДИ = 0,09–0,56; $p < 0,001$). Произведена оценка значимости выявленных ассоциаций в качестве параметра системы эпидемиологического надзора за ГС. Показана необходимость развития комплексного подхода к изучению полиморфизмов с использованием открытых международных баз данных. Продемонстрировано, что синонимичные ОНП могут быть ассоциированы с какими-либо характеристиками патологического процесса, что объясняется наличием групп сцепления, которые в совокупности детерминируют изменения в аминокислотной последовательности транслируемого белка.

Результаты настоящего исследования, по нашему мнению, следует рассматривать как начальный этап изучения весьма значимой проблемы. Ввиду отсутствия подтверждающих либо опровергающих научных работ по заданной тематике невозможно апеллировать к другим исследованиям. Очевидна необходимость дальнейшего изучения предложенной гипотезы о верификации выявленных ассоциаций посредством исследований с использованием других (сцепленных) ОНП.

Литература

1. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
2. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, et al. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1421–32. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1421.
3. Baumert TF, Berg T, Lim JK, et al. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):431–445. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024.
4. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020 Nov;73(5):1170–1218.
5. Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* 2014;21:769–779.

Original Articles

6. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:345–355.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
8. Доступно на: <https://www.itpcru.org/2021/07/27/otchet-rezultaty-monitoringa-zakupok-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rossii-v-2020-godu/>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
9. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2016;65:266–72. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.030.
10. Janiak M, Caraballo Cortes K, Demkow U, et al. Spontaneous Elimination of Hepatitis C Virus Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1039:45–54. doi: 10.1007/5584_2017_76.
11. Seo S, Silverberg MJ, Hurley LB, et al. Prevalence of Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus Infection Doubled From 1998 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;18(2):511–513. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.035.
12. Spada E, Mele A, Berton A, et al. Multispecific T cell response and negative HCV RNA tests during acute HCV infection are early prognostic factors of spontaneous clearance. *Gut*. 2004; 53(11):1673–81.
13. Семененко Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С. *Вирусные гепатиты*. 2000; 1: 11–17.
14. Neumann-Haefelin C, Thimme R. Success and failure of virus-specific T cell responses in hepatitis C virus infection. *Dig Dis*. 2011; 29(4):416–22. doi: 10.1159/000329807.
15. Малов С.И., Баатархуу Оидов, Малов И.В., Степаненко Л.А., и др. Генетическая детерминация спонтанного клиренса вируса гепатита С у представителей различных этнических групп // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 8, № 2. С. 8–15. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12001
16. Jiménez-Sousa MA, Gómez-Moreno AZ, Pineda-Tenor D, et al. The Myeloid-Epithelial-Reproductive Tyrosine Kinase (MERTK) rs4374383 Polymorphism Predicts Progression of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Longitudinal Study. *J Clin Med*. 2018;7(12):473. doi: 10.3390/jcm7120473
17. Cavalli M, Pan G, Nord H, et al. Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of MERTK. *Hepatol Res*. 2017;47(8):826–830. doi:10.1111/hepr.12810
18. Agúndez JA, García-Martín E, Devesa MJ, et al. Polymorphism of the TLR4 gene reduces the risk of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2012;82(1):35–40. doi:10.1159/000335606
19. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Шечекотова А.П. и др. Полиморфизм генов цитокинов у больных циррозом печени. // *Терапия*. – 2022. – Т. 8. – № 5(57). – С. 47–52. – DOI 10.18565/therapy.2022.5.47-52. – EDN OJJYOX.
20. Усаченко Е.Н. Ассоциация генов цитокинов IL-10, IL-4, TNF и стадии фиброза у больных ХГС // *Вестник КазНМУ*. 2015. №4, С. 83–85.
21. Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых». Москва. 2018. 90 стр
22. Доступно на: <http://www.genome.gov>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
23. Доступно на: <https://www.snpstats.net>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
24. Доступно на: <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
25. Доступно на: <https://ldlink.nci.nih.gov/>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
26. Доступно на: <https://gtexportal.org/home/>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
27. Доступно на: <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
28. Доступно на: <http://www.ensembl.org/index.html>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
29. Клиническая психофармакогенетика под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. — СПб.: Издательство ДЕАН, 2019: 405 с.
30. Nelson JE, Handa P, Aouizerat B, et al. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(11-12):1253–1264. doi:10.1111/apt.13824
31. Доступно на: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
32. Boggon, TJ, Shan, WS, SantaGata, S, et al. (1999). Implication of tubby proteins as transcription factors by structure-based functional analysis. *Science*. 286 (5447): 2119–25. doi:10.1126/science.286.5447.2119.
33. Mukhopadhyay, A, Deplancke, B, Walhout, et al. (2005). C. elegans tubby regulates life span and fat storage by two independent mechanisms. *Cell Metab*. 2 (1): 35–2. doi:10.1016/j.cmet.2005.06.004.
34. Wang, Y, Seburn, K, Bechtel, L, et al. (2006). Defective carbohydrate metabolism in mice homozygous for the tubby mutation. *Physiol Genomics*. 27 (2): 131–40. doi:10.1152/physiolgenomics.00239.2005.
35. Patin E, Kutalik Z, Guernon J, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1244–1252.e12. doi:10.1053/j.gastro.2012.07.097
36. Kabakchiev B, Silverberg MS. Expression quantitative trait loci analysis identifies associations between genotype and gene expression in human intestine. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1488–1496.e14963. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.001
37. Burada F, Dumitrescu T, Nicoli R, et al. IL-1RN +2018T>C polymorphism is correlated with colorectal cancer. *Mol Biol Rep*. 2013;40(4):2851–2857. doi:10.1007/s11033-012-2300-x
38. Ghesquière H, Maurer MJ, Casanovas O, et al. Cytokine gene polymorphisms and progression-free survival in classical Hodgkin lymphoma by EBV status: results from two independent cohorts. *Cytokine*. 2013;64(2):523–531. doi:10.1016/j.cyto.2013.08.002
39. Sarlos P, Kovacs E, Magyar L, et al. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):304–321. doi:10.4291/wjgp.v5.i3.304
40. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. и др. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л; 2009

References

1. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accessed 19 Oct 2022.
2. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1421–32. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1421.
3. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):431–445. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024.
4. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020 Nov;73(5):1170–1218.
5. Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* 2014;21:769–779.
6. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:345–355.
7. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. 340 p. (In Russ.).
8. Available at: <https://www.itpcru.org/2021/07/27/otchet-rezultaty-monitoringa-zakupok-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rossii-v-2020-godu/>. Accessed 19 Oct 2022.
9. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2016;65:266–72. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.030.
10. Janiak M, Caraballo Cortes K, Demkow U, et al. Spontaneous Elimination of Hepatitis C Virus Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1039:45–54. doi: 10.1007/5584_2017_76.
11. Seo S, Silverberg MJ, Hurley LB, et al. Prevalence of Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus Infection Doubled From 1998 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;18(2):511–513. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.035.
12. Spada E, Mele A, Berton A, et al. Multispecific T cell response and negative HCV RNA tests during acute HCV infection are early prognostic factors of spontaneous clearance. *Gut*. 2004; 53(11):1673–81.
13. Semenenko T. Kletochny 'j' immunny 'j' otvet pri gepatite S. Virusny 'e' gepatity'. 2000; 1: 11–17 (In Russ.).
14. Neumann-Haefelin C, Thimme R. Success and failure of virus-specific T cell responses in hepatitis C virus infection. *Dig Dis*. 2011; 29(4):416–22. doi: 10.1159/000329807.
15. Malov S.I., Baatarhуu Oidov, Malov I.V., et al. Genetic determination of spontaneous clearance of the hepatitis C virus in representatives of different ethnic groups. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019. 8.(2): 8–15 (In Russ.). Doi: 10.24411/2305-3496-2019-12001.
16. Jiménez-Sousa MA, Gómez-Moreno AZ, Pineda-Tenor D, et al. The Myeloid-Epithelial-Reproductive Tyrosine Kinase (MERTK) rs4374383 Polymorphism Predicts Progression of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Longitudinal Study. *J Clin Med*. 2018;7(12):473. Published 2018 Nov 23. doi:10.3390/jcm7120473
17. Cavalli M, Pan G, Nord H, et al. Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of MERTK. *Hepatol Res*. 2017;47(8):826–830. doi:10.1111/hepr.12810
18. Agúndez JA, García-Martín E, Devesa MJ, et al. Polymorphism of the TLR4 gene reduces the risk of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2012;82(1):35–40. doi:10.1159/000335606
19. Bulatova I. A., Shevlyukova T. P., Shchekotova A. P., et al. Polymorphism of cytokine genes in patients with liver cirrhosis. *Therapy*. 2022. - Т. 8. - No. 5 (57). - S. 47–52. – DOI 10.18565/therapy.2022.5.47-52 (In Russ.).
20. Usyachenko E.N. Association of cytokine genes IL-10, IL-4, TNF and fibrosis stage in patients with chronic hepatitis C. *Bulletin of KazNMU*. 2015. No. 4. .p. 83–85 (in Russ.).
21. Clinical guidelines «Chronic viral hepatitis C (CHC) in adults». Moscow. 2018: 90 (In Russ.). Available at: <http://www.genome.gov>. Accessed 19 Oct 2022.
22. Available at: <https://www.snpstats.net>. Accessed 19 Oct 2022.
23. Available at: <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>. Accessed 19 Oct 2022.
24. Available at: <https://ldlink.nci.nih.gov/>. Accessed 19 Oct 2022.
25. Available at: <https://gtexportal.org/home/>. Accessed 19 Oct 2022.
26. Available at: <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>. Accessed 19 Oct 2022.

27. Available at: <http://www.ensembl.org/index.html>. Accessed 19 Oct 2022.
28. Available at: <http://www.ensembl.org/index.html>. Ссылка активна на 19 октября 2022.
29. *Clinical psychopharmacogenetics*, ed. R.F. Nasyrova, N.G. Neznanov. - St. Petersburg: DEAN Publishing House, 2019: 405 (In Russ.).
30. Nelson JE, Handa P, Aouizerat B, et al. (1999). Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(11-12):1253–1264. doi:10.1111/apt.13824
31. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>. Accessed 19 Oct 2022.
32. Boggon, TJ; Shan, WS; Santagata, S; et al. (1999). Implication of tubby proteins as transcription factors by structure-based functional analysis. *Science.* **286** (5447): 2119–25. doi:10.1126/science.286.5447.2119. PMID 10591637.
33. Mukhopadhyay, A; Deplancke, B; Walkout, AJ; et al. (2005). *C. elegans tubby regulates life span and fat storage by two independent mechanisms.* *Cell Metab.* **2** (1): 35–2. doi:10.1016/j.cmet.2005.06.004. PMID 16054097.
34. Wang, Y; Seburn, K; Bechtel, L, et al. (2006). Defective carbohydrate metabolism in mice homozygous for the tubby mutation. *Physiol Genomics.* **27** (2):131–40. doi:10.1152/physiolgenomics.00239.2005. PMID 16849632.
35. Patin E, Kutalik Z, Guergnon J, et al. *Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection.* *Gastroenterology.* 2012;143(5):1244–1252.e12. doi:10.1053/j.gastro.2012.07.097
36. Kabachiev B, Silverberg MS. *Expression quantitative trait loci analysis identifies associations between genotype and gene expression in human intestine.* *Gastroenterology.* 2013;144(7):1488–1496.e14963. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.001
37. Burada F, Dumitrescu T, Nicolli R, et al. IL-1RN +2018T>C polymorphism is correlated with colorectal cancer. *Mol Biol Rep.* 2013;40(4):2851–2857. doi:10.1007/s11033-012-2300-x
38. Ghesquière H, Maurer MJ, Casasnovas O, et al. Cytokine gene polymorphisms and progression-free survival in classical Hodgkin lymphoma by EBV status: results from two independent cohorts. *Cytokine.* 2013;64(2):523–531. doi:10.1016/j.cyto.2013.08.002
39. Sarlos P, Kovedi E, Magyari L, et al. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):304–321. doi:10.4291/wjpp.v5.i3.304
40. Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Baranova E.V., et al. Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. *St. Petersburg: N-L; 2009 (In Russ.).*

Об авторах

- **Наталья Викторовна Власенко** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. nvuzs@mail.ru. ORCID 0000-0002-2388-1483.
- **Татьяна Алексеевна Лоскутова** – лаборант лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. ORCID: 0000-0003-1478-665X.
- **Константин Олегович Миронов** – д. м. н., руководитель научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. mironov@pccr.ru. ORCID: 0000-0001-8207-9215.
- **Анна Сергеевна Есман** – научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. esman@cmd.su. ORCID: 0000-0002-5456-7649.
- **Елена Алексеевна Дунаева** – научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. ead82@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4477-8506.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – д. м. н., профессор, академик РАЕН, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; semenenko@gamaleya.org. ORCID: 0000-0002-6686-9011.
- **Дмитрий Васильевич Дубоделов** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. gradient27@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3093-5731.
- **Марина Игоревна Корабельникова** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. korabelnikova@cmd.su. ORCID: 0000-0002-2575-8569.
- **Жаина Бетовна Понезева** – д. м. н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. doktorim@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6539-4878.
- **Вера Васильевна Макашова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. veramakashova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0982-3527.
- **Хадизат Гаджиевна Омарова** – к. м. н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. omarova71@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9682-2230.
- **Анастасия Владимировна Сацук** – к. м. н., врач-эпидемиолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. vnpoemp@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3293-2008.
- **Галина Геннадьевна Солопова** – заведующая отделением инфекционного контроля ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. galina.solopova@fnkc.ru. ORCID: 0000-0002-1680-7269.
- **Станислав Николаевич Кузин** – д. м. н., профессор, зав. лаб. вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. drkuzin@list.ru. ORCID: 0000-0002-0616-9777.
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. acie@pccr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 25.10.2022. Принята к печати: 14.12.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia V. Vlasenko** – researcher of the laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia, e-mail: vlasenko@cmd.su, ORCID 0000-0002-2388-1483.
- **Tatiana A. Loscutova** – assistant of the laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia, e-mail: loskutova@cmd.su; ORCID: 0000-0003-1478-665X
- **Konstantin O. Mironov** – Dr. Sci. (Med.), head of scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing ; e-mail: mironov@pccr.ru; ORCID: 0000-0001-8207-9215
- **Anna S. Esman** – researcher, scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: esman@cmd.su; ORCID: 0000-0002-5456-7649
- **Elena A. Dunaeva** – researcher, scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ead82@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4477-8506
- **Tatiana A. Semenenko** – D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Epidemiology Department, N.F.Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology; ORCID 0000-0002-6686-9011
- **Dmitriy V. Dubodelov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya d. 3a. gradient27@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3093-5731.
- **Marina I. Korabelnikova** – Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya, 3a. korabelnikova@cmd.su. ORCID: 0000-0002-2575-8569.
- **Zhanna B. Ponezeva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya, 3a. doktorim@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6539-4878.
- **Vera V. Makashova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya, 3a. veramakashova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0982-3527.
- **Khadizhat G. Omarova** – Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya d. 3a. omarova71@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9682-2230.
- **Anastasija V Sacuk** – Cand. Sci. (Med.), epidemiologist «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology», 117198, Moscow, st. Zamory Machela, 1, vnpoemp@yandex.ru, ORCID ID 0000-0003-3293-2008
- **Galina G Solopova** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Infection Control of «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology», 117198, Moscow, st. Zamory Machela, 1, galigen@yahoo.co.uk, ORCID ID 0000-0002-1680-7269
- **Stanislav N. Kuzin** — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of viral hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0616-9777
- **Vasily G. Akimkin** – D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-4228-9044.

Received: 25.10.2022. Accepted: 14.12.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, осложнённой туберкулёзом

И. Б. Лебедева*¹, О. Д. Бородкина², Т. Е. Бондаренко^{1,3}, Е. Б. Брусина¹

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

²ГБУЗ «Кузбасский центр по профилактике и борьбе со СПИД», г. Кемерово

³ГБУЗ «Кузбасская клиническая инфекционная больница», г. Кемерово

Резюме

Актуальность. В настоящее время в мире пандемическое распространение имеют одновременно три инфекции – ВИЧ-инфекция, туберкулёз, COVID-19. Большое практическое значение имеет клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 у ВИЧ-инфицированных с туберкулёзом. **Цель.** Изучить риск заболевания COVID-19 и выявить клинико-эпидемиологические особенности в популяции больных ВИЧ-инфекцией, осложнённой туберкулёзом в сравнении с больными ВИЧ-инфекцией и популяцией без этих заболеваний. **Материалы и методы.** С 13.03.2020г. по 31.12.2021г. в Кемеровской области – Кузбассе выполнено сплошное проспективное аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай–контроль». Из лиц, заболевших COVID-19, были сформированы две группы наблюдения: группа I (ВИЧ+), группа II (ВИЧ/ТБ) и группа сравнения III (лица, не имеющие ни ВИЧ, ни туберкулёза). Всем пациентам проводилось: определение ПНК SARS-CoV-2, стандартные методы обследования в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальными на момент лечения. **Результаты.** Заболеваемость COVID-19 среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, осложнённой туберкулёзом, превышала на 14% заболеваемость COVID-19 среди ВИЧ-инфицированных. Гендерных различий между пациентами I (ВИЧ+) и II (ВИЧ/ТБ) групп не было выявлено. В группе сравнения заболеваемость COVID-19 была в 1,26 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами. COVID-19 у больных с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) протекал преимущественно в лёгкой форме. Вирусная пневмония развивалась в 1,86 раза реже, оксигенотерапия потребовалась только в 18,75% случаев, что в 2,5 раза ниже, чем в группе I (ВИЧ+), и в 2,47 раза реже, чем в группе сравнения. В метчирированных парах клинические симптомы COVID-19 во всех группах встречались с одинаковой частотой. Во всех группах были выражены метаболические нарушения. Пациенты с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) имели более высокий уровень Д-димера, СОЭ, общего билирубина. **Заключение.** Активный туберкулёз у ВИЧ-инфицированных является фактором, повышающим риск заболевания COVID-19 без влияния на тяжесть инфекционного процесса.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулёз, ВИЧ-инфекция, коинфекция, распространённость, факторы риска, коморбидность, гомеостаз

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Лебедева И. Б., Бородкина О. Д., Бондаренко Т. Е. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 у лиц, живущих с ВИЧ, осложнённой туберкулёзом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):66-78. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-66-78>

Clinical and Epidemiological Characteristics of COVID-19 in Persons Living with HIV Complicated by Tuberculosis

IB Lebedeva**¹, OD Borodkina², TYe Bondarenko^{1,3}, YeB Brusina¹

¹Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

²GBUZ «Kuzbass Center for the Prevention and Control of AIDS», Kemerovo, Russia

³GBUZ «Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital», Kemerovo, Russia

Abstract

Relevance. At present, three infections – HIV infection, tuberculosis, and COVID-19 - are spreading simultaneously in the world. Of great practical importance is the assessment of clinical and epidemiological features of COVID-19 in HIV-infected patients with tuberculosis, COVID-19. **Aim.** To study the risk of COVID-19 disease and identify clinical and epidemiological features in and population of patients with HIV infection complicated by tuberculosis in comparison with patients with HIV infection and the population

* Для переписки: Лебедева Ирина Борисовна, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Воршилова, д. 22а. +7 (3842) 39-68-12, Lib_2008@mail.ru. ©Лебедева И. Б. и др.

** For correspondence: Irina B. Lebedeva, postgraduate student, Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenerology, Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russia. +7 (3842) 39-68-12, Lib_2008@mail.ru. ©Lebedeva IB, et al.

without these diseases. **Materials and methods.** Since 13.03.2020 by 31.12.2021 in the Kemerovo Region-Kuzbass, a continuous prospective analytical epidemiological study of the case-control type was performed. Of those with COVID-19, two observation groups were formed: group I (HIV +), group II (HIV/TB) and comparison group III (persons without either HIV or tuberculosis). All patients underwent: determination of SARS-CoV-2 RNA, standard examination methods in accordance with the temporary methodological recommendations «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)», relevant at the time of treatment. **Results.** The incidence of COVID-19 among patients with HIV infection complicated by tuberculosis exceeded the incidence of COVID-19 among HIV-infected by 14%. There were no gender differences between patients I (HIV +) and II (HIV/TB) groups. In the comparison group, the incidence of COVID-19 was 1.26 times higher in women compared to men. COVID-19 disease in patients with co-infection (HIV/TB) was predominantly mild. Viral pneumonia developed 1.86 times less often, oxygenotherapy was required only in 18.75% of cases, which is 2.5 times lower than in group I (HIV +) and 2.47 times less than in the comparison group (III). In labeled pairs, clinical symptoms of COVID-19 in all groups occurred with the same frequency. Metabolic disorders were evident in all groups. Co-infected patients (HIV/TB) had higher levels of D-dimer, ESR, total bilirubin. **Conclusion.** Active tuberculosis in HIV-infected people is a factor that increases the risk of COVID-19 disease without affecting the severity of the infectious process. **Keywords:** COVID 19, tuberculosis, HIV infection, co-infection prevalence, risk factors, comorbidity, homeostasis. No conflict of interest to declare.

For citation: Lebedeva IB, Borodkina OD, Bondarenko Tye et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of COVID-19 in Persons Living with HIV Complicated by Tuberculosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):66-78 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-66-78>

Введение

Уникальная эпидемиологическая ситуация сложилась в мире в настоящее время – три инфекции одновременно имеют пандемическое распространение: ВИЧ-инфекция, туберкулёз, COVID-19.

Согласно оценкам, в мире к 2021 г. насчитывалось 38,4 млн человек, живущих с ВИЧ-инфекцией. От причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, в 2021 г. умерло 650 тыс. человек, и было зарегистрировано 1,5 млн новых случаев заражения [1].

По данным ВОЗ, в 2021 г. туберкулёзом (ТБ) в мире заболело 10,6 млн человек, а численность умерших от туберкулёза составила 1,6 млн человек, среди них 187 тыс. ВИЧ-инфицированных [2].

В городе Ухане, провинция Хубэй, 12 декабря 2019 г., было зарегистрировано тяжёлое респираторное заболевание, вызванное новым коронавирусом [4]. ВОЗ 11 марта 2020 г. официально объявила о пандемии COVID-19 [5]. По данным Университета Джона Хопкинса, на 31.12.2022 г. в мире COVID-19 зарегистрирован у 280 104 005 человек, летальность инфекции составила 1,9% [6].

В период пандемии COVID-19 внимание мирового сообщества к проблеме ВИЧ и туберкулёза несколько снизилось, поскольку весь мир сосредоточился на борьбе с новой пандемией.

Люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), в 18 раз чаще страдают от туберкулёза (ТБ). Если 85% больных туберкулёзом могут быть излечены, то при сочетании с ВИЧ-инфекцией лишь около 77% [3].

Влияние ВИЧ-инфекции, осложнённой туберкулёзом, на течение COVID-19 остаётся недостаточно изученным [7]. Одни исследователи указывают на повышенный риск летального исхода COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции [8], другие придерживаются противоположного мнения, сообщая о более низких шансах летального исхода по сравнению с основной популяцией [9,10].

Известно, что ЛЖВ с иммуносупрессией с низким количеством клеток CD4+ и высокой вирусной нагрузкой подвержены высокому риску острого респираторного дистресс-синдрома при вирусных инфекциях [10].

В исследованиях, опубликованных в 2020 г., сообщалось о высокой распространённости сопутствующих заболеваний среди ЛЖВ с тяжёлой формой COVID-19 [11–13].

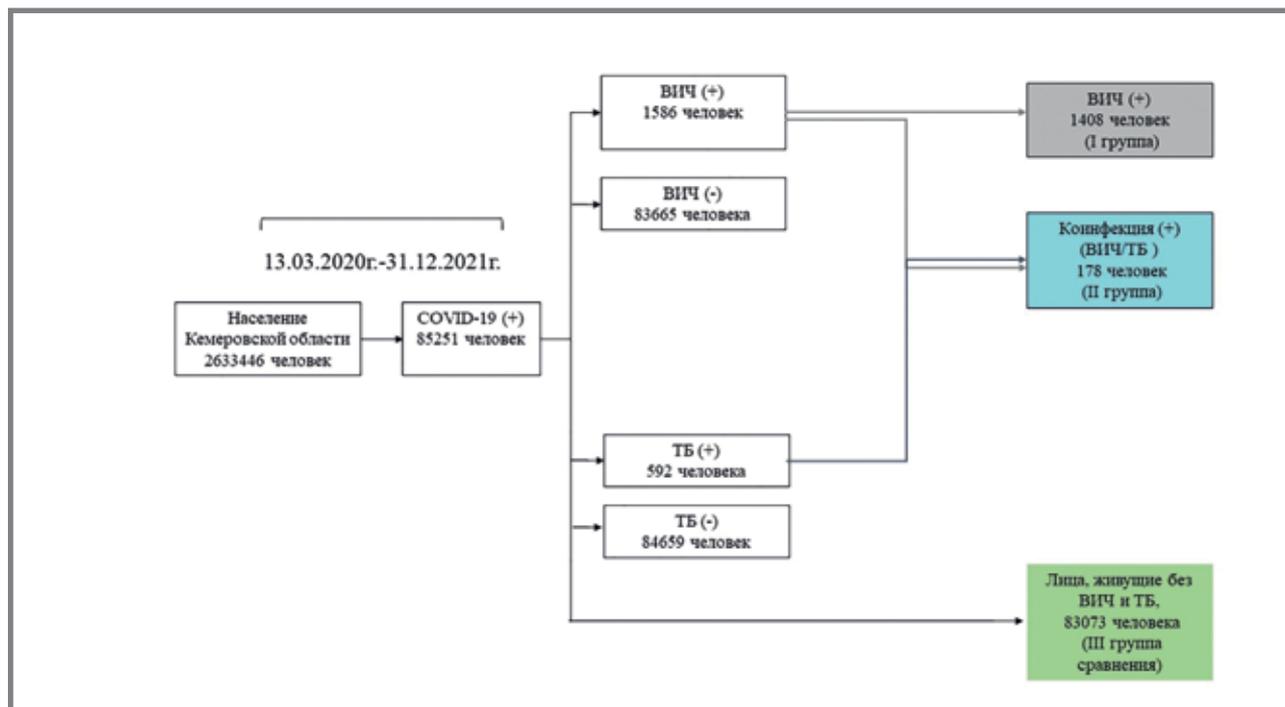
Несмотря на широкое распространение рассматриваемых трёх инфекций, пока неясно, как фактическое бремя ВИЧ, диабета и других факторов уязвимости к туберкулёзу увеличилось из-за COVID-19 [14], недостаточно изучены клинико-эпидемиологические особенности коинфекции.

Цель исследования – изучить риск заболевания COVID-19 и выявить клинико-эпидемиологические особенности в популяции больных ВИЧ-инфекцией, осложнённой туберкулёзом, в сравнении с больными ВИЧ-инфекцией и популяцией без этих заболеваний.

Материалы и методы

С 13.03.2020г. (дата регистрации первого случая COVID-19 на территории Кемеровской области – Кузбасса) по 31.12.2021 г. выполнено сплошное проспективное аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай–контроль». На момент исследования население Кемеровской области – Кузбасса составляло 2 633 446 человек, из них болели COVID-19 85 251 человек. Среди заболевших COVID-19 1586 человек имели ВИЧ-инфекцию, из них 1408 без коинфекции (I группа наблюдения). COVID-19 заболели 592 человека, состоящих на учёте в туберкулёзном диспансере, из которых 178 человек – лица, имевшие коинфекцию ВИЧ и ТБ (II группа наблюдения, ВИЧ/ТБ). Группу сравнения составили 83 073 человека,

Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design



не имеющих в анамнезе ни ВИЧ, ни ТБ (табл. 1). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Общая характеристика групп клинического наблюдения представлена в таблице 1.

Таблица 2 содержит характеристики пациентов с ВИЧ-инфекцией и COVID-19. Вошедшие в группы I и II пациенты получали антиретровирусную терапию (АРВТ) и имели в большинстве своём низкую вирусную нагрузку.

Для исключения действия на результаты исследования вмешивающихся факторов, обусловленных влиянием возраста и связанной с ним сопутствующей патологии, путём случайной выборки в группах

наблюдения и сравнения методом метчирированных пар были сформированы 32 пары пациентов с равной медианой возраста (40,5 лет), отличающихся только по наличию или отсутствию туберкулёза.

Все лица в 32 метчирированных парах, несмотря на молодой возраст, имели коморбидную патологию. Пациенты с коинфекцией ВИЧ/ТБ (группа II) не отличались по сопутствующим заболеваниям от ВИЧ-инфицированных (группа I). Группы наблюдения и группа сравнения по коморбидным состояниям не имели различий (табл. 3).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

Таблица 1. Характеристика групп клинического наблюдения пациентов с COVID-19
Table 1. Characteristics of clinical observation groups of patients with COVID-19

Характеристика Characteristic	Пациенты с COVID-19 COVID-19 Patients		
	Группы наблюдения Observation groups		Группа сравнения III Group III control group
	Группа I (ВИЧ+) Group I HIV positive patients	Группа II (ВИЧ/ТБ) Group II HIV/TB patients	
Всего пациентов Patients, total	1408	178	83 073
Средний возраст Average age	40,44 ± 9,77	39,24 ± 9,10	51,31 ± 12,20
Возраст min-max Age min-max	2-78	8-82	0-117
Мужчины Male	716	124	33 031
Женщины Female	692	54	50 042

Таблица 2. Характеристика пациентов с вирусом иммунодефицита человека и COVID-19
Table 2. Characteristics of patients with human immunodeficiency virus and COVID-19

Параметры Parameters	Группа I (ВИЧ+) Group I HIV positive patients		Группа II (ВИЧ/ТБ) Group II HIV/TB patients	
	Абсолютное число Number of cases	%	Абсолютное число Number of cases	%
Число пациентов с ВИЧ, получавших антиретровирусную терапию (АРВТ) Number of HIV patients receiving antiretroviral therapy (ARVT)	1334	94,74	148	83,14
Вирусная нагрузка копий/мл Viral load of copies/mL				
более 100 тыс. копий в 1 мл	118	8,38	13	7,30
10 тыс. – 100 тыс. копий в 1 мл	101	7,17	9	5,06
1000-10 тыс.	81	5,75	12	6,74
ниже 1000 копий	1108	78,69	144	80,90
Уровень CD4 клеток CD4 cells/mm ³				
более 500/мкл	590	41,94	64	35,96
351–500/мкл	309	21,94	40	22,47
200–350/мкл	259	18,39	48	26,96
100–199/мкл	163	11,57	20	11,24
50–99/мкл	53	3,76	4	2,25
менее 50/мкл	34	2,41	2	1,12

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета (дата заседания 11 ноября 2020 года, протокол №255/к).

Сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма, сахарный диабет, ожирение, хронические вирусные гепатиты (в т.ч. В, С), заболевания желудочно-кишечного тракта) были диагностированы согласно соответствующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, разработанным экспертными медицинскими сообществами (European Society of Cardiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Initiative for Asthma, Kidney Disease: Improving Global Outcomes, American Diabetes Association и European Association for the Study of Obesity). Отсутствие туберкулёза у взрослых подтверждалось инструментальными диагностическими исследованиями: рентгенографией органов грудной клетки – цифровой или аналоговой, спиральной компьютерной томографией, у детей – иммунодиагностикой (специфическими диагностическими

тестами с применением антигенов микобактерий туберкулёза: пробой Манту с 2ТЕ аллергена туберкулёзного очищенного в стандартном разведении (очищенный туберкулин), аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (белок CFP-10-ESAT-6 0,2 мкг).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали в соответствии с уравнением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Минимальное насыщение крови кислородом (сатурацию) определяли с помощью портативного пульсоксиметра (пульсоксиметр ARMED УХ300).

Для диагностики COVID-19 производилось выделение РНК при помощи соответствующего набора компании Вектор-Бест «РеалБест экстракция 100» (каталожный номер С-8896), обратная транскрипция и детекция продуктов реакции – при помощи набора (D-5580, «РеалБест РНК SARS-CoV-2», Вектор-Бест) на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad).

Лабораторная диагностика в группах проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями и включала параметры системного, почечного и метаболического гомеостаза: определение уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ на автоматизированном гематологическом

Таблица 3. Коморбидные состояния включённых в исследование пациентов
Table 3. Comorbid conditions of the patients included in the study

№	Коморбидные состояния Comorbid conditions	Пациенты с COVID-19 COVID-19 Patients						(p) * между группами I и II ** между группами I и III *** между группами II и III
		Группы наблюдения Observation groups				Группа сравнения III Group III control group N=32		
		Группа I (ВИЧ+) Group I HIV positive patients N=32		Группа II (ВИЧ/ТБ) Group II HIV/TB patients N=32				
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
1.	Артериальная гипертензия, хроническая, сердечная недостаточность гипертоническая болезнь Arterial hypertension, Chronic heart failure Hypertension	7	21,87	1	3,12	5	15,62	*0,0588 **0,7488 ***0,1983
2.	Острое нарушение мозгового кровообращения Stroke	1	3,12	0		0		* ** ** >0,9999
3.	Сахарный диабет Diabetes mellitus	1	3,12	0		0		* ** ** >0,9999
4.	Хроническая обструктивная болезнь лёгких (средней или тяжёлой степени тяжести), бронхиальная астма Chronic obstructive pulmonary disease, Asthma	2	6,25	1	3,12	3	9,37	* ** ***>0,9999
5.	Ожирение Obesity	0		0		2	6,25	* ** ** 0,4725 **>0,9999
6.	Кахексия Cachexia	1	3,12	0		0		* ** ** >0,9999
7.	Хронические вирусные гепатиты В и С Chronic viral hepatitis B and C	9	28,13	5	15,62	2	6,25	*0,3643 **0,0468 ***0,4489
8.	Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	3	9,37	0		3	9,37	* ** ** 0,2369 **>0,9999
9.	Анемия Anemia	2	6,25	3	9,37	0		* , >0,9999 **0,4863 ***0,2369
10.	Заболевания желудочно-кишечного тракта Diseases of the gastrointestinal tract	6	18,75	2	6,25	4	12,50	*0,2568 **0,7306 ***0,6680
11.	Злокачественные новообразования Malignancy	2	6,25	0		1	3,12	*0,4725 ** , ***>0,9999
12.	Аспергиллёз Aspergillomycosis	2	6,25	1	3,12	0		* , ***>0,9999 **0,4725
13.	Оппортунистические инфекции Opportunistic infections	5	15,62	0		0		* , **0,0624
14.	Когнитивные нарушения Cognitive impairment	0		1	3,12	0		* ** ** >0,9999
15.	Полинейропатия Polyneuropathy	0		2	6,25	0		* ** ** >0,9999
16.	Аутоиммунное заболевание Autoimmune disease	0		1	3,12	1	3,12	* ** ** >0,9999
17.	Заболевания щитовидной железы Thyroid diseases	0		0		1	3,12	* ** ** >0,9999
18.	Метаболические нарушения Metabolic disorders	0		0		2	6,25	* **0,4725 ***>0,9999

Примечание: значения p рассчитаны по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.
Note: The values of p are calculated according to the Pearson criterion χ^2 with the Yates correction.

анализаторе (Medonic M20); определение мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина, альбумина, С-реактивного белка (СРБ) – на автоматизированном биохимическом анализаторе (IndikoPlus, Miura). Параметры гемостаза (фибриноген, протромбиновое время (ПТИ)) определяли на автоматическом анализаторе системы гемостаза (КС 4 Delta).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (корпорации Microsoft), Graph Pad Prism 8.0.2. для Windows (Graph Pad Software, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com). Данные описывали непараметрическими критериями (медиана и межквартильное расстояние). Межгрупповое сравнение – при помощи U-критерия Манна-Уитни, сравнение трёх независимых групп – с использованием критерия Краскела-Уолиса. Сравнения между двумя группами проводили по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при анализе качественных признаков. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эпидемиологическая характеристика

Эпидемический процесс ТБ и ВИЧ-инфекции на территории Кемеровской области – Кузбасса отличается высокой интенсивностью. Показатель

распространённости ТБ в 2021 г. составил $138,60^{\circ}/_{0000}$, ВИЧ-инфекции – $1177,96^{\circ}/_{0000}$; ТБ/ВИЧ-инфекции – $68,84^{\circ}/_{0000}$: каждый 330-й житель Кузбасса болеет или переболел ТБ, каждый 86-й житель – ВИЧ-инфицирован. Один из 865 человек имеет ВИЧ/ТБ. Заболеваемость ТБ составляет $63,07^{\circ}/_{0000}$; ВИЧ-инфекцией – $79,85^{\circ}/_{0000}$, ТБ / ВИЧ-инфекцией – $34,17^{\circ}/_{0000}$.

На территории Кемеровской области – Кузбасса интенсивность проявлений эпидемического процесса ТБ и ВИЧ-инфекции в 2 раза выше, чем в Российской Федерации. Выявлена умеренная тенденция к снижению заболеваемости туберкулёзом (ежегодный $T_{\text{снижения}}$ – 3,38%, $T_{\text{снижения}}$ (2015–2021) – 34,45%) и ВИЧ-инфекцией (ежегодный $T_{\text{снижения}}$ – 8,85%, $T_{\text{снижения}}$ (2015–2021) – 61,95%), сохранившаяся и на фоне пандемии COVID-19. Однако следует отметить сокращение охвата флюорографией в 2020–2021 гг. на 11,15% и 3,15% соответственно, что могло отразиться на выявлении туберкулёза (рис. 2).

Среди пациентов туберкулёзного диспансера заболеваемость COVID-19 была в 2,37 раза выше, чем в группе сравнения (популяции населения без ВИЧ и туберкулёза) и составила $7596,56^{\circ}/_{0000}$ и $3201,72^{\circ}/_{0000}$ соответственно (OR = 2,56; 95%ДИ [2,35–2,79], $p < 0,0001$).

В группе I заболеваемость COVID-19 составила $5112,66^{\circ}/_{0000}$, что в 1,59 раза выше, чем в группе

Рисунок 2. Заболеваемость туберкулёзом, ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Кемеровской области – Кузбасса в 2015–2021 гг.
Figure 2. The incidence of tuberculosis, HIV infection and tuberculosis in combination with HIV infection in the Kemerovo region-Kuzbass (2015–2021)

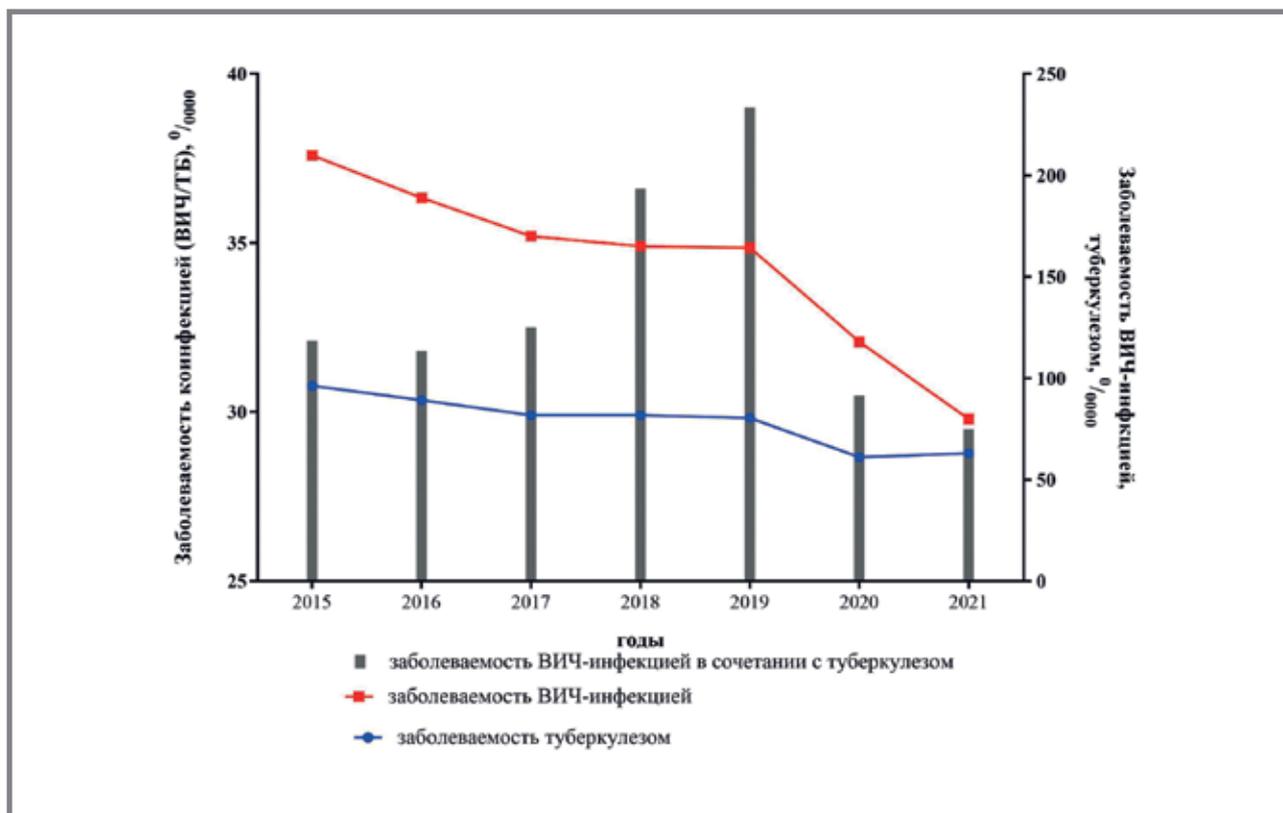
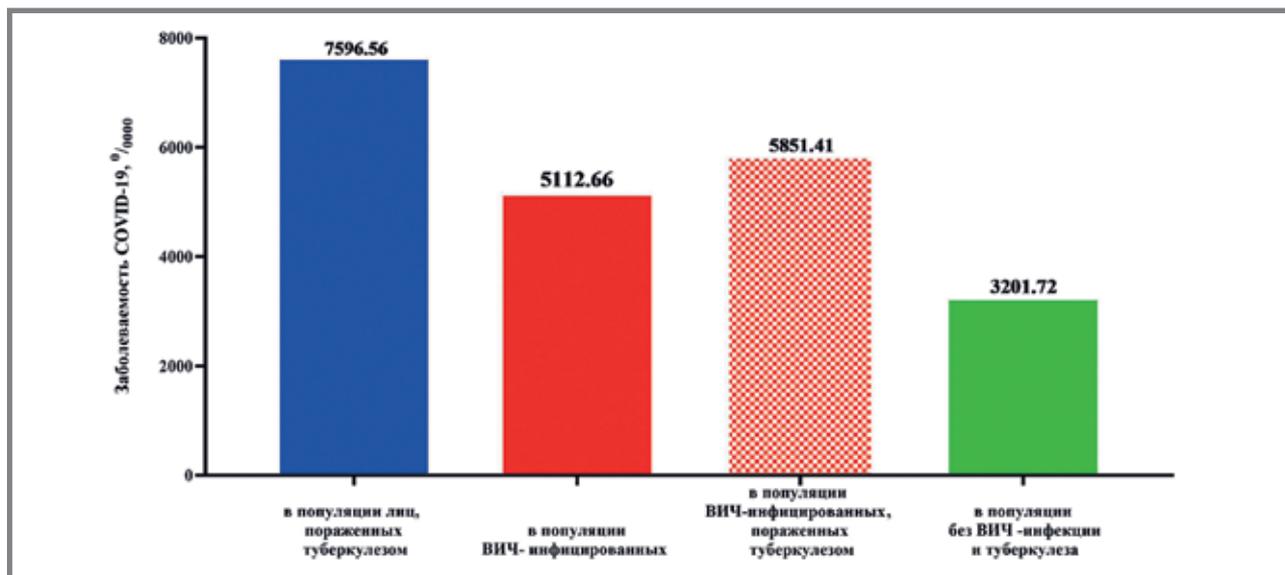


Рисунок 3. Заболеваемость COVID-19 в Кемеровской области – Кузбассе в группах наблюдения в 2020–2021 гг.
Figure 3. Incidence of COVID-19 in observation groups in the Kemerovo region-Kuzbass (2020–2021)



сравнения (OR=1,68; 95% ДИ [1,59–1,77], $p < 0,0001$).

Заболеваемость COVID-19 среди пациентов группы II (ВИЧ/ТБ) достигала 5851,41 $^{\circ}/_{10000}$ и была выше на 14%, чем в группе I (OR=1,15; 95% ДИ [0,98-1,35], $p = 0,0862$) и в 1,29 раза ниже, чем у больных туберкулёзного диспансера (OR = 0,75; 95%ДИ [0,63–0,89], $p = 0,0013$) (рис. 3).

При сравнении стратифицированных по возрасту показателей заболеваемости COVID-19 установлено, что она во всех наблюдаемых группах была высокой среди лиц старше 65 лет, особенно в группе II (ВИЧ/ТБ), составив 20 000,00 $^{\circ}/_{10000}$, что в 2 раза выше, чем в группе I (10 962,56 $^{\circ}/_{10000}$) и в 3,82 раза в группе сравнения (5231,68 $^{\circ}/_{10000}$).

В возрастных группах от 0–17 лет и 18–29 лет заболеваемость COVID-19 в группе II (ВИЧ/ТБ) также превышала заболеваемость в группах I (ВИЧ+) и III (сравнения) в 5 раз, ($p = 0,0254$ и в 9,9 раза,

$p = 0,0034$ соответственно). Различий в возрастных группах 30–49 лет и 50–64 года по заболеваемости COVID-19 в наблюдаемых группах не выявлено (табл. 4).

В группе сравнения заболеваемость COVID-19 была в 1,26 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами (3551,93 $^{\circ}/_{10000}$ и 2812,34 $^{\circ}/_{10000}$ соответственно, $p < 0,0001$). Гендерных различий между пациентами I (ВИЧ+) и II(ВИЧ/ТБ) групп не было выявлено.

Клиническая характеристика

В группе II (ВИЧ/ТБ) заболевание COVID-19 сопровождалось развитием вирусной пневмонии в 46,87% (15/32) случаев, что в 2 раза реже, чем в группе I (28/32, OR = 0,12; 95% ДИ [0,04–0,42], $p = 0,001$) и в 1,8 раза реже, чем в группе сравнения (27/32, OR = 0,16; 95% ДИ [0,05–0,5], $p = 0,0033$).

Таблица 4. Структура заболеваемости COVID-19 по возрасту в изучаемых группах в Кемеровской области – Кузбассе в 2020–2021 гг.
Figure 4. The structure of the incidence of COVID-19 in age groups in the Kemerovo region-Kuzbass (2020–2021)

Возраст Age	Пациенты с COVID-19 COVID-19 Patients		
	Группы наблюдения Observation groups		Группа сравнения III Group III Control group
	группа I (ВИЧ+) Group I HIV positive patients	группа II (ВИЧ/ТБ) Group II HIV/TB patients	
0–17 лет/years	2040,81	10714,28	1078,57
18–29 лет/years	4814,96	6428,57	2279,04
30–49 лет/years	5081,06	5743,11	3240,83
50–64 года/years	5578,98	5376,34	4466,55
65 и старше/years and older	10962,56	20 000,00	5231,68

Таблица 5. Клинические симптомы COVID-19 в группах наблюдения
Table 5. Clinical symptoms of COVID-19 in the observation groups

№	Клинические Проявления Clinical manifestations	Пациенты с COVID-19 COVID-19 Patients						(p) * между группами I и II ** между группами I и III *** между группами II и III
		Группы наблюдения Observation groups				Группа сравнения III Group III Control group N=32		
		группа I (ВИЧ+) Group I HIV positive patients N=32		группа II (ВИЧ/ТБ) Group II HIV/TB patients N=32				
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
1.	Кашель Cough	19	59,37%	16	50,00%	24	75,00%	*0,6159 **0,2869 ***0,0697
2.	Одышка Dyspnea	14	43,75%	8	25,00%	9	28,12%	* 0,6159 ** 0,2974 ***>0,9999
3.	Аносмия Anosmia	7	21,88%	4	12,50%	10	31,25%	* , *** 0,5092 **0,5722
4.	Озноб Chills	7	21,88%	8	25,00%	17	53,13%	**>0,9999 **0,0192 ***0,0394
5.	Головная боль Headache	2	6,25%	2	6,25%	1	3,12%	* * * * * >0,9999
6.	Головокружение Dizziness	0		2	6,25%	0		* , * * * * * >0,9999
7.	Слабость Weakness	28	87,50%	21	65,63%	25	78,13%	*0,0746 **0,5092 ***0,4048
8.	Тошнота Nausea	1	3,12%	1	3,12%	2	6,25%	* * * * * > 0,9999
9.	Диарея Diarrhea	1	3,12%	1	3,12%	1	3,12%	* * * * * > 0,9999
10.	Мышечные и суставные боли Muscle and jointpain	0		1	3,12%	1	3,12%	* * * * * > 0,9999
11.	Повышение температуры Hyperthermia	22	68,75%	20	62,50%	25	78,13%	*0,7928 **0,7928 ***0,2737

Потребность в оксигенации в группе II наблюдалась в 18,75% (6/32) случаев, что в 2,5 раза реже, чем в группе I (46,87% – 15/32, OR = 0,26; 95% ДИ [0,07–0,76], p = 0,031) и в 2,47 раза, чем в группе сравнения (40,62% – 13/32, OR = 0,54; 95% ДИ [0,25–1,01], p = 0,099).

В метчированных парах другие клинические симптомы COVID-19 во всех группах встречались с одинаковой частотой, исключая озноб, который отмечали чаще пациенты группы сравнения.

Пациентов с коинфекцией (группа II) в 1,75 раза реже беспокоила одышка, чем пациентов группы I, но это различие не имело статистической значимости (p = 0,1877), табл. 5.

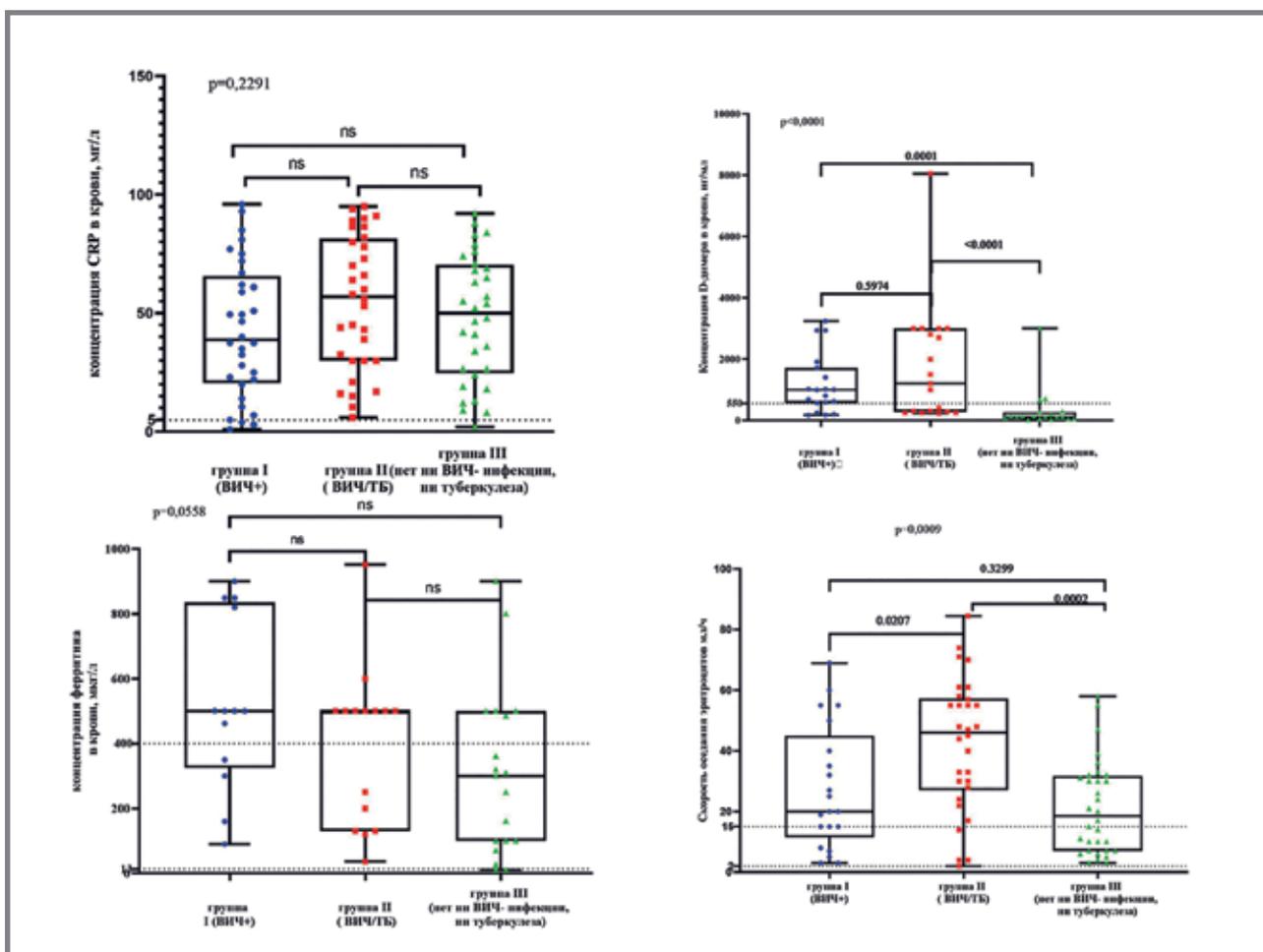
При анализе маркёров воспаления во всех трёх группах было выявлено существенное превышение уровня С-реактивного белка, Д-димера, ферритина

и СОЭ, но различия между группами достигли статистической значимости только по Д-димеру и СОЭ (p < 0,0001 и p = 0,0009 соответственно). В группе II концентрация Д-димера в крови статистически не отличается от концентрации в группе I. Скорость оседания эритроцитов в группе II превышала аналогичный показатель в группах I и III (p = 0,02 и p = 0,0002 соответственно, рис. 4).

Анализ параметров коагуляционного гемостаза выявил во всех группах повышение концентрации фибриногена без межгрупповых различий (p < 0,5676, рис. 5).

При оценке маркёров повреждения печени в сравниваемых группах выявлено превышение границ нормы по уровню общего билирубина (p < 0,0001). В группе II концентрация общего билирубина в крови была выше, чем в I и III группах

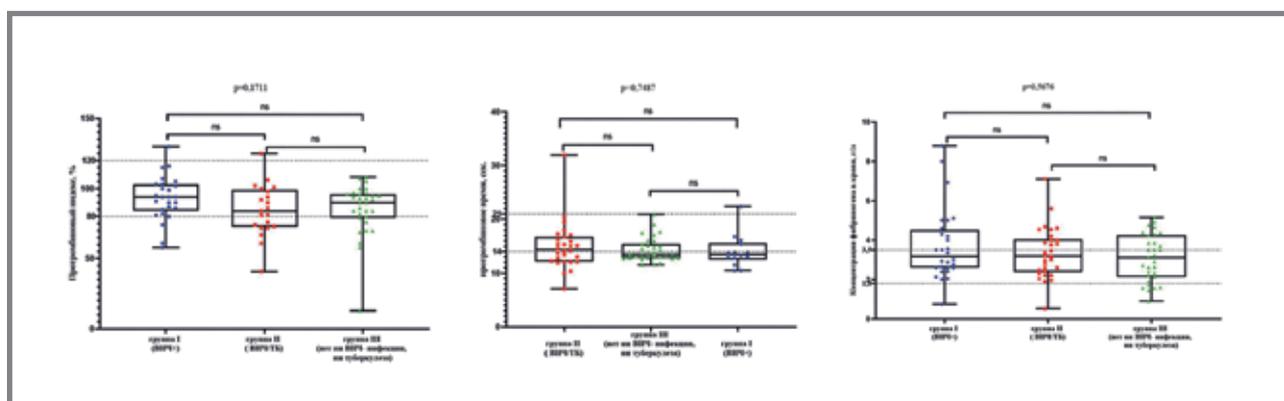
Рисунок 4. Параметры медиаторов воспаления в группах наблюдения
Figure 4. Parameters of inflammatory mediators in the observation



Примечание: Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента, значения p приведены над графиками. Пунктирные линии отражает верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Note: Each point on the graphs reflects the parameters of one patient, the p values are shown above the graphs. Dotted lines reflect the upper lower bounds of physiological values. In the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper limit of the norm.

Рисунок 5. Параметры коагуляционного гемостаза в группах наблюдения
Figure 5. Parameters of coagulation hemostasis, in the observation

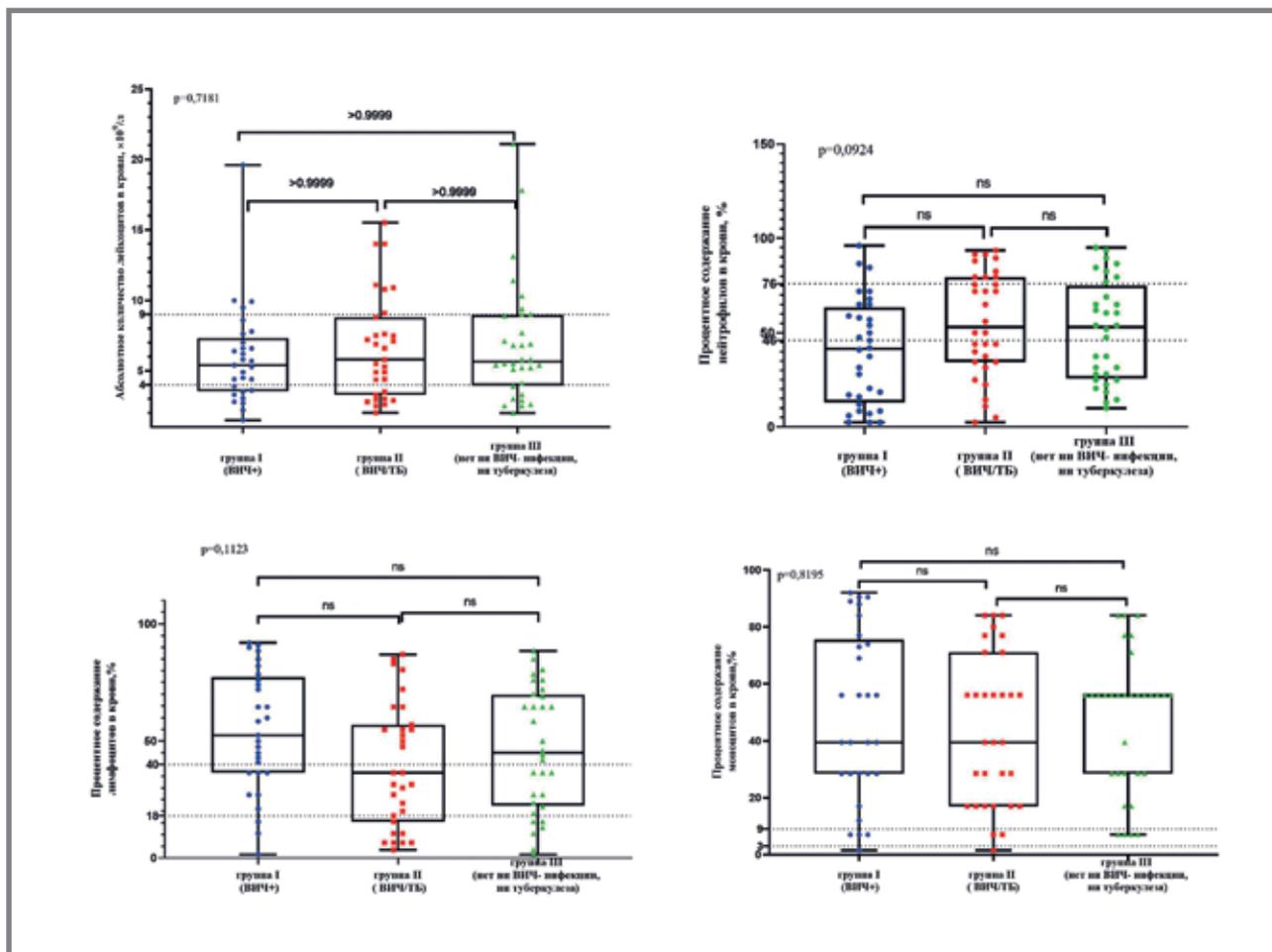


Примечание: как к рисунку 4.
 Note: like Figure 4.

($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно). При оценке трансаминаз в сравниваемых группах статистически значимые различия выявлены не были (рис. 6).

Анализ параметров почечного гомеостаза не выявил различий в повышении молярной концентрации креатинина и мочевины ($p = 0,3059$ и $p = 0,2307$ соответственно) и снижении

Рисунок 8. Параметры системного гомеостаза в группах наблюдения
Figure 8. Parameters of systemic homeostasis in the observation groups



Примечание: как к рисунку 4.
 Note: like Figure 4.

В когортном исследовании, проведённом E. Rosenthal с соавт., в штате Нью-Йорк среди 896 ЛЖВ, госпитализированных с COVID-19, также не обнаружено различий в потребности в оксигенации между ЛЖВ и контрольной группой [18]. Аналогичные результаты получены и другой исследовательской группой [19].

У всех пациентов с COVID-19 были превышены уровни маркёров воспаления. Yousaf B. Hadi с соавт. в когортном исследовании COVID-19 с 404 метчируемыми парами ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных лиц установили, что уровни С-реактивного белка, ферритина, скорости оседания эритроцитов не отличались в двух сопоставимых группах [20], как и в нашем исследовании. Однако мы установили, что пациенты с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) и ЛЖВ имели значительно более высокий уровень Д-димера, чем в группе сравнения. Группа II отличалась по СОЭ от группы I и группы III. Не было выявлено различий по уровню лейкоцитов между группами I и III, однако другие исследователи отмечали лейкоцитоз у ЛЖВ [21,22].

Исследования в Китае, проведённые в начале пандемии COVID-19, показали, что повреждение

печени у пациентов с коронавирусной инфекцией может быть непосредственно вызвано SARS-CoV-2 [23]. В нашем исследовании наблюдалось увеличение уровня общего билирубина у пациентов группы II по сравнению с группами I и III, что может быть связано с гепатотоксической реакцией при применении противотуберкулёзных препаратов [24]. В трёх сравниваемых группах пациентов с COVID-19 уровень аспаратаминотрансферазы в крови был выше границы нормы, но у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ (группа II) превышение уровня было более выражено, что также может быть связано с нарушением функции печени в процессе лечения туберкулёза.

Заключение

ВИЧ-инфекция, осложненная туберкулёзом, повышает риск заболевания COVID-19.

Туберкулёз у ВИЧ-инфицированных не увеличивал риск развития вирусной пневмонии при COVID-19 и потребности в оксигенации.

Пациенты с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) имели более высокий уровень Д-димера, СОЭ, общего билирубина.

Об авторах

- **Ирина Борисовна Лебедева** – аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. ORCID:0000-0002-3848-9206.
- **Ольга Дмитриевна Бородкина** – заместитель главного врача ГБУЗ «Кузбасский центр по профилактике и борьбе со СПИД», 650036, г. Кемерово, пр-т Ленина, 121б. ORCID: 0000-0002-8968-7819.
- **Татьяна Евгеньевна Бондаренко** – заместитель главного врача ГАУЗ «Кузбасская клиническая инфекционная больница», 650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 43б. ORCID: 0000-0001-5274-1407.
- **Елена Борисовна Брусина** – член-корр. РАН, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. ORCID: 0000-0002-8616-3227.

Поступила:18.01.2023. Принята к печати: 21.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina B. Lebedeva** – postgraduate student, Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russia. ORCID: 0000-0002-3848-9206.
- **Olga D. Borodkina** – deputy chief physician of the Kuzbass Center for the Prevention and Control of AIDS, 121 «B», Lenin Avenue, Kemerovo, 650036, Russia. ORCID: 0000-0002-8968-7819.
- **Tatyana E. Bondarenko** – deputy chief of the Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital, 43B, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russia. ORCID: 0000-0001-5274-1407.
- **Elena B. Brusina** – corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russia. ORCID: 0000-0002-8616-3227.

Received: 18.01.2023. Accepted: 21.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

В ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора прошел День открытых дверей

Пресс-релиз от 18 апреля 2023 г.

18 апреля 2023 г. в Центральном НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора при участии ведущих сотрудников «Центра геномных исследований мирового уровня по обеспечению биологической безопасности и технологической независимости» состоялся День открытых дверей для студентов профильных ВУЗов, а также в рамках знакомства с молекулярно-генетическими технологиями была проведена экскурсия для школьников старших классов. Это уже вторая встреча с учеными ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в рамках цикла просветительско-образовательных мероприятий, которые институт проводит в год своего 60-летия. На Дне открытых дверей выступили руководители и сотрудники структурных подразделений ЦНИИЭ А. И. Тюменцев, К. Ф. Хафизов, А. К. Биксалеев, Т. В. Тронза, Л. В. Тельминова, Н. И. Туровец с краткой информацией о деятельности лабораторий, научных групп и института в целом. Студенты посетили научно-производственную лабораторию, лабораторию клинической микробиологии и микробной экологии человека, приняли участие в прохождении виртуального симулятора одного из технологических процессов научно-исследовательской лаборатории. На мероприятии работали стенды, где участники могли получить буклеты об организации и раздаточный материал, а также ознакомиться с актуальными вакансиями Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и заполнить анкеты. Для учащихся старших классов в ЦНИИЭ была организована экскурсия

на производство олигонуклеотидов – соединений, являющихся неотъемлемой частью тест-систем для диагностики широкого спектра вирусных и бактериальных инфекций, и в научно-производственную лабораторию. Также школьники посетили лабораторию геномного редактирования и экспериментальной фармакологии, в которых ведутся разработки животных моделей и доклинические исследования новых генотерапевтических препаратов для борьбы с ВИЧ-инфекцией. Школьникам продемонстрировали современное высокотехнологичное оборудование, предназначенное для проведения геномных исследований на мировом уровне. Сотрудники лабораторий Е. А. Черкашин, А. К. Биксалеев и А. И. Тюменцев рассказали об основных направлениях деятельности молодых исследователей, участвующих в реализации мероприятий Программы создания и развития современной науки в области обеспечения биологической безопасности и технологической независимости, перспективных разработках, которые ведутся в ЦНИИЭ, ответили на вопросы учащихся. Подобные встречи, направленные на популяризацию как науки в целом, так эпидемиологии и молекулярной генетики, в частности, играют важную роль в притоке молодых специалистов в институт, способствуют получению новых знаний у подрастающего поколения и формированию преемственности поколений.

Источник: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=24772

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-79-85>

Проявления эпидемического процесса туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией населения

В. И. Сергевнин¹, О. В. Тукачёва*²

¹ ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь

² ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь

Резюме

Актуальность. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулёзом (ВИЧ/ТБ) продолжает нарастать. **Цель.** Изучить проявления эпидемического процесса ТБ у ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией населения. **Материалы и методы.** Изучены проявления эпидемического процесса ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и ВИЧ-негативного населения Пермского края и Российской Федерации по данным за 2005–2021 гг. Заболеваемость ВИЧ/ТБ рассчитывали относительно всех жителей изучаемой территории, заболеваемость ТБ среди ВИЧ-инфицированных – относительно количества ЛЖВ, заболеваемость ТБ среди ВИЧ-негативных – относительно общего количества жителей за минусом ЛЖВ. Сравнительную оценку показателей заболеваемости осуществляли путём расчёта параметрического критерия Стьюдента. **Результаты.** Эпидемический процесс ТБ среди ВИЧ-инфицированных в 10–45 раз более интенсивный, чем среди ВИЧ-негативных людей. Рост заболеваемости ВИЧ/ТБ в анализируемые годы (2005–2021) наблюдается на фоне активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и снижения заболеваемости ТБ при отсутствии ВИЧ-инфекции. ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных чаще регистрируется среди взрослых, чем среди детей, причём преимущественно среди лиц мужского пола. Заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированных выше среди городского населения, тогда как интенсивность эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-негативных, напротив, выше среди сельских жителей. Отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ/ТБ в сторону более старших возрастных групп населения.

Ключевые слова: туберкулёз, ВИЧ-инфицированные, ВИЧ-негативные, проявления эпидемического процесса
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергевнин В. И., Тукачёва О. В. Проявления эпидемического процесса туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией населения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):79-85. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-79-85>

Manifestations of the Epidemic Process of Tuberculosis among HIV-infected in Comparison with the General Population

VI Sergevnin¹, OV Tukacheva**²

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

² Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention, Perm, Russia

Abstract

Relevance. The incidence of HIV-associated tuberculosis (HIV/TB) continues to rise. The aim of the work is to study the manifestations of the epidemic process of TB in HIV-infected people in comparison with a general population. **Materials and methods.** The manifestations of TB incidence were studied among people living with HIV and HIV-negative population of the Perm Region and the Russian Federation for the period 2005–2021. The incidence of HIV/TB was calculated relative to all residents of the study area, the incidence of TB among HIV-infected - relative to the number of PLHIV, the incidence of TB among HIV-negative – relative to the total number of residents minus PLHIV. Comparative assessment of morbidity rates was carried out by calculating Students parametric test. **Results.** The epidemic process of TB among HIV-infected people was in ten times more intensive than among HIV-negative people. The increase in the incidence of HIV/TB has been observed in recent years (2005–2021) against the background of the intensification of the epidemic process of HIV infection and a decrease in the incidence TB in the absence of HIV infection. TB among HIV-infected and HIV-negative people was registered more often among adults than children, and mainly among men. The incidence of HIV-infected TB was higher among the urban population, while the intensity of the epidemic process of TB among

* Для переписки: Тукачёва Ольга Владимировна, врач-эпидемиолог, ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. Связьева, 21. +7 (950) 448-63-42, olga_tukacheva@mail.ru. ©Сергевнин В. И. и др.

** For correspondence: Tukacheva Olga V., epidemiologist, Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention, 21, Sviyazeva St., Perm, 614088, Russia. +7 (950) 448-63-42, olga_tukacheva@mail.ru. ©Sergevnin VI, et al.

HIV-negative, on the contrary, is higher among rural residents. In recent years, there has been a redistribution of the incidence of HIV/TB towards older age groups of population.

Keywords: tuberculosis, people living with HIV, HIV-negative people, manifestations of the epidemic process
No conflict of interest to declare.

For citation: Sergevni VI, Tukacheva OV. Manifestations of the Epidemic Process of Tuberculosis among HIV-infected in Comparison with the General Population. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):79-85 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-79-85>

Введение

Наиболее существенным фактором риска развития туберкулёза (ТБ) является ВИЧ-инфекция. Лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), ввиду снижения иммунологической реактивности в 20 и более раз чаще подвержены риску заражения микобактериями ТБ в сравнении с ВИЧ-негативными лицами [1]. От больных коинфекцией *Mycobacterium tuberculosis* выделяются чаще, чем от больных ТБ без ВИЧ-инфекции [2]. Кроме того, в структуре микобактерий, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, преимущественно выделяется генотип *Beijing*, отличающийся повышенной вирулентностью [3].

В Российской Федерации с 2009 по 2020 гг. заболеваемость ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулёзом (ВИЧ/ТБ), возросла в 1,6 раза и в 2020 г. составила 6,7 на 100 000 населения. В результате

доля заболевших ВИЧ/ТБ в структуре всех больных ТБ достигла 20,7%, то есть каждый пятый впервые выявленный больной ТБ оказался ВИЧ-инфицированным [4].

Имеется значительное количество научных публикаций, касающихся сравнительной оценки проявлений заболеваемости ТБ у ВИЧ-инфицированных в сравнении с ТБ при отсутствии ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, как правило, в таких работах показатели заболеваемости указанными инфекциями рассчитаны на общее количество жителей изучаемой территории. Однако очевидно, что для объективной сравнительной оценки проявлений эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных требуется расчёт показателей заболеваемости отдельно по когортам ЛЖВ и ВИЧ-негативного населения.

Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом населения Пермского края на 100 тыс. населения
Figure 1. Long-term dynamics of the incidence of HIV infection and tuberculosis in the population of the Perm Territory per 100 ths population

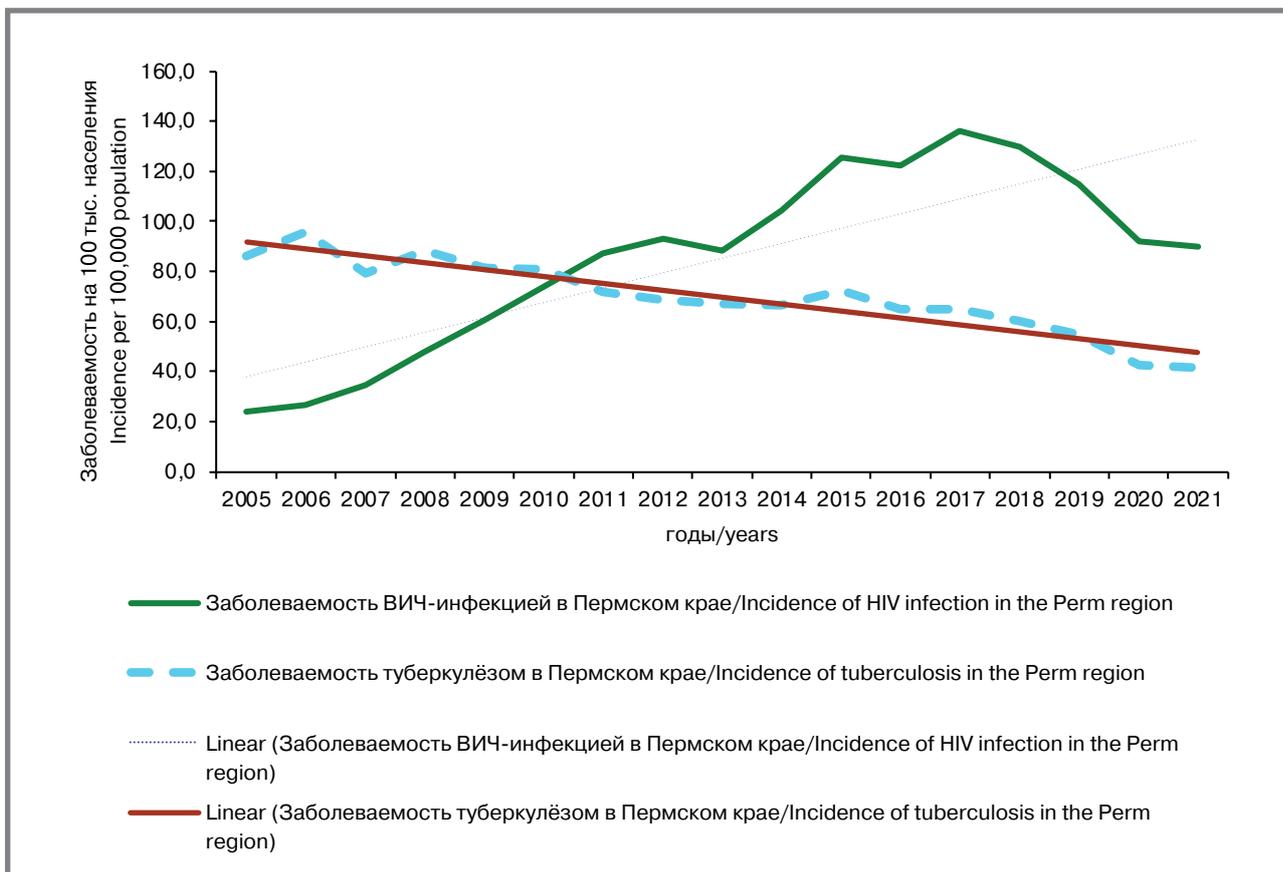
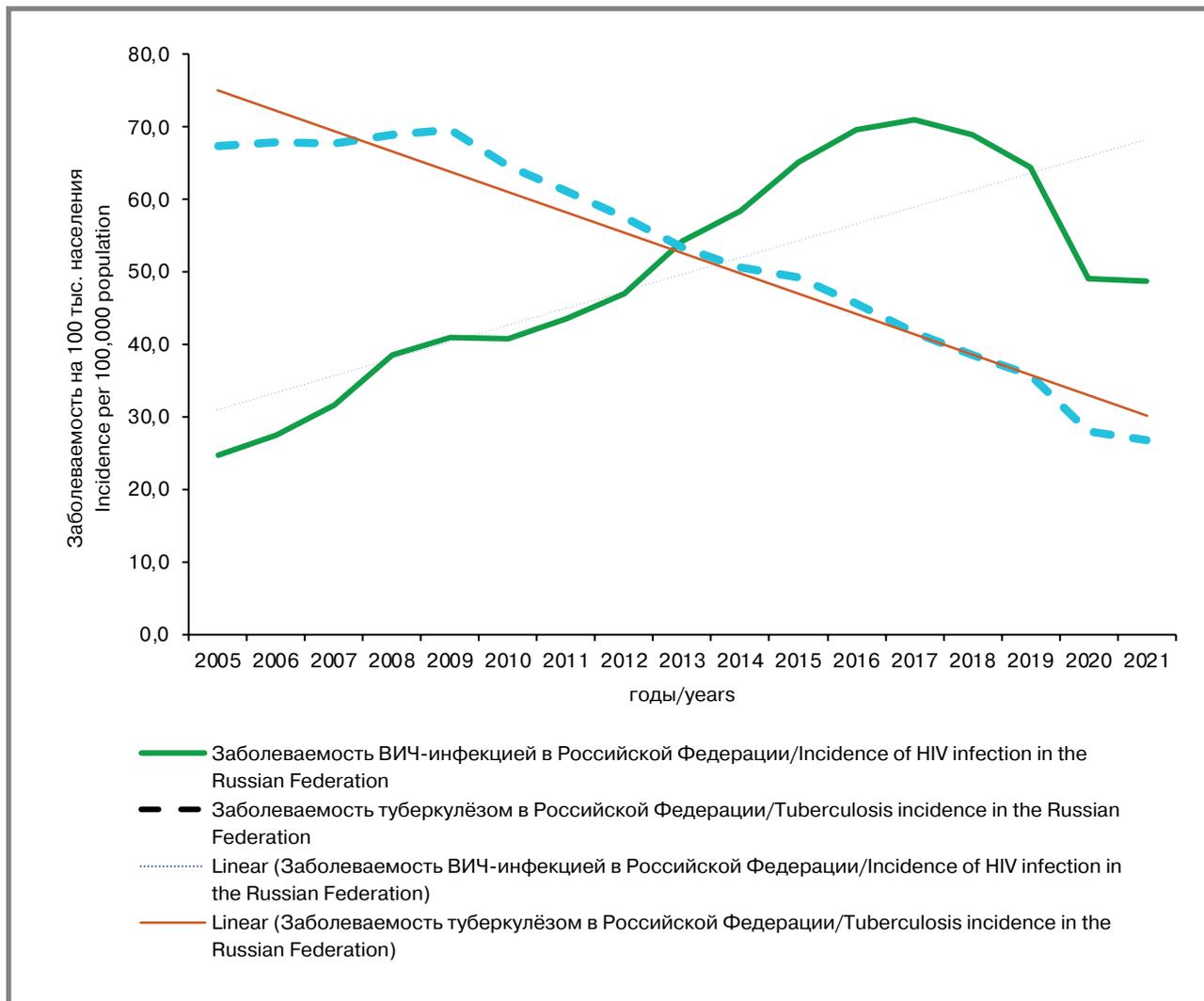


Рисунок 2. Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом населения Российской Федерации на 100 тыс. населения

Figure 2. Long-term dynamics of the incidence of HIV infection and tuberculosis in the population of the Russian Federation per 100 ths population



Цель исследования – изучить проявления эпидемического процесса туберкулёза у ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией населения.

Материалы и методы

Изучены проявления заболеваемости ТБ среди ЛЖВ и ВИЧ-негативного населения Пермского края с 2005 г. (год регистрации первых случаев ВИЧ/ТБ) по 2021 г. по данным отчётных форм № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 8 «Сведения о заболеваемости активным туберкулёзом», № 33 «Сведения о больных туберкулёзом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» и полицейской электронной базы учёта контингентов противотуберкулёзных диспансеров «BARCLAY 8.4» ГБУЗ Пермского края «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр». Учитывали заболеваемость постоянного населения (не включали данные о больных пенитенциарных ведомств и иностранных граждан).

В заболеваемость ТБ также вошли случаи посмертного выявления инфекции. Заболеваемость ВИЧ/ТБ рассчитывали относительно всех жителей изучаемой территории, заболеваемость ТБ среди ВИЧ-инфицированных – относительно количества ЛЖВ, заболеваемость ТБ среди ВИЧ-негативных – относительно общего количества жителей за минусом ЛЖВ. Сравнительную оценку показателей заболеваемости ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных осуществляли путём расчёта средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и параметрического критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Анализ многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией (включая случаи ВИЧ/ТБ) и ТБ (включая случаи ТБ среди ВИЧ-инфицированных) на территории Пермского края в 2005–2021 гг. выявил рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией со среднегодовым темпом 8,7% и снижение заболеваемости ТБ со среднегодовым темпом

4,4% (рис. 1). Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией увеличился с 23,7 (2005 г.) до 90,1 (2021 г.), аналогично ТБ снизился с 86,0 до 41,6 на 100 тыс. населения. При этом характер многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ТБ среди населения Пермского края был сходным с таковым по РФ в целом (рис. 2). Среди населения РФ наблюдался рост заболеваемости ВИЧ-инфекций и снижение заболеваемости ТБ со среднегодовым темпом 4,3 и 5,6% соответственно. Интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции увеличилась с 24,7 до 48,7, а ТБ снизилась с 67,4 до 26,9 на 100 тыс. населения. Следует заметить, что в 2019–2021 гг. отмечено некоторое снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Пока что нет достаточных оснований считать эту тенденцию стойкой и закономерной. В 2020–2021 гг., например, уменьшение интенсивности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции могло быть связано с сокращением объёма обследований на ВИЧ и снижением обращаемости пациентов в медицинские организации

в связи с осуществлением противоэпидемических мероприятий в отношении новой коронавирусной инфекции.

На фоне снижения заболеваемости ТБ и роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ/ТБ на 100 тыс. населения Пермского края и Российской Федерации характеризовалась среднегодовым ростом 16,2 и 11,8% соответственно (рис. 3). Показатели заболеваемости увеличились с 1,7 и 1,1 (2005 г.) до 18,7 и 6,6 (2021 г.) на 100 тыс. населения соответственно.

Сравнительная оценка многолетней динамики заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных Пермского края в 2005–2021 гг. в расчёте на 100 тыс. ЛЖВ в первом случае и на 100 тыс. населения (за минусом ЛЖВ) во втором показала (рис. 4), что заболеваемость ТБ ВИЧ-негативных снижалась со среднегодовым темпом 7,8%, а ВИЧ-инфицированных, напротив, нарастала со среднегодовым темпом 3,7%. Показатель заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных

Рисунок 3. Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом населения Пермского края и Российской Федерации на 100 тыс. населения

Figure 3. Long-term dynamics of the incidence of HIV-associated tuberculosis in the population of the Perm Territory and the Russian Federation per 100 ths population

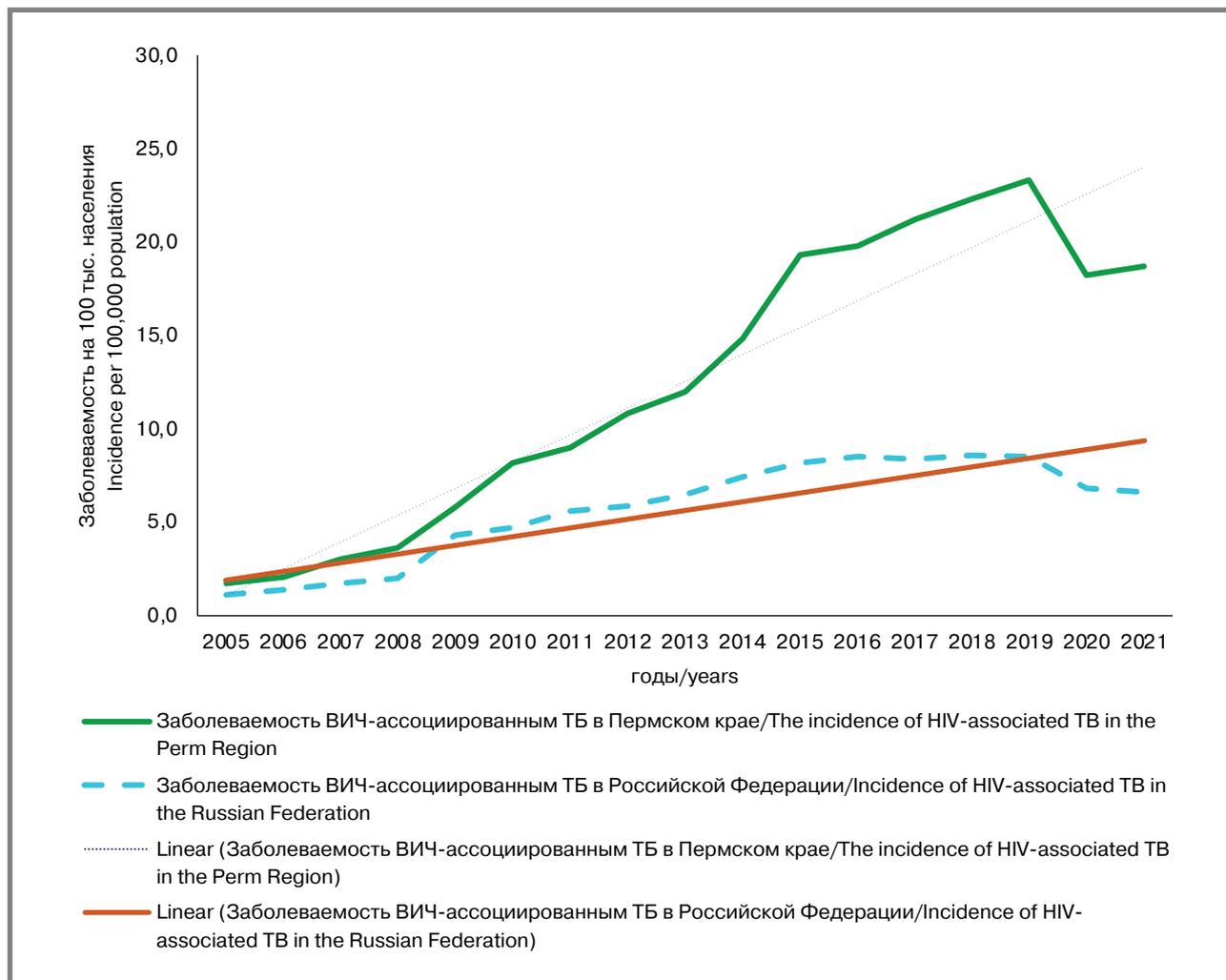
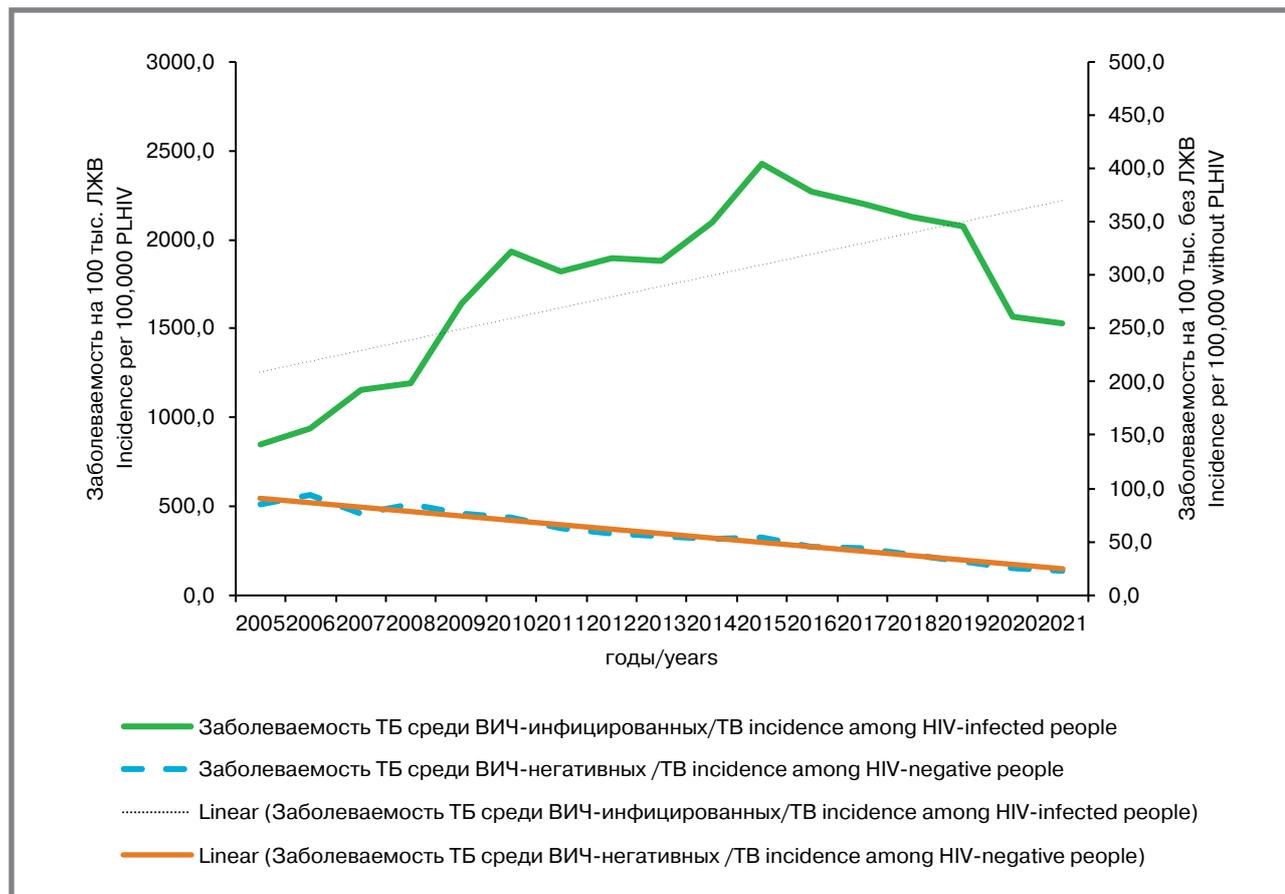


Рисунок 4. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных Пермского края на 100 тыс.

Figure 4. Long-term dynamics of tuberculosis incidence among HIV-infected and HIV-negative people in the Perm Territory per 100 ths



колебался от $846,7 \pm 121,7$ до $2426,7 \pm 106,0$ и составил в среднем за анализируемые годы $1740,8 \pm 115,3$ на 100 тыс. ЛЖВ. Показатель заболеваемости ТБ среди ВИЧ-негативных находился в пределах от $23,2 \pm 0,9$ до $93,9 \pm 1,8$ и в среднем оказался равным $57,5 \pm 5,2$ на 100 тыс. жителей Пермского края. Доля заболевших ТБ среди ЛЖВ в 2005–2021 гг. увеличилась с 7,4% (2005 г.) до 20,2% (2021 г.), а доля заболевших ВИЧ-инфекцией среди больных ТБ, стоящих на учёте, в эти же годы – с 2,0 до 44,9%. В целом среди ВИЧ-инфицированных заболеваемость ТБ оказалась в 30,5 раза выше (в отдельные годы в 10–45 раз), чем среди ВИЧ-негативных ($p = 0,001$).

ТБ чаще регистрировался среди взрослых, чем среди детей. Среди ВИЧ-инфицированных среднееголетний показатель заболеваемости взрослых ($19,0 \pm 1,2$ на 1000) превышал показатель заболеваемости детей ($8,7 \pm 3,3$ на 1000) в 2,2 раза, а среди неинфицированных ($0,7 \pm 0,07$ и $0,1 \pm 0,003$) различался в 7 раз ($p < 0,05$ для взрослых и детей). При этом заболеваемость ТБ детей в группе инфицированных ВИЧ превышала заболеваемость в группе неинфицированных в 87 раз, среди взрослых – в 27 раз.

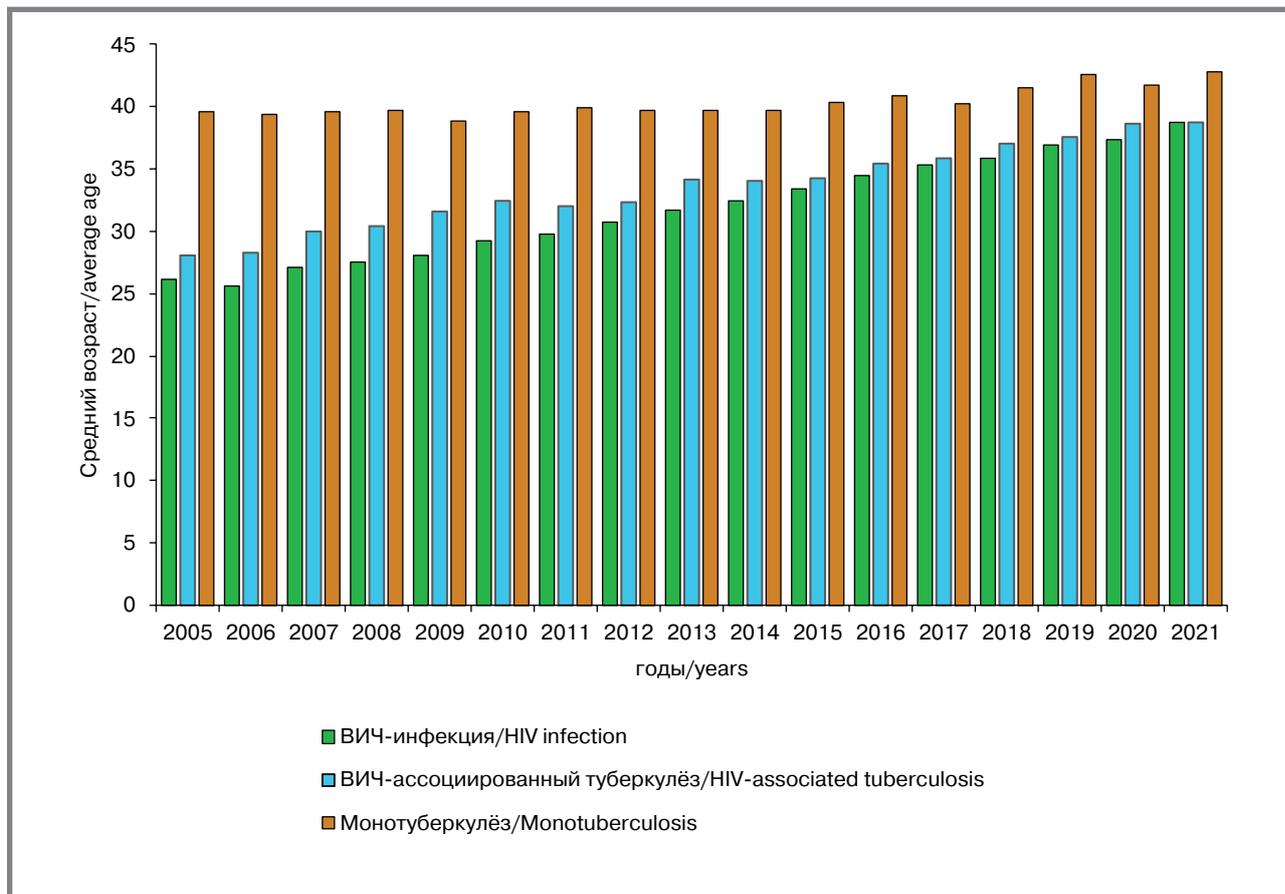
Среди ВИЧ-инфицированных взрослых в 2005–2021 гг. заболеваемость ТБ в среднем была более

высокой среди лиц в возрасте 40–49 и 50–59 лет ($28,5 \pm 3,6$ и $31,5 \pm 5,2$ на 1000 соответственно), чем в возрасте 15–29 лет ($13,8 \pm 0,1$) и 30–39 лет ($18,7 \pm 1,0$) ($p < 0,05$ для все возрастных групп). Заболеваемость лиц старше 60 лет ($22,1 \pm 7,7$) статистически значимо не отличалась от заболеваемости лиц других возрастных групп ($p > 0,05$). Среди неинфицированных ВИЧ отмечен повышенный уровень заболеваемости ТБ лиц 30–39 лет ($1,0 \pm 0,1$) и 40–49 лет ($0,9 \pm 0,1$) по сравнению с пациентами в возрасте 15–29 лет ($0,7 \pm 0,1$), 50–59 лет ($0,7 \pm 0,1$) и старше 60 лет ($0,3 \pm 0,02$) ($p < 0,05$ для все возрастных групп).

В группе ЛЖВ среднееголетняя заболеваемость ТБ мужчин ($19,2 \pm 1,2$ на 1000) была выше заболеваемости женщин ($14,7 \pm 1,1$) в 1,3 раза ($p = 0,001$). Среди ВИЧ-негативных заболеваемость мужчин ($0,8 \pm 0,07$) была выше заболеваемости женщин ($0,3 \pm 0,03$) в 2,1 раза ($p = 0,001$).

В когорте ВИЧ-инфицированных заболеваемость ТБ среди городского населения ($18,5 \pm 2,5$ на 1000) была в 1,5 раза выше, чем среди сельского ($12,5 \pm 1,1$) ($p = 0,001$). В то же время интенсивность эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-негативных была достоверно выше среди

Рисунок 5. Средний возраст заболевших ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом, ВИЧ-инфекцией и монотуберкулёзом на территории Пермского края в 2005-2021 гг.
Figure 5. Average age of patients with HIV-associated tuberculosis, HIV infection and monotuberculosis in the Perm Territory in 2005-2021



сельского населения ($0,8 \pm 0,07$), чем городских жителей ($0,5 \pm 0,05$ на 1000) ($p = 0,001$).

Следует отметить, что в последние годы произошло увеличение среднего возраста заболевших ВИЧ/ТБ и ВИЧ-инфекцией – с 28,1 и 26,2 лет (2005 г.) до 38,8 и 38,7 лет (2021 г.) соответственно ($p < 0,001$), среднегодовой темп прироста оказался равным –2,4 и 3,3% (рис. 5). В то же время возраст заболевших ТБ при отсутствии ВИЧ-инфекции в течение анализируемого периода времени практически не изменился ($p = 0,06$) и колебался от 40 до 42 лет. Очевидно, что перераспределение заболеваемости ВИЧ/ТБ на более старший возраст в последние годы связано исключительно с изменениями возрастной структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

Повышенный уровень заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных, выявленный как на территории Пермского края, так и Российской Федерации в целом можно объяснить тем, что ВИЧ-инфекция и ТБ являются инфекциями, которые оказывают синергетический эффект друг на друга. ВИЧ-инфекция снижает иммунитет против ТБ, а у ЛЖВ микобактерии ТБ увеличивают репликацию и гетерогенность ВИЧ [5–7]. Соответственно рост заболеваемости ВИЧ/ТБ, наблюдаемый в последние годы (2005–2021) на фоне снижения заболеваемости

ТБ при отсутствии ВИЧ-инфекции, может быть обусловлен активизацией эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. При этом особенно высокий уровень заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных в условиях города, по-видимому, связан с активностью аэрозольного механизма передачи возбудителей в скученных городских условиях на фоне более высокой иммуносупрессии у ЛЖВ среди городских жителей по сравнению с сельскими.

Отмеченное перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а вслед и ВИЧ/ТБ, на более старший возраст в последние годы, вероятно, связано с тем, что на начальном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции (2000-е годы) наиболее уязвимые группы населения (наркопотребители, лица с множественными половыми связями) были вовлечены в эпидемический процесс будучи молодыми. В дальнейшем ВИЧ-инфекцией стали болеть не только молодые люди этих групп, но и ранее не инфицированные лица данной когорты населения, но уже в более старшем возрасте. Кроме того, увеличение количества активных источников ВИЧ в среде повзрослевших лиц групп риска заболеваемости могло способствовать распространению инфекции среди лиц того же возраста из числа прочего населения.

Заключение

Эпидемический процесс ТБ среди ВИЧ-инфицированных в десятки (в разные годы в 10–45) раз более интенсивный, чем среди ВИЧ-негативных людей. Рост заболеваемости ВИЧ/ТБ в последние годы (2005–2021) наблюдается на фоне активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и снижения заболеваемости ТБ при отсутствии ВИЧ-инфекции. ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных

чаще регистрируется среди взрослых, чем среди детей, причем преимущественно среди лиц мужского пола. Заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированных выше среди городского населения, тогда как интенсивность эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-негативных, напротив, выше среди сельских жителей. В последние годы отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ/ТБ в сторону более старших возрастных групп населения.

Литература

1. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. // *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50 Suppl 3: S201–7. doi: 10.1086/651492.
2. Зими́на В.Н., Микова О.Е., Варещкая Т.А. и др. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и болезни легких. 2017; 95(7):17–23. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-17-23.
3. Микова О.Е., Жданова С.Н., Сергеевнин В.И. и др. Высокая распространённость генотипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в Пермском крае и Иркутской области. // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016;1(5): 142–145.
4. Лапшина И.С., Цыбикова Э.Б., Кульпесова М.А. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в субъектах Российской Федерации с низким уровнем распространенности туберкулеза. // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022;14(2):55–61. doi:10.22328/2077-9828-2022-14-2-55-61..
5. Kalsdorf B, Skolimowska KH, Scriba TJ, et al. Relationship between chemokine receptor expression, chemokine levels and HIV-1 replication in the lungs of persons exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. // *Eur J Immunol*. 2013;43(2):540–549. doi:10.1002/eji.201242804.
6. Toossi Z, Johnson JL, Kanost RA, Wu M, Luzze H, Peters P, Okwera A, Joloba M, Mugenyi P, Mugerwa RD, Aung H, Ellner JJ, Hirsch CS. Increased replication of HIV-1 at sites of *Mycobacterium tuberculosis* infection: potential mechanisms of viral activation. // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Sep 1;28(1):1–8. doi: 10.1097/00042560-200109010-00001.
7. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NM, Vlahov D, Klein RS, Munsiff SS, Ortona L, Cauda R, Fauci AS. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. // *J Immunol*. 1996 Aug 1;157(3):1271–8.

References

1. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50 Suppl 3: S201–7. doi: 10.1086/651492.
2. Zimina VN, Mikova OE, Varetskaya TA, et al. Detection of tuberculous mycobacteria in sputum and intensity of bacillary excretion in tuberculosis patients with various HIV status // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017.95 (7): 17–23. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-17-23. (In Russ.).
3. Mikova O.E., Zhdanova S.N., Sergeevnin V.I., et al. High prevalence of genotype B0 / W148 *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infected patients in connection with tuberculosis in Perm and Irkutsk Regions. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 1 (5): 142–145. (In Russ.).
4. Lapshina I.S., Tsybikova E.B., Kulpesova M.A. Epidemiology of tuberculosis combined with HIV infection, in the constituent entities of the Russian Federation with a low rate of tuberculosis prevalence. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022;14(2):55–61. (In Russ.) doi: /10.22328/2077-9828-2022-14-2-55-615. Kalsdorf B, Skolimowska KH, Scriba TJ, et al. Relationship between chemokine receptor expression, chemokine levels and HIV-1 replication in the lungs of persons exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. // *Eur J Immunol*. 2013;43(2):540–549. doi:10.1002/eji.201242804.
6. Toossi Z, Johnson JL, Kanost RA, Wu M, Luzze H, Peters P, Okwera A, Joloba M, Mugenyi P, Mugerwa RD, Aung H, Ellner JJ, Hirsch CS. Increased replication of HIV-1 at sites of *Mycobacterium tuberculosis* infection: potential mechanisms of viral activation. // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Sep 1;28(1):1–8. doi: 10.1097/00042560-200109010-00001.
7. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NM, Vlahov D, Klein RS, Munsiff SS, Ortona L, Cauda R, Fauci AS. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. // *J Immunol*. 1996 Aug 1;157(3):1271–8.

Об авторах

- **Виктор Иванович Сергеевнин** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342)233-40-15, +7 (912) 592-91-40, viktor-sergeevnin@mail.ru orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- **Ольга Владимировна Тукачёва** – врач-эпидемиолог, ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. Свиязева, 21. +7 (950) 448-63-42, olga_tukacheva@mail.ru. orcid.org/0000-0003-4991-8325.

Поступила: 17.06.2022. Принята к печати: 29.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Viktor I. Sergeevnin** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40, viktor-sergeevnin@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- **Olga V. Tukacheva** – epidemiologist, Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention. 21, Sviyazeva St., Perm, 614088, Russia. +7 (950) 448-63-42, olga_tukacheva@mail.ru. orcid.org/0000-0003-4991-8325.

Received: 17.06.2022. Accepted: 29.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

О результатах вакцинации против COVID-19 сотрудников медицинской организации г. Чебоксары

Н. С. Николаев^{1,2}, В. В. Назарова^{*1}, Н. Н. Пчелова¹, Е. В. Преображенская¹, Т. С. Тарасова¹, Н. Ю. Добровольская¹

¹ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Резюме

Актуальность. В XXI веке человечество столкнулось с невиданной в новейшей истории пандемией, которая привела к огромным потерям. Все усилия мировой науки направлены на то, чтобы новая коронавирусная инфекция стала вакциноуправляемой. Вакцинацию от COVID-19 Минздрав России внёс в Национальный календарь профилактических прививок. Самыми уязвимыми и значимыми с эпидемиологических позиций являются представители социально активных, интенсивно коммуницирующих профессий, в том числе медицинские работники. **Цель.** Оценка степени выраженности поствакцинального иммунитета у привитых препаратом «Гам-КОВИД-Вак» сотрудников медицинской организации, не переболевших и не имевших антител до вакцинации. **Материалы и методы.** Проведена оценка: поствакцинального иммунитета 80 привитых сотрудников спустя 42–62 дня и через 6 месяцев от начала вакцинации; безопасности вакцины «Гам-Ковид-Вак»: выбора оптимальных скрининговых тестов при лабораторном обследовании лиц перед планируемой вакцинацией. Анализировались результаты ПЦР-теста на выявление РНК SARS-CoV-2 (на поствакцинальном этапе четырёхкратно с интервалом в 7 дней) и определения иммуноглобулинов классов М и G к SARS-CoV-2 ИФА-методом. Оценивались поствакцинальные реакции и осложнения.

Результаты. Проведённое через 6 недель исследование показало высокую иммунологическую эффективность вакцины «Гам-Ковид-Вак» у 100% вакцинированных одним либо двумя компонентами вакцины выявлены антитела класса G к SARS-CoV-2. Вакцинация не вызвала тяжёлых реакций в период наблюдения, среди побочных эффектов преобладали жалобы общего характера и локальные боли в месте введения препарата, которые носили кратковременный характер и не оказали существенного влияния на состояние здоровья и привычный ритм жизни участников. Устойчивость вакцинированных к новой коронавирусной инфекции снижалась со временем и составила 97,1% через три месяца после вакцинации и 95,6% – через 6 мес. COVID-19 у вакцинированных сотрудников (7,4% привитых) имел среднюю степень тяжести, без пневмонии, дыхательной недостаточности и без необходимости госпитализации. **Выводы.** Полученные результаты позволяют сделать вывод о достаточно высокой эффективности вакцинации против COVID-19. Ревакцинация хорошо переносима и эффективна против инфицирования SARS-CoV-2. Иммунизация сотрудников медицинских организаций является необходимой, т.к. это группириска в отношении распространения инфекции.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, коронавирусная инфекция, вакцинация COVID-19, «Гам-Ковид-Вак», вакцинация медицинских работников

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Николаев Н. С., Назарова В. В., Пчелова Н. Н. и др. О результатах вакцинации против COVID-19 сотрудников медицинской организации г. Чебоксары. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):86-94. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-86-94>

About the Results of Vaccination against COVID-19 for Employees of a Cheboksary Medical Organization

NS Nikolaev^{1,2}, VV Nazarova^{**1}, NN Pchelova¹, EV Preobrazhenskaya¹, TS Tarasova¹, NYu Dobrovolskaya¹

¹Federal State Budgetary Institution «Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Cheboksary, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov», Cheboksary, Russia

* Для переписки: Назарова Валентина Валентиновна, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, 428020, Россия, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33. +7 (835) 270-60-70, доб. 3505, Nazira0313@yandex.ru. ©Николаев Н. С. и др.

** For correspondence: Nazarova Valentina V., clinical laboratory diagnostics doctor, Federal State Budgetary Institution «Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 33, F. Gladkova street, Cheboksary, 428020, Russia. +7 (835) 270-60-70, add. 3505, Nazira0313@yandex.ru. ©Nikolaev NS, et al.

Abstract

Relevance. In the 21st century, humanity is faced with a pandemic unprecedented in recent history, which brought with it huge losses. All the efforts of world science are aimed at ensuring that the new coronavirus infection becomes vaccine-controlled. The Ministry of Health of Russia included vaccination against COVID-19 in the national calendar of preventive vaccinations. The most vulnerable and significant in the epidemiological chain are representatives of socially active, intensively communicating professions, including medical workers. **Aims.** The aim of the study was to assess the degree of severity of the post-vaccination immune response in employees of a medical organization vaccinated with the Gam-COVID-Vac preparation, who had not been ill and did not have antibodies before vaccination. **Materials & Methods.** The post-vaccination immunity of 80 vaccinated employees was assessed 42–62 days after the start of vaccination and 6 months later; assessment of the safety of vaccination with the Gam-Kovid-Vak vector vaccine; selection of optimal screening tests for laboratory examination of persons before the planned vaccination. The results of the PCR test for the detection of SARS-CoV-2 RNA (at the post-vaccination stage four times with an interval of 7 days) and the determination of M and G immunoglobulins to SARS-CoV-2 by the ELISA method were analyzed, post-vaccination complications and reactions were assessed at different stages, monitoring the state of health and assessing the dynamics of the post-vaccination immune response. **Results.** A study conducted after 6 weeks showed the high immunological efficacy of the Gam-Covid-Vac vaccine; 100% of those vaccinated with one or two components of the vaccine had class G antibodies to SARS-CoV-2. Vaccination did not cause severe reactions during the observation period; among the side effects, general complaints and local pains at the injection site prevailed, which were of a short-term nature and did not have a significant impact on the health status and habitual rhythm of life of the participants. The resistance of those vaccinated to a new coronavirus infection decreased over time and amounted to 97.1% three months after vaccination and 95.6% after 6 months. COVID-19 disease in vaccinated employees (7.4% of cases of the number of vaccinated) was of moderate severity, did not lead to the development of pneumonia and respiratory failure, and did not require hospitalization. **Conclusions.** The results obtained allow us to conclude that the effectiveness of vaccination against COVID-19 is quite high. Revaccination is well tolerated clinically and «amplifies» the immune response when exposed to SARS-CoV-2. Immunization of employees of medical organizations is necessary, because this focus group is the most epidemiologically potentially dangerous in terms of the spread of infection.

Keywords: pandemic, SARS-CoV-2, coronavirus infection, vaccination with COVID-19, SARS-CoV-2, «Gam-Kovid-Vak», vaccination of medical workers

No conflict of interest to declare.

For citation: Nikolaev NS, Nazarova VV, Pchelova NN et al. About the Results of Vaccination against COVID-19 for employees of a medical organization. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):86-94 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-86-94>

Введение

В XXI веке человечество столкнулось с невиданной в новейшей истории пандемией, которая привела к огромным потерям. Жертвами новой коронавирусной инфекции стали миллионы людей; ограничительные мероприятия преобразили весь мировой уклад; человечество несёт гуманитарные, материальные, психологические, экономические потери. Несомненно, неспецифические профилактические меры, проводимые многими странами, играют большую роль в замедлении процессов распространения новой коронавирусной инфекции. Однако именно специфическая активная иммунопрофилактика (вакцинация) инфекционных заболеваний – наиболее эффективный способ создания протективного (защитного) иммунитета у населения.

Вакцинация позволяет сформировать прослойку невосприимчивых к инфекции лиц, остановить процессы распространения возбудителя. Все усилия учёных направлены на то, чтобы новая коронавирусная инфекция стала вакциноуправляемой, т.е. инфекцией, при которой вакцинация предупреждает заболеваемость, смертность, инвалидизацию, а при массовой иммунизации позволяет снизить распространение возбудителя инфекции в популяции.

Приказом Минздрава России от 09.12.2020 № 1307Н прививки от коронавируса внесены в Календарь по эпидемическим показаниям. В приказе перечислены группы-риска, к которым отнесены и медицинские работники.

Профилактика новой коронавирусной инфекции путем иммунизации групп населения началась в России с начала декабря 2020 г.. Одним из самых распространенных препаратов стала вакцина «Гам-КОВИД-Вак», разработанная Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи.

На момент проведения исследования (21.10.2021г.) в России было привито хотя бы одним компонентом вакцины 33,8% населения (44,26% от плана), полностью привито от коронавируса – 30,8% (28,76% от плана) [<https://gogov.ru/articles/covid-v-stats>].

В соответствии со ст. 10 Федерального закона от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», иммунизация в условиях режима повышенной готовности утверждена приказом Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н» и является обязательной для групп, обозначенных в приказе Минздрава России

от 09.12.2020 г. № 1307н «О внесении изменений в календарь профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям». В то же время закон даёт право отказаться от профилактических прививок тем, кто не входит в категорию работников, требующих обязательной иммунизации.

Как уже отмечено выше, к самым уязвимым в отношении COVID-19 относятся представители социально активных, интенсивно коммуницирующих профессий, в том числе медицинские работники. В свете вышесказанного вакцинация сотрудников медицинских организаций представляется наиболее надёжным методом защиты здоровья и локализации заболеваемости в каждой отдельной медицинской организации.

Официальная статистика о числе привитых медработников на момент написания статьи не была доступна авторам. С 8 по 16 июня 2021 г. командой приложения «Справочник врача» (сервис для медиков, который оптимизирует работу специалистов и помогает им принимать клинические решения; объединяет более 450 тыс. пользователей) проведён опрос медиков об отношении к вакцинации от COVID-19 и инициативе сделать её обязательной для определённых категорий граждан, в том числе работников медицинских организаций. В опросе приняли участие 2177 врачей разных специализаций. По результатам опроса, большая часть опрошенных врачей уже сделала прививку против коронавируса (41%) или собирается привиться в ближайшее время (24%) [<https://www.kommersant.ru/doc/4858763>].

Ситуация с новой коронавирусной инфекцией в Чувашской Республике складывается следующим образом: по данным Роспотребнадзора, по Республике Чувашия на 01.06.2022 г. выявлено инфицированных с начала пандемии 80040 человек, из них умерло 4638, летальность составляет 5,79%, тогда как в целом по России этот показатель составляет 2,07% [<https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/information/>]. На 20.05.2022 г. привито хотя бы одним компонентом вакцины 58,3% населения (74,2% взрослого), завершили вакцинацию 55,6% жителей Чувашской Республики (70,8% взрослых), что явно недостаточно для перевода новой коронавирусной инфекции в разряд вакциноуправляемых [<https://gogov.ru/covid-v-stats/chvsh>].

Таким образом, данная задача остаётся острой, актуальной и требующей форсированных целенаправленных действий для её решения.

Эффективным и рекомендованным для вакцинации работников из групп риска на момент исследования считался препарат «Гам-Ковид-Вак». Комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» получена биотехнологическим путём, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется. Препарат состоит из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I), и рекомбинантный аденовирусный

вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II). Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» применяется для профилактики COVID-19 у взрослых старше 18 лет [1].

Цель исследования – оценка степени выраженности поствакцинального иммунного ответа у привитых препаратом «Гам-КОВИД-Вак» сотрудников медицинской организации, не переболевших и не имевших антител до вакцинации.

Материалы и методы

Ретроспективное одноцентровое выборочное исследование проведено среди 80 человек (21 мужчина (26,25%) и 59 женщин (73,75%). Возраст участников исследования – сотрудников ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), далее – Центр, которым в 2021 г. была проведена вакцинация препаратом «Гам-Ковид-Вак», варьировал от 26 до 66 лет (MD = 45,3; SD = 9,4).

Задачами исследования явились: оценка поствакцинального иммунитета привитых сотрудников через 42–62 дня и через 6 месяцев от начала вакцинации и безопасности вакцинации векторной вакциной «Гам-Ковид-Вак»; выбор оптимальных скрининговых тестов при лабораторном обследовании лиц перед планируемой вакцинацией.

Численность сотрудников Центра – 514 человек, из них врачей – 90, средних медицинских работников – 184, младшего медперсонала – 104, работников аптеки – 4, общебольничного немедицинского персонала – 132 человека.

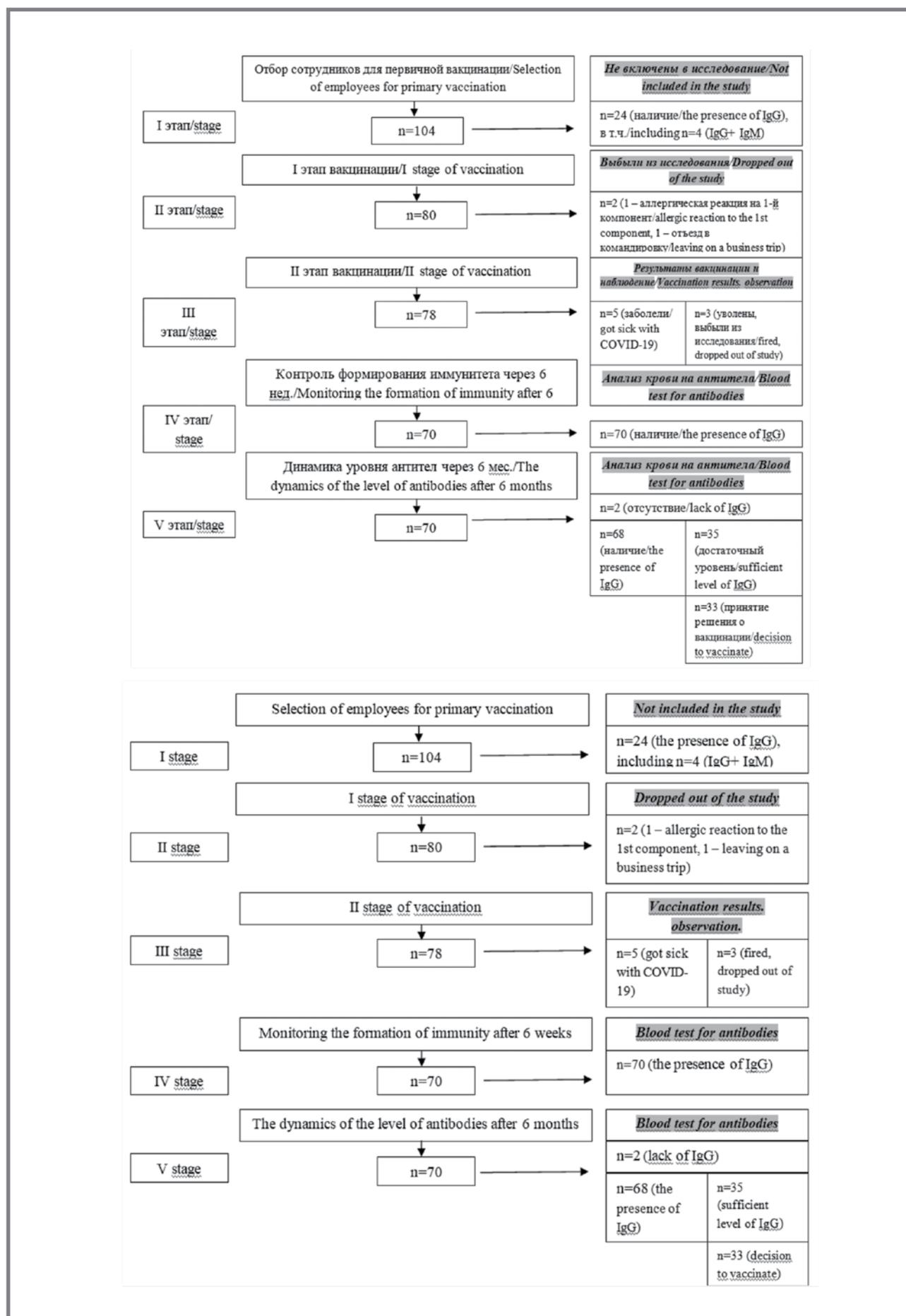
Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ Минздрава России от 19.06.2003 г. №266) и приказом Центра №125 от 30.12.2013 г. «О внедрении форм документов для правового обеспечения лечебно-диагностического процесса в России (г. Чебоксары)». Авторы получили письменное добровольное согласие пациентов (или их законных представителей) на публикацию медицинских данных. От всех участников получено добровольное информированное согласие на вакцинацию данным препаратом.

Исследование проводилось в несколько этапов, схема представлена ниже (рис. 1).

Критерии включения в исследование

Отсутствие противопоказаний к вакцинации и контакта с больным или носителем COVID-19 в предыдущие 14 дней; отсутствие признаков респираторных либо инфекционных заболеваний; добровольное согласие сотрудника на вакцинацию препаратом «Гам-Ковид-Вак».

Рисунок 1. Этапы исследования эффективности вакцинации сотрудников против COVID-19
 Figure 1. Stages of studying the effectiveness of vaccination of employees against COVID-19



Критерии исключения из исследования

Наличие противопоказаний к вакцинации по состоянию здоровья; перенесенная в течение 6 мес. до вакцинации новая коронавирусная инфекция; контакт с больными COVID-19 в течение предыдущих 14 суток; нежелание прививаться.

Все участники исследования прошли комплексное лабораторное обследование, включавшее мазок из носороглотки на выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и определение иммуноглобулинов классов М и G к SARS-CoV-2 ИФА-методом.

Согласно 12 версии «Временных методических рекомендаций. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», действующих на момент старта исследования, лабораторное исследование на наличие иммуноглобулинов классов G и M к вирусу SARS-CoV-2 не являлось обязательным при подготовке к вакцинации против COVID-19, а исследование биоматериала из носо- и ротоглотки методом обратной транскрипции и ПЦР (или экспресс-тестом) на наличие коронавируса SARS-CoV-2 проводилось только при наличии контакта с больными с инфекционными заболеваниями в течение последних 14 дней, а также при наличии какого-либо симптома заболевания в течение последних 14 дней [2].

Вакцинация проводилась в процедурном кабинете специалистами одной из городских многопрофильных больниц при участии врача-терапевта и медсестры прививочного кабинета в соответствии с инструкцией по медицинскому применению вакцины «Гам-Ковид-Вак» [3]. Перед вакцинацией сотрудников осматривал врач, изучались жалобы и анамнез, проводились некоторые инструментальные исследования (термометрия, измерение сатурации, артериального давления и частоты сердечных сокращений). Вакцина вводилась внутримышечно в дельтовидную мышцу, после чего в течение получаса вакцинированный находился под медицинским наблюдением. Введение второго компонента вакцины проводилось с соблюдением всех правил вакцинации через 21–23 дня после инъекции первого компонента.

Лабораторное обследование вакцинируемых методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на наличие генетического материала возбудителя РНК SARS-CoV-2 в препаратах, полученных из клинических образцов мазков носо- и ротоглотки, проводилось на амплификаторе Quant Studio 5 Thermo Fisher Scientific (США). В работе были использованы наборы «Интифика SARS-CoV-2-моно» производства «Алкор Био» (г. Санкт-Петербург, Россия), содержащие эндогенный внутренний контроль, что позволило контролировать как прохождение этапов выделения РНК и ОТ-ПЦР, так и качество взятия респираторных мазков и соблюдении условий их транспортировки. Применение в работе данных коммерческих тест-систем позволяет обеспечить качество исследования и на аналитическом,

и на преаналитическом этапах, получить более точные результаты при обследовании вакцинируемых.

Определение антител, специфичных к SARS-CoV-2, проводилось с помощью аналитических систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), предназначенных для качественного и количественного определения иммуноглобулинов в сыворотке (плазме) крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа [4]. В наборах реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ», «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» используются генно-инженерные конструкции полноразмерного трёх-субъединичного вирусного белка Spike (S) и его фрагментов (S_1 , S_2), а также рецептор-связывающего домена RBD и протеина нуклеокапсида (N) [5], что делает их подходящими как для оценки постинфекционного иммунного ответа, так и для оценки эффективности вакцинации препаратом на основе аденовирусного вектора, несущего ген S-белка SARS-CoV-2, например, комбинированной векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак».

Оценка результатов измерения качественных тестов проводилась с применением коэффициента позитивности (КП) – отношения оптической плотности анализируемого образца к оптической плотности, принятой за критическую (средняя оптическая плотность в лунках с отрицательным контрольным образцом + 0,2). Результаты анализа считаются положительными при КП исследуемого образца $\geq 1,1$, отрицательными при КП $\leq 0,8$ и пограничными, если $0,8 < \text{КП} < 1,1$.

Результаты количественного теста выражались в ВАУ/мл (binding antibodies unit, т.е. единица связывающих антител) – международный стандарт обнаружения иммуноглобулинов, принятый Всемирной организацией здравоохранения. Для интерпретации результатов использовались следующие критерии:

- от 0 до 10 ВАУ/мл – результат отрицательный, антител нет;
- от 11 до 79 ВАУ/мл – вируснейтрализующий эффект низкий (принятие решения по вакцинации);
- от 80 до 149 ВАУ/мл – вируснейтрализующий эффект действует только в 50% случаев (контроль в динамике);
- от 150 ВАУ/мл – вируснейтрализующий эффект ярко выражен, действует в 100% случаев (достаточный уровень для защиты, вакцинация не требуется);
- 500 и выше ВАУ/мл – выработан максимальный уровень антител (вакцинация не требуется).

Измерение результатов проводилось на фотометре для микропланшетов iMark™ (Bio-Rad Laboratories), управляемом через программное обеспечение Microplate Manager®. Данный прибор отображает абсолютную величину поглощения 3,500; по причине установленного производителем предела измерения результаты КП

при определении иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 на практике не достигают цифр более 15.

Всем участникам исследования на поствакцинальном этапе четырёхкратно с интервалом в 7 дней проводилась диагностика наличия РНК SARS-CoV-2 в мазках из носороглотки методом ПЦР.

Через 42–62 дня от начала вакцинации проводилась оценка наличия и напряжённости поствакцинального иммунитета наборами реагентов АО «Вектор-Бест» «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ». Через 6 месяцев было проведено количественное определение иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 в крови участников исследования.

Наблюдение за состоянием здоровья участников после введения второго компонента вакцины продолжалось в течение четырёх недель и заключалось в сборе информации о побочных реакциях и осложнениях (опрос о симптомах, возникших вследствие введения вакцины). Характер и степень выраженности побочных эффектов оценивались с помощью адаптированной анкеты, размещённой на официальном сайте <https://www.gosuslugi.ru/>, включающей жалобы общего характера, симптомы в месте введения препарата (местные признаки), изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и органов зрения. В периоды, рекомендованные производителем вакцины, также была проведена оценка поствакцинального иммунитета – определение уровня иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови участников методом ИФА.

Общее время наблюдения полностью вакцинированных сотрудников составило 6 месяцев и включало обследование перед вакцинацией, оценку поствакцинальных реакций и осложнений, наблюдение за состоянием здоровья вакцинированных и оценку их восприимчивости к инфицированию SARS-CoV-2, а также оценку динамики поствакцинального иммунного ответа.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета анализа программы Microsoft Excel 2007. Соответствие значений выборки нормальному распределению в MS Excel подтверждали графическим методом, что позволило отражать результаты в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки (m). Для оценки статистической значимости различий средних значений в группах использовали t -критерий Стьюдента, тест Фишера, χ^2 . При ДИ 95% разницу считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оказывая медицинскую помощь по профилю «Травматология и ортопедия» жителям более 70 регионов России, Центр является точкой пересечения больших потоков пациентов, что в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации сопряжено с высоким риском заражения SARS-CoV-2 ввиду его беспрецедентной вирулентности. Имеет место большой ежедневный поток посетителей

консультативной поликлиники, диагностических подразделений и дневного стационара Центра. Дневная нагрузка поликлиники Центра – 180 посещений, в стационар госпитализируется в среднем 35 пациентов. Первоочередной задачей является сведение к минимуму рисков передачи инфекции пациентам и персоналу.

Дополнительным фактором риска явился трёхмесячный период работы Центра в «ковидном» режиме: с 15 мая по 15 июля 2020 г. Центр функционировал как инфекционный стационар для больных COVID-19. В тот период и впоследствии сотрудники Центра имели высокий риск инфицирования SARS-CoV-2.

Из 104 участников, пожелавших привиться препаратом «Гам-Ковид-Вак», на первом этапе исследования были исключены 24 сотрудника (22,9%), имевших в сыворотке крови иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, и 4 (3,8%) – иммуноглобулины класса M, что при отсутствии каких-либо клинических симптомов заболевания и отрицательных результатах ПЦР-тестов свидетельствует о перенесенной ранее инфекции. По итогам ПЦР-тестирования, ни у одного из выразивших желание вакцинироваться не был выделен РНК SARS-CoV-2.

В дальнейшем 80 человек, отвечавших критериям включения в исследование, прошли предварительное анкетирование и были привиты первым компонентом вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

В последующем два человека отказались от введения второго компонента вакцины по причинам, не связанным с вакцинацией: в одном случае произошло сезонное обострение поллиноза, во втором – служебная командировка, по срокам совпадающая с датой введения второго компонента.

Все четырёхкратные ПЦР-тесты мазков из носороглотки не выявили РНК SARS-CoV-2. Оценка самочувствия вакцинированных показала наличие как местных, так и общих поствакцинальных проявлений (табл. 1).

Жалобы общего характера наблюдались у половины участников исследования, более трети вакцинированных отметили появление реакций в месте введения препарата.

Среди общих поствакцинальных симптомов преобладали слабость, недомогание, ломота в мышцах, у четверти участников наблюдалось повышение температуры тела до субфебрильного и фебрильного уровня. Реже возникали озноб и головная боль, ломота в суставах, потливость. Боли в горле и снижение аппетита, нарушения со стороны органов зрения, учащённое сердцебиение отмечены в единичных случаях.

Среди местных симптомов превалировала боль различной интенсивности в месте введения препарата. Такие симптомы, как сыпь, зуд, отёк, припухлость, покраснение, встречались крайне редко.

Следует отметить, что все вышеперечисленные симптомы носили непродолжительный характер

Таблица 1. Структура выявленных на всех этапах вакцинации поствакцинальных реакций
Table 1. Structure of post-vaccination reactions identified at all stages of vaccination

Общие признаки, n=40/General signs, n=40		
	Абс.число Abs. number	Уд.вес Spec. gravity, %
Слабость/Weakness	31	38,75
Недомогание/Malaise	23	28,75%
Ломота в мышцах/Muscle ache	22	27,5%
Повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр/ Increase in body temperature to subfebrile and febrile numbers	20	25%
Озноб/Chills	18	22,5%
Головная боль/Headache	11	13,75%
Ломота в суставах/Aches in the joints	8	10%
Потливость/Sweating	5	6,25%
Боли в горле/Sore throat	3	3,75%
Снижение аппетита/Decreased appetite	3	3,75%
Нарушения со стороны органов зрения/Visual disturbances	1	1,25%
Учащённое сердцебиение/Tachycardia	2	2,5%
Местные признаки, n=30/Local signs, n=30		
Боль в месте введения препарата/Pain at the injection site	30	37,5%
Сыпь/Rash	1	1,25%
Зуд/Itching	3	3,75%
Отёк/Edema	4	5,0
Припухлость/Swelling	3	3,75%
Покраснение/Redness	3	3,75%

(наблюдались в течение 1–2 суток после введения препарата). Временная потеря трудоспособности по поводу слабости и гипертермии (на 2 дня) возникла у двоих сотрудников (2,5%).

В образцах крови 100% участников, получивших хотя бы один компонент вакцины, через 6 недель после начала вакцинации определялись иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, коэффициент позитивности составлял от 1,14 до 14,6 (MD = 13,3; SD = 2,8). Два сотрудника, получивших только один компонент вакцины, также продемонстрировали позитивный ответ на вакцинацию: КП составил у них 1,5 и 9,84. Данные результаты сопоставимы с полученными при изучении эффективности вакцинации сотрудников медицинской организации (подтверждено формирование гуморального иммунитета у 99,4% лиц) Платоновой Т. А. и др. [6].

Через 6 месяцев после завершённой вакцинации проведена оценка уровня антител в условиях доступности тест-систем для количественного определения Jg G у 70 привитых сотрудников. Результаты отражены на рисунке 2.

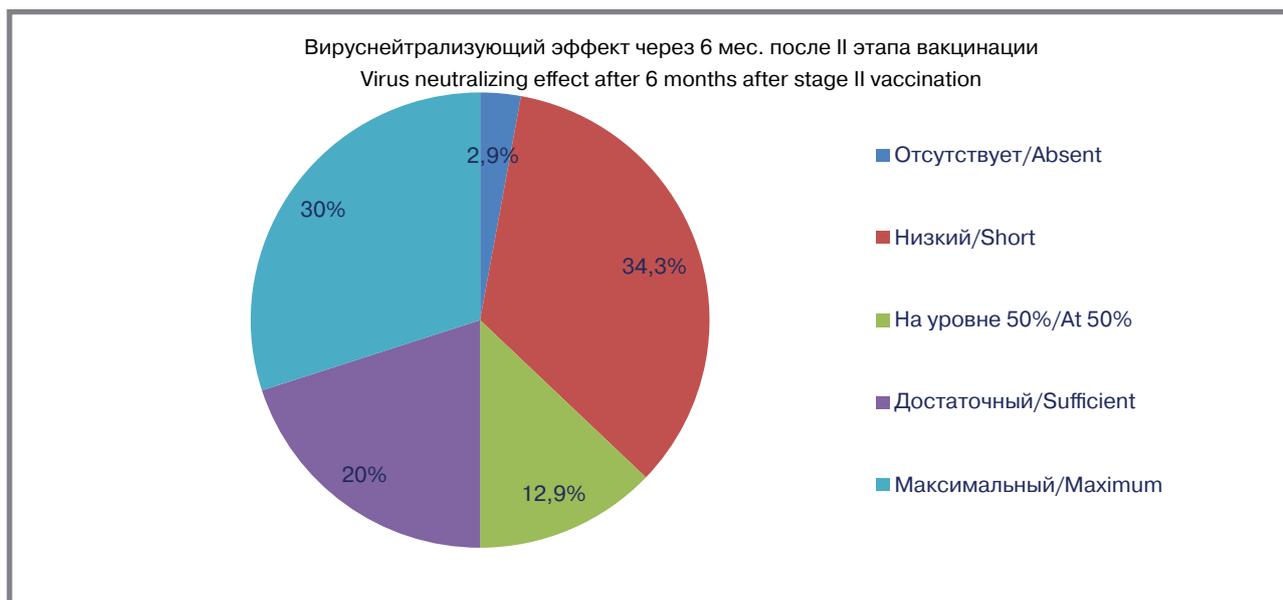
У 68 человек (97,1%) сохраняется иммунитет различной степени выраженности спустя 6 месяцев после завершённой вакцинации. Отличные

результаты (максимальный уровень антител G к SARS-CoV-2 и ярко выраженный вируснейтрализующий эффект, достаточный уровень защиты) получены у 50% привитых. У более трети вакцинированных сохранился низкий вируснейтрализующий эффект, ещё у 12,9% – средний (вируснейтрализующий эффект отмечен лишь у 50% привитых). Только у двоих сотрудников спустя 6 месяцев после завершённой вакцинации не обнаружены антитела в сыворотке крови (2,9%).

Таким образом, через полгода после завершённой вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» 26 сотрудников (у двоих отсутствуют антитела и у 24 – их низкий уровень) нуждаются в принятии решения о проведении вакцинации, ещё девяти сотрудникам, имеющим средний уровень защиты, необходим контроль уровня антител в динамике, у половины вакцинированных сохраняется достаточный уровень защиты от COVID-19.

Из общего числа прошедших полную вакцинацию заболело новой коронавирусной инфекцией всего 5 человек (7,35%), причём два сотрудника заболели через 3 месяца после завершения вакцинации (2,94%), ещё трое – через 6 месяцев после второго компонента вакцины (4,41%). Основными

Рисунок 2. Уровень антител Gk SARS-CoV-2 через 6 мес. после второго этапа завершённой вакцинации
Figure 2. SARS-CoV-2 Gk antibody level after 6 months. after the second stage of completed vaccination



симптомами заболевания были субфебрильная температура тела в течение нескольких дней, слабость, недомогание, кашель со скудной мокротой. Исследование назофарингеального мазка ПЦР-методом выявило наличие РНК возбудителя SARS-CoV-2, при этом показаний для проведения КТ лёгких не было. Трое из 78 прошедших полный курс вакцинации выбыли из наблюдения по причине увольнения более чем через 6 месяцев после второго этапа вакцинации (были учтены как не заболевшие) и не были включены в 4-й этап наблюдения.

Наблюдение за вакцинированными сотрудниками продолжается по настоящее время.

Заключение

Проведённое исследование показало высокую иммунологическую эффективность вакцины «Гам-Ковид-Вак» – у 92,6% вакцинированных одним либо двумя компонентами вакцины выявлялись антитела класса G к SARS-CoV-2.

Вакцинация не вызвала тяжёлых реакций в период наблюдения, среди побочных эффектов преобладали жалобы общего характера и локальные боли в месте введения препарата, которые носили кратковременный характер и не оказали существенного влияния на состояние здоровья и привычный ритм жизни участников. Все выявленные нежелательные эффекты вакцинации сопоставимы с результатами нерандомизированного исследования данной вакцины в России, проведённой Логуновым Д. Ю. и др. [7].

Устойчивость вакцинированных к новой коронавирусной инфекции снижалась со временем и составила 97,1% через три месяца после вакцинации и 95,6% – через 6 месяцев.

Заболевание COVID-19 у вакцинированных сотрудников (7,4% от числа привитых) имело среднюю степень тяжести, не привело к развитию пневмонии и дыхательной недостаточности, не потребовало госпитализации.

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19). Версия 13 (14.10.2021) Минздрава России. Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> [дата обращения 06.06.2022]
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021). Минздрава России, под ред. Е. Г. Камкина. Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf [дата обращения 06.06.2022]
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-Ковид-Вак. Доступно на: <https://xn--80aespebagmfb1c0a.xn--p1ai/info/ofdoc/who/> [дата обращения 06.06.2022]
4. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G, M к SARS-CoV-2, утв. 30.04.2020 АО «Вектор-Бест». Международный сертификат ISO 13485. Доступно на: <https://vector-best.ru/upload/iblock/0ab/0abf0e055e809018ba9129604839c771.pdf> [дата обращения 06.06.2022]
5. Кувшинова И.Н., Некрасов Б.Г., Левицкая Н.И. и др. Чувствительность и специфичность наборов реагентов АО «Вектор-Бест» для выявления иммуноглобулинов разных классов к SARS-CoV-2. Справочник заведующего КДЛ. 2020;10:27–32
6. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С. и др. К вопросу эффективности вакцинации сотрудников медицинских организаций против COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(1): 61–66. <http://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-61-66>
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021. Feb 20;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Epub 2021 Feb 2. Erratum in: Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):670. PMID: 33545094; PMCID: PMC7852454.

References

1. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (covid-19). Version 13 (10/14/2021) of the Russian Ministry of Health. (In Russ). Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> [date of the application 06.06.2022]*
2. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (covid-19). Version 13 (21.09.2021) of the Russian Ministry of Health, edited by E.G. Kamkin. (In Russ). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf [date of the application 06.06.2022]*
3. *Instructions for the medical use of the drug Gam-Kovid-Vak. (In Russ). Available at: <https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--p1ai/info/ofdoc/who/> [date of the application 06.06.2022]*
4. *Instructions for use of a set of reagents for enzyme immunoassay detection of class G, M immunoglobulins to SARS-CoV-2, approved. 04/30/2020 Vector-Best JSC. International certificate ISO 13485. (In Russ). Available at: <https://vector-best.ru/upload/iblock/0ab/0abf05e809018ba9129604839c771.pdf> [date of the application 06.06.2022]*
5. *Kuvshinova IN, Nekrasov BG, Levitskaya NI, et al. Sensitivity and specificity of reagent kits of Vector-Best JSC for the detection of immunoglobulins of different classes to SARS-CoV-2. Directory of the head of the CDL. 2020;10:27–32 (In Russ).*
6. *Platonova TA, Golubkova AA, Sklyar MS, et al. On the issue of the effectiveness of vaccination of employees of medical organizations against COVID-19. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022;21(1): 61–66 (In Russ). <http://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-61-66>*
7. *Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021. Feb 20;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Epub 2021 Feb 2. Erratum in: Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):670. PMID: 33545094; PMCID: PMC7852454*

Об авторах

- **Николай Станиславович Николаев** – д. м. н., профессор РАН, главный врач Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России, 428020, Россия, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15. +7 (835) 270-60-00, nikolaevns@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1560-470X. SPIN 8723-9840.
- **Валентина Валентиновна Назарова** – врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, 428020, Россия, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33. +7 (835) 270-60-70, доб. 3505, Nazira0313@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8872-4040.
- **Надежда Николаевна Пчелова** – врач клинической лабораторной диагностики Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России, 428020, Россия, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33. +7 (835) 270-60-70, доб. 3505, nadyapchelova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9507-9118.
- **Елена Васильевна Преображенская** – начальник научно-образовательного отдела Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России, 428020, Россия, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33. +7 (835) 270-60-70, доб. 2341, alenka_22@bk.ru. ORCID: 0000-0003-3556-145X. SPIN 1525-3912.
- **Татьяна Сергеевна Тарасова** – врач клинической лабораторной диагностики Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России, 428020, Россия, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33. +7 (835) 270-60-70, доб. 3506, nadyapchelova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0207-6581.
- **Наталья Юрьевна Добровольская** – заведующая клинико-диагностической лабораторией Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России, 428020, Россия, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33. +7 (835) 270-60-70, доб. 3501, medlab67@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8786-4316.

Поступила: 17.06.2022. Принята к печати: 06.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nikolay S. Nikolaev** – Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS, Chief Physician of the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty of the Ministry of Health of the Russian Federation, 33, F. Gladkova street, Cheboksary, 428020, Russia; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Medicine of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov», 15, Moskovskii, Cheboksary, 428015, Russia. +7 (835) 270-60-00, nikolaevns@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1560-470X. SPIN 8723-9840.
- **Valentina V. Nazarova** – clinical laboratory diagnostics doctor, Federal State Budgetary Institution «Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 33, F. Gladkova street, Cheboksary, 428020, Russia. +7 (835) 270-60-70, add. 3505, Nazira0313@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8872-4040.
- **Nadezhda N. Pchelova** – clinical laboratory diagnostics doctor of Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty of Ministry of Health of the Russian Federation, 33, F. Gladkova street, Cheboksary, 428020, Russia. +7 (835) 270-60-70, add. 3505, nadyapchelova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9507-9118.
- **Elena V. Preobrazhenskaya** – head of Scientific and Educational Department of Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty of Ministry of Health of the Russian Federation, 33, F. Gladkova street, Cheboksary, 428020, Russia. +7 (835) 270-60-70, add. 2341, alenka_22@bk.ru. ORCID: 0000-0003-3556-145X. SPIN 1525-3912.
- **Tat'yana S. Tarasova** – clinical laboratory diagnostics doctor of Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty of Ministry of Health of the Russian Federation, 33, F. Gladkova street, Cheboksary, 428020, Russia. +7 (835) 270-60-70, add. 3506, nadyapchelova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0207-6581.
- **Natal'ya Yu. Dobrovolskaya** – Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty of Ministry of Health of the Russian Federation, 33, F. Gladkova street, Cheboksary, 428020, Russia. +7 (835) 270-60-70, add. 3501, medlab67@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8786-4316.

Received: 17.06.2022. Accepted: 06.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-95-102>

Особенности эпидемического процесса сальмонеллёзной инфекции в период пандемии COVID-19

А. В. Любимова, Н. В. Сатосова, Р. В. Кицбашвили*

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

Резюме

Актуальность. В 2020 г. сложилась уникальная ситуация, вызванная началом пандемии COVID-19 и введением в связи с этим противоэпидемических мероприятий. На сегодняшний день не изучен вопрос каким образом эти мероприятия могли повлиять на распространение возбудителей других инфекционных заболеваний, в том числе сальмонеллёза. **Цель.** Оценить влияние противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19 на эпидемический процесс сальмонеллёзной инфекции в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** Для оценки интенсивности, динамики и структуры эпидемического процесса сальмонеллёзной инфекции использована база данных регистрации случаев инфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге, отчётная форма № 2 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2018–2020 гг. и данные Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2018 году», «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2019 году» и «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2020 году». Обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft®, США), Statistica для Windows (StatSoft®, США) с определением уровня значимости (p), расчёт доверительных интервалов (95% ДИ) проводился в приложении EpiTools. **Результаты.** Заболеваемость сальмонеллёзом в 2020 г. была достоверно ниже, чем в предыдущие 2 года, 28,86 на 100 тыс. населения (95% ДИ 27,45–30,34), а в 2019 г. и 2018 г. – 49,8 (95% ДИ 47,9–51,7) и 39,21 (95% ДИ 37,6–40,9) соответственно. При анализе заболеваемости сальмонеллёзом с 1995 г. по 2020 г., было выявлено, что в 2020 г. показатель заболеваемости был самым низким за последние 25 лет и ниже на 22% среднего многолетнего показателя (СМП, 37 на 100 тыс. населения) по Санкт-Петербургу. Сокращение заболеваемости сальмонеллёзом регистрировалось в 2020 г. и в Российской Федерации в целом: по сравнению с 2019 г. она уменьшилась в 1,6 раза и составила 14,71 на 100 тыс. населения (СМП – 29,1). В 2020 г. наблюдалось изменение во внутригодичной заболеваемости сальмонеллёзом: при сохранении её пика в осенний период (сентябрь–октябрь), в 2020 г. отсутствовал характерный подъём в весенний период, наблюдавшийся в 2018 и 2019 гг., что может быть объяснено весенним локдауном ($p = 0,03$). Снижение заболеваемости сальмонеллёзом произошло за счёт достоверного снижения её среди взрослых, тогда как в других возрастных группах этого не отмечалось. В 2018–2020 гг. случаи сальмонеллёза у населения были обусловлены 61 серотипом сальмонелл: в 2018 г. – 33 серотипами, в 2019 г. – 32, а в 2020 г. – 39 серотипами. В период пандемии произошло снижение заболеваемости сальмонеллёзом за счёт сокращения заболеваемости, обусловленной *S. Enteritidis*, которая в 2020 г. составила 19,91 на 100 тыс. населения (95% ДИ 18,73–21,14), тогда как в 2019 г. – 39,01 (95% ДИ 37,4–40,7) и в 2018 г. – 31,24 (95% ДИ 29,8–32,8) на 100 тыс. населения. Заболеваемость, обусловленная другими серотипами сальмонелл, не изменилась. Значимых различий в заболеваемости сальмонеллёзом по полу и возрасту выявлено не было. **Заключение.** Противоэпидемические мероприятия, введённые в период пандемии в 2020 г., привели к снижению заболеваемости сальмонеллёзом в Санкт-Петербурге за счёт снижения заболеваемости сальмонеллёзом, вызванным *S. Enteritidis* среди взрослых.

Ключевые слова: заболеваемость, сальмонеллёз, сальмонеллёзная инфекция, резистентность, *Salmonella*

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Любимова А. В., Сатосова Н. В., Кицбашвили Р. В. Особенности эпидемического процесса сальмонеллёзной инфекции в период пандемии COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):95-102 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-95-102>

Salmonellosis in the COVID-19 Pandemic Era

AV Lubimova, NV Satosova, RV Kitsbabashvili**

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

* Для переписки: Кицбашвили Рамаз Важаевич, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 195067, Санкт-Петербург, Екатеринбургский проспект 2, строение 1. +7 (911) 810-19-45, r.kitsbabashvili@gmail.com. ©Любимова А. В. и др.

** For correspondence: Kitsbabashvili Ramaz V., Postgraduate Chair of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. +7 (911) 810-19-45, r.kitsbabashvili@gmail.com. ©Lubimova AV, et al.

Abstract

Relevance. In 2020, there was a unique situation caused by the COVID-19 pandemic and the anti-epidemic measures introduced in this regard. To date, the question of how these methods affect the spread of other infectious diseases, including salmonellosis, has not been studied. **Target.** To assess the impact of anti-epidemic measures during the COVID-19 pandemic on the epidemic process of salmonella infection in St. Petersburg. **Materials and methods.** Reporting form No. 2 of Rospotrebnadzor «Information on infectious and parasitic diseases» for 2018–2020 and data from the State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in St. Petersburg in 2019», «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in St. Petersburg in 2020». Data processing was carried out using Microsoft Excel (Microsoft®, USA), Statistica for Windows (StatSoft®, USA) with the determination of the level of significance (p), the calculation of confidence intervals (95% CI) was carried out in the EpiTools application. **Results.** The incidence of salmonellosis in 2020 was significantly lower than in the previous 2 years 28.86 (95% CI 27.45–30.34) per 100 ths population, and in 2019 and 2018 – 49.8 (95% CI 47.9–51.7) and 39.21 (95% CI 37.6–40.9) per 100 ths of the population respectively. When analyzing the incidence of salmonellosis in 1995 to 2020, it was revealed that in 2020 the incidence rate was the lowest over the past 25 years and below the multi-year average (37 per 100 ths population) in St. Petersburg by 22%. A decrease in the incidence of salmonellosis was observed in 2020 and in the Russian Federation as a whole compared to 2019, the indicator increased 1.6 times and amounted to 14.71 per 100 ths population (multi-year average – 29.1). In 2020, there was a change in the intra-annual incidence of salmonellosis. While the peak incidence of salmonellosis persisted in the autumn period (September–October), in 2020 there was no characteristic rise in the spring period, as was observed in 2018 and 2019, which may be due to the spring lockdown ($p = 0.03$). The decrease in the incidence of salmonellosis was due to a significant decrease in the incidence among adults, while this was not observed in other age groups. In 2018–2020, diseases in the population were caused by 61 serotypes of Salmonella: in 2018 – 33, in 2019 – 32, and in 2020 – 39 serotypes. During the pandemic, the decrease in the incidence of salmonellosis was due to the decrease in the incidence caused by *S. Enteritidis*, which in 2020 amounted to 19.91 (95% CI 18.73–21.14) per 100 thousand population, while in 2019 – 39, 01 (95% CI 37.4–40.7) and in 2018 – 31.24 (95% CI 29.8–32.8) per 100 ths population. At the same time, the decrease in the incidence rate was a decrease in the incidence rate among adults, while in other age groups no changes in the incidence rate were observed. The incidence due to other salmonella serotypes did not change. There were no significant differences in the incidence of salmonellosis by sex and age. **Conclusion.** The measures introduced during the pandemic in 2020 led to a decrease in the incidence of salmonellosis in St. Petersburg by reducing the incidence of salmonellosis caused by *S. Enteritidis* among adults.

Keywords: morbidity, salmonellosis, salmonella infection, resistance, Salmonella

No conflict of interest to declare.

For citation: Lubimova AV, Satosova NV, Kitsbabashvili RV. Salmonellosis in the COVID-19 pandemic era. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):95-102 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-95-102>

Введение

Сальмонеллёзы входят в число нозологий с значимым экономическим ущербом. В Санкт-Петербурге на протяжении последних десяти лет (41,2 на 100 тыс. населения) заболеваемость сальмонеллёзом остаётся выше среднесноголетнего показателя заболеваемости по Российской Федерации (30,47 на 100 тыс. населения) [1]. В этиологической структуре сохраняется выраженное доминирование серовара *S. Enteritidis* [1–3]. Референс-центром по мониторингу за сальмонеллёзом ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в 2019 г. было проведено исследование инфицированности сальмонеллами пищевых продуктов и объектов окружающей среды, чаще всего сальмонеллы выявлялись в мясе птицы и других мясопродуктах [1]. В окружающей среде наиболее контаминированными являются вода открытых водоемов, сточные воды и корма для животных. Стоит отметить, что серотиповой пейзаж штаммов, выделенных от пациентов, пищевых продуктов и объектов окружающей среды, был схож. По-прежнему основным фактором передачи остается употребление в пищу продукции птицеводства, а доминирующая роль в формировании

очагов сальмонеллёза принадлежит предприятиям общественного питания, в том числе в детских дошкольных и среднеобразовательных учреждениях. В 2020 г. сложилась уникальная ситуация, вызванная началом пандемии COVID-19 и введением в связи с этим противоэпидемических мероприятий, включающих, в частности, активную агитацию соблюдения правил личной гигиены, обработку дезинфицирующими средствами рук и социальное дистанцирование. Кроме этого, в Санкт-Петербурге с весны по осень 2020 г. на удалённое обучение были переведены учреждения среднего и высшего образования, распущены детские организованные коллективы, а амбулаторная помощь оказывалась в случае неотложного состояния. Предприятия общественного питания длительное время работали только «на вынос». На сегодняшний день не изучен вопрос каким образом эти мероприятия могли повлиять на распространение других инфекционных заболеваний, в том числе сальмонеллёза.

Цель исследования – оценить влияние противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19 на эпидемический процесс сальмонеллёзной инфекции в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Для оценки интенсивности, динамики и структуры эпидемического процесса сальмонеллёзной инфекции использована база данных регистрации случаев инфекционных заболеваний в городе Санкт-Петербурге, отчётная форма № 2 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в 2018–2020 гг. и данные Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2018 году», «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2019 году», «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2020 году». Обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft®, США), Statistica для Windows (StatSoft®, США) с определением уровня значимости (p), расчёт доверительных интервалов (95% ДИ) проводился в приложении EpiTools.

Результаты и обсуждение

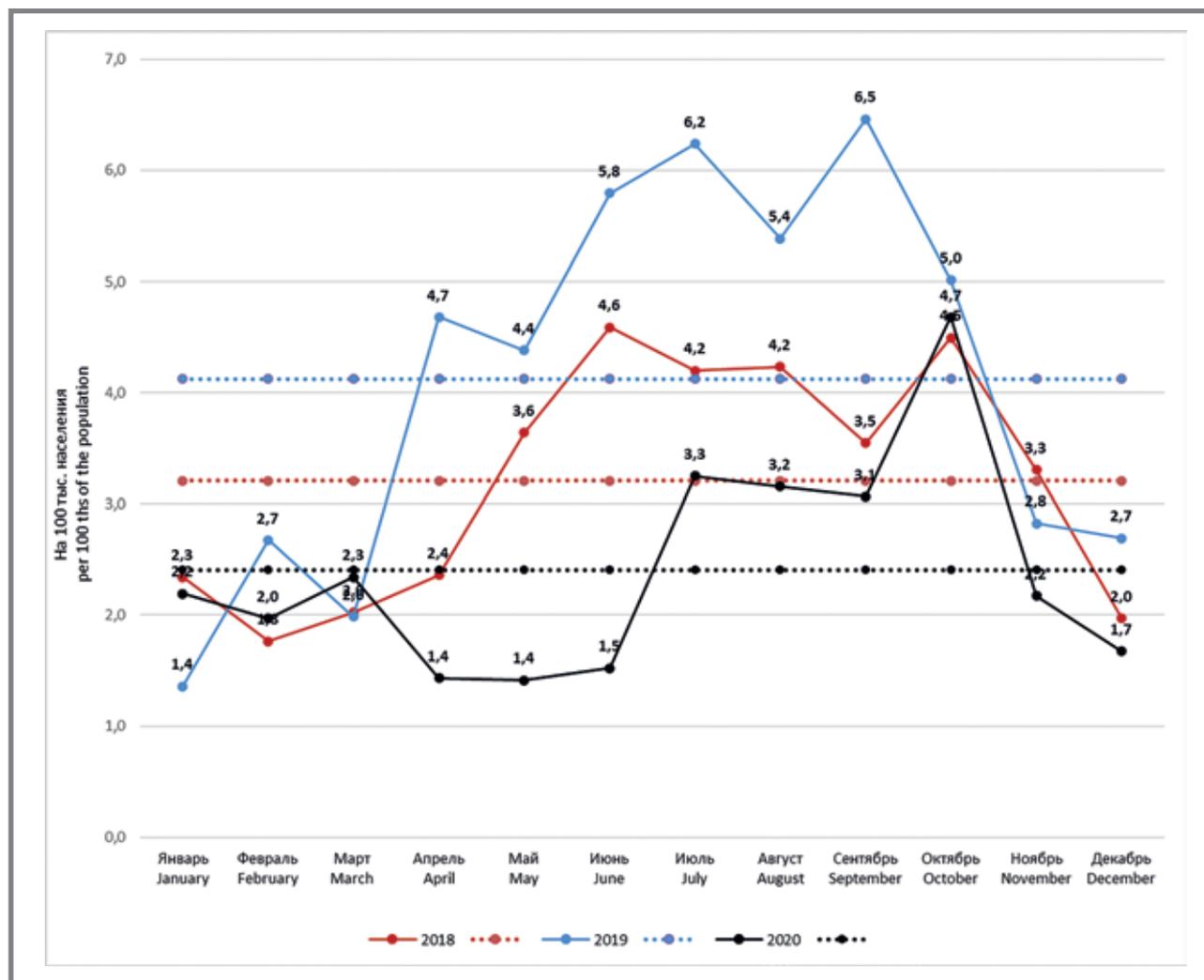
В 2020 г. было зарегистрировано 1554 случая сальмонеллёзной инфекции, что меньше, чем

в 2019 и 2018 гг. (соответственно 2665 и 2071 случаев), показатель заболеваемости сальмонеллёзом в 2020 г. составил 28,86 на 100 тыс. населения (95% ДИ 27,45–30,34), в 2019 г. и 2018 г. – 49,8 (95% ДИ 47,9–51,7) и 39,21 (95% ДИ 37,6–40,9) соответственно. При анализе заболеваемости сальмонеллёзами с 1995 г. по 2020 г., было выявлено, что в 2020 г. она была самой низкой за последние 25 лет и ниже на 22% среднемноголетней (37 на 100 тыс. населения) по Санкт-Петербургу. Сокращение в 1,6 раза заболеваемости отмечено в 2020 г. и в Российской Федерации в целом по сравнению с 2019 г. (показатель заболеваемости – 14,71 на 100 тыс. населения, средний многолетний показатель – 29,1) [4].

Аналогичная ситуация снижения заболеваемости наблюдалась в Польше [5], отмечено снижение заболеваемости в Бельгии [6], в США заболеваемость сальмонеллёзом снизилась на 26% по сравнению со средним показателем в 2017–2019 годах [7].

По данным формы №23-09 отраслевого статистического наблюдения, в 2020 г. зарегистрирован только 1 очаг с групповой заболеваемостью

Рисунок 1. Помесячная динамика заболеваемости сальмонеллёзом в Санкт-Петербурге в 2018–2020 гг.
Figure 1. Epidemic curves of salmonellosis by month in St. Petersburg during 2018–2020



с 25 пострадавшими [1], тогда как в 2019 г. – 9 очагов с 224 пострадавшими [2] и в 2018 г. – 8 очагов с 173 пострадавшими [3]. В Российской Федерации также отмечена тенденция к снижению вспышечной заболеваемости. В 2020 г. было зарегистрировано 20 (в 2019 г. – 70) очагов групповой заболеваемости сальмонеллёзом с общим количеством пострадавших 422 (в 2019 г. – 1829) человека [5]. Несмотря на то, что вспышечная заболеваемость вносит незначительный вклад в общую заболеваемость сальмонеллёзами, необходимо отметить значительное

снижение вспышечной заболеваемости в период пандемии.

В 2020 г. наблюдалось изменение во внутригодовой заболеваемости сальмонеллёзами. При сохранении пика заболеваемости в осенний период (сентябрь–октябрь), в 2020 г. отсутствовал характерный подъём в весенний период, как это имело место в 2018 и 2019 гг., что может быть связано с весенним локдауном ($p = 0,03$). Несмотря на отмену локдауна, в летний период заболеваемость сальмонеллёзом была ниже, чем в предыдущие годы ($p = 0,03$), что может быть

Рисунок 2. Заболеваемость сальмонеллёзом в различных возрастных группах в Санкт-Петербурге в 2018–2020 гг.
Figure 2. The incidence of salmonellosis by age groups in St. Petersburg during 2018–2020

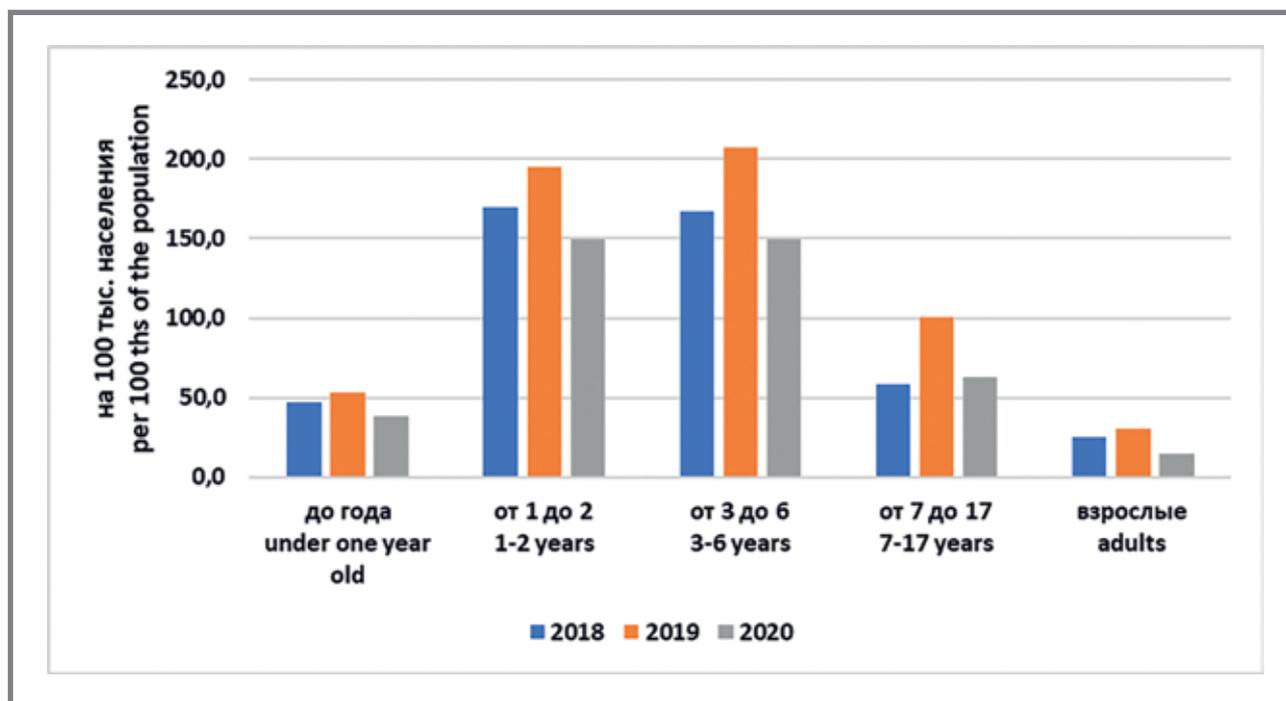


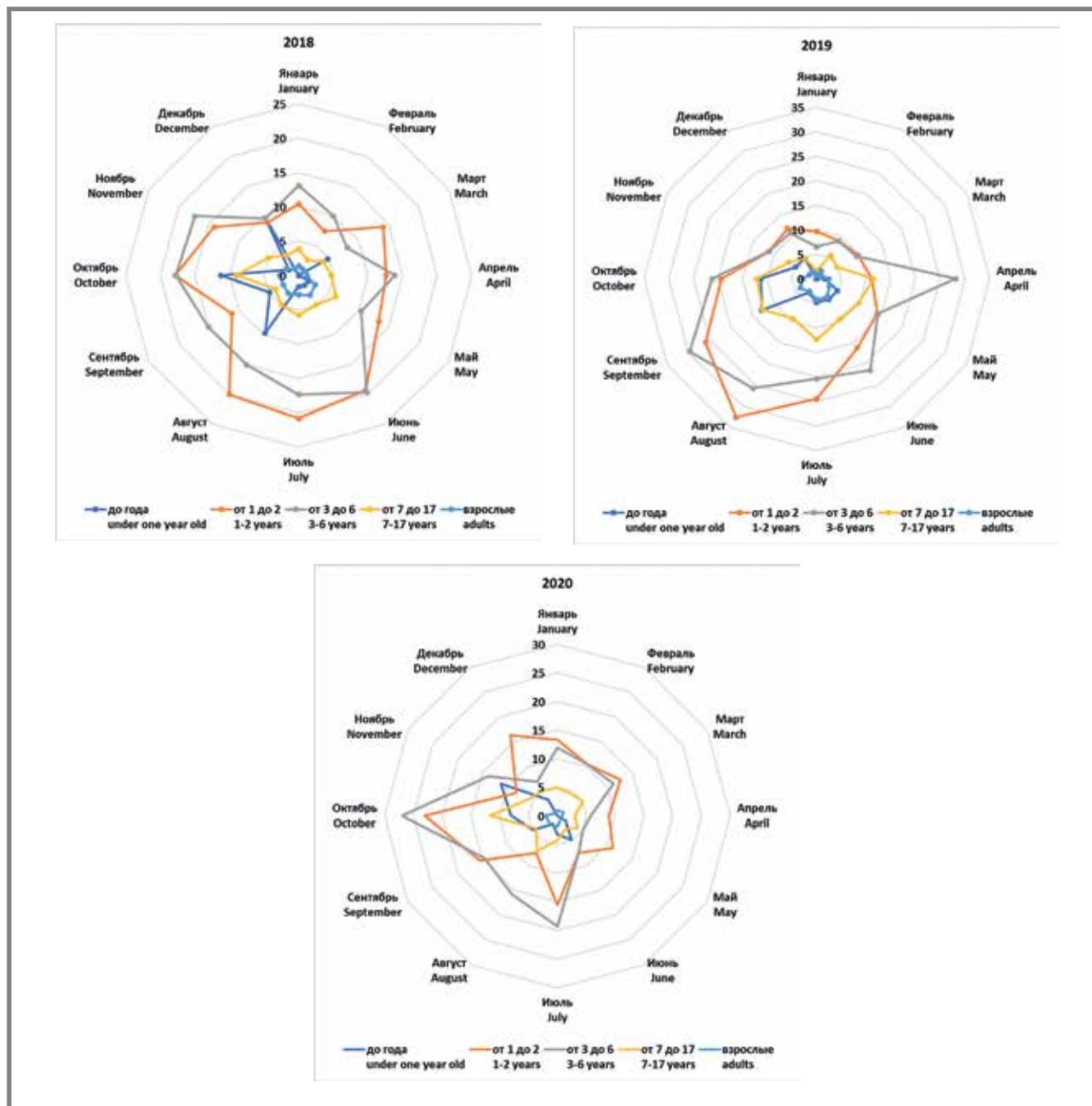
Таблица 1. Заболеваемость сальмонеллёзом в различных возрастных группах в Санкт-Петербурге в 2018–2020 гг.

Table 1. The incidence of salmonellosis in different age groups in St. Petersburg in 2018–2020

Возрастная группа Age groups	2018			2019			2020		
	Абс.ч Abs. n	КИ* на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI	Абс.ч Abs. n	КИ* на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI	Абс.ч Abs. n	КИ* на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI
Дети до 1 года Under one year old	29	40,66	28,3-58,4	33	50,82	36,2-71,4	24	38,66	24,78-57,53
от 1 до 2 лет 1–2 years	229	169,99	149,4-193,5	263	188,07	166,7-212,2	202	149,96	129,99-172,14
от 3 до 6 лет 3–6 years	434	192,40	175,1-211,3	539	217,51	199,9-236,6	387	149,16	134,67-164,79
от 7 до 17 лет 7–17 years	273	63,23	56,2-71,2	472	105,73	96,6-115,7	292	62,41	55,46-70,0
Взрослые Adults	1106	25,03	23,6-26,6	1357	30,47	28,9-32,1	649	14,5	13,45-15,72

Примечание: *КИ на 100 тыс. – кумулятивная инцидентность.
 Note: *CI per 100 ths. – cumulative incidence

Рисунок 3. Помесячная динамика заболеваемости сальмонеллёзом в Санкт-Петербурге в 2018–2020 гг. по возрастным группам
Figure 3. Epidemic curves of salmonellosis by month and age groups in St. Petersburg during 2018–2020



отчасти связано с введёнными противоэпидемическими мероприятиями и со снижением обращаемости в первичное звено медико-санитарной помощи (рис. 1). Постановлением Правительства города Санкт-Петербурга № 121 и Главного государственного санитарного врача по городу Санкт-Петербургу с апреля по июнь были приостановлены: работа предприятий общественного питания, плановая амбулаторная помощь, плановая госпитализация, а также работа дошкольных и образовательных учреждений, перевод сотрудников организаций на удалённую работу.

В период пандемии заболеваемость сальмонеллёзом снизилась во всех возрастных группах,

но не повлияла на её возрастное распределение. Группой риска по заболеваемости сальмонеллёзом остаются дети в возрасте от 1 до 6 лет (рис. 2).

Снижение заболеваемости сальмонеллёзом произошло за счёт значимого снижения заболеваемости среди взрослых, тогда как в других возрастных группах этого не наблюдалось (табл. 1).

При анализе месячной динамики заболеваемости в различных возрастных группах в 2018–2020 гг. выявлено, что летне-осенняя сезонность инфекции поддерживалась за счёт возрастной группы от 1 года до 6 лет, однако пик заболеваемости в различные годы приходится на разные месяцы. В отличие от 2018–2019 гг., в 2020 г. пик заболеваемости в возрастной группе

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

от 1 года до 6 лет наблюдался в октябре. Обращает на себя внимание отсутствие случаев заболеваний у детей до года в январе–феврале во все годы. Заболеваемость взрослого населения сохраняется на одном уровне без характерных сезонных подъёмов (рис. 3).

Не выявлено различий заболеваемости среди организованных и неорганизованных детей как в период до пандемии, так и во время пандемии (рис. 4).

При анализе распределения заболевших по полу значимых различий выявлено не было ($p = 0,4$), хотя за анализируемый период лица мужского пола болели несколько чаще (рис. 5).

В 2018–2020 гг. сальмонеллёз у населения обуславливался 61 серотипом сальмонелл: в 2018 г. – 33, в 2019 г. – 32, а в 2020 г. – 39 серотипами. На протяжении трёх лет ведущим

сероваром является *S. Enteritidis*, вызывая 90% заболеваний сальмонеллёзом в 2018 г., 91% и 85% в 2019 г. и 2020 г. соответственно. На долю второго по значимости серовара – *S. Typhimurium* 4% заболеваний в 2018 г. и 2019 г. и 6% в 2020 г. В период пандемии за счет сокращения случаев сальмонеллёза, вызванного *S. Enteritidis*, произошло снижение заболеваемости, которая в 2020 г. составила 19,91 на 100 тыс. населения (95% ДИ 18,73–21,14), тогда как в 2019 г. – 39,01 (95% ДИ 37,4–40,7) и в 2018 г. – 31,24 (95% ДИ 29,8–32,8). При этом снижение заболеваемости было среди взрослых, в других возрастных группах изменений в заболеваемости не наблюдалось (табл. 2). Учитывая, что учёт и регистрация инфекционных и паразитарных заболеваний в Санкт-Петербурге ведётся на основании выявления случая заболевания медицинской организацией, и снижение

Рисунок 4. Заболеваемость сальмонеллёзом среди организованных и неорганизованных детей в Санкт-Петербурге в 2018–2020 гг.

Figure 4. The incidence of salmonellosis by organized and unorganized children in St. Petersburg during 2018–2020

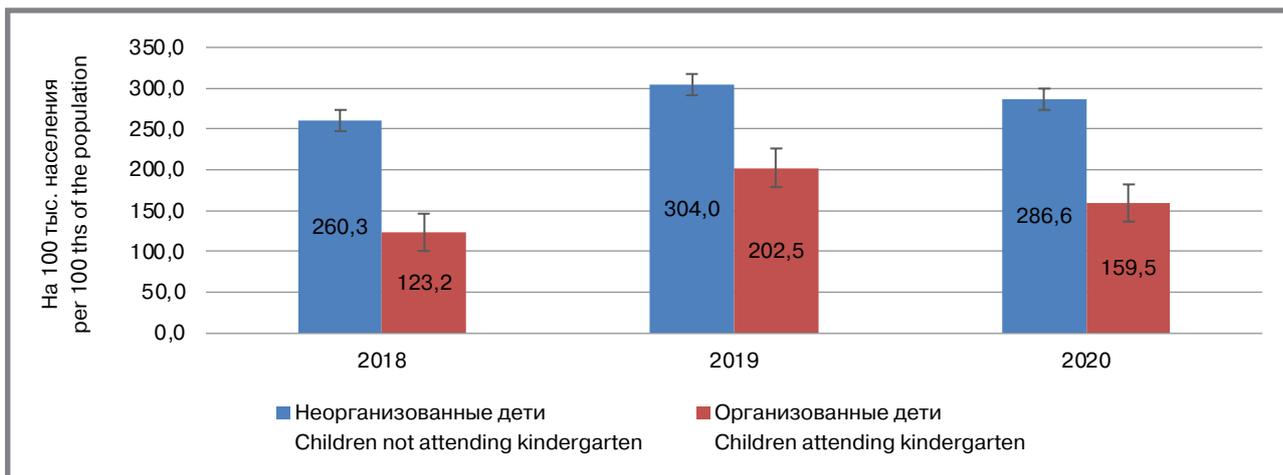
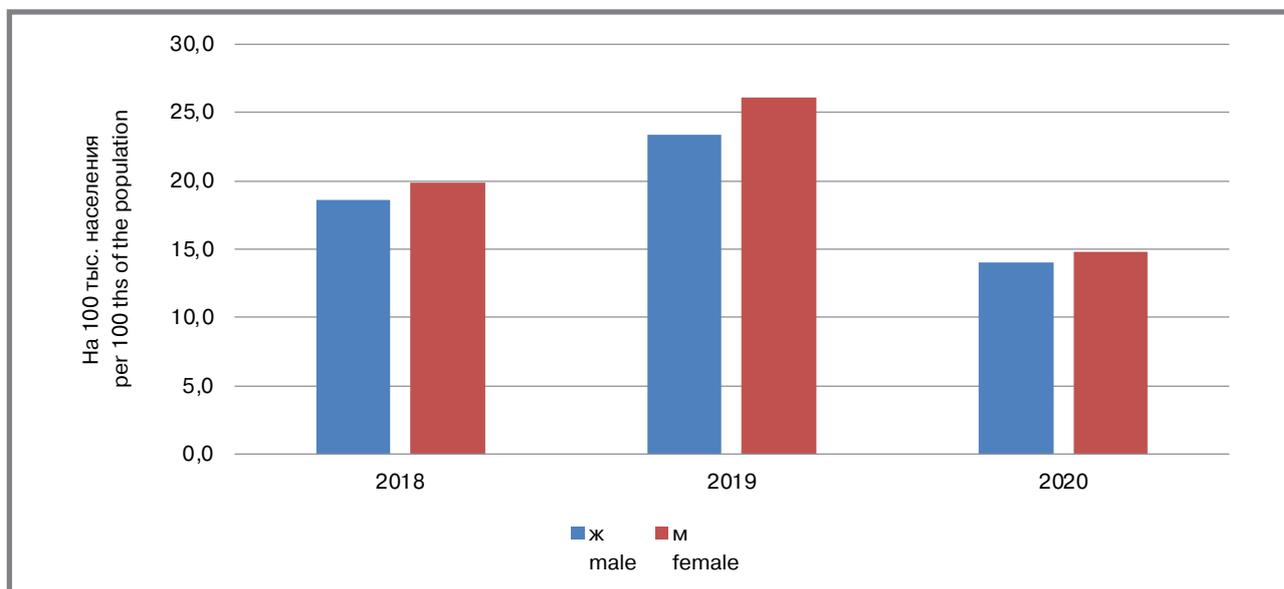


Рисунок 5. Заболеваемость сальмонеллёзом лиц женского и мужского пола в Санкт-Петербурге в 2018–2020 гг.

Figure 5. The incidence of salmonellosis by sex in St. Petersburg during 2018–2020



заболеваемости в 2020 г. обусловлено сокращением заболеваемости, вызванной *S. Enteritidis*. Взрослого населения, нельзя исключать вероятности влияния на эпидемический процесс противоэпидемических мероприятий по нераспространению COVID-19, а именно, приостановки плановой амбулаторной помощи, плановой госпитализации и перевода сотрудников на удалённую работу. Взрослое население обращалось реже за медицинской помощью, чем детское и до пандемии COVID-19, а в сложившихся условиях (риск инфицирования COVID-19 при посещении медицинской организации, удалённая работа и, как следствие, отсутствие необходимости в листе временной нетрудоспособности) обращалось за медицинской в 2020 г. помощью ещё реже. Следовательно, можно предположить, что

пандемия COVID-19 является конфаундером в случае изучения эпидемического процесса сальмонеллёзной инфекции.

Заболеваемость, обусловленная другими серотипами сальмонелл, не изменилась и составила 8,95 (95% ДИ 8,17–9,79) на 100 тыс. населения в 2020 г., в 2019 г. – 10,78 (95% ДИ 9,9–11,7) и в 2018 г. – 7,97 (95% ДИ 7,2–8,8). Не наблюдалось различий и в различных возрастных группах (табл. 3).

Заключение

Мероприятия, введённые в период пандемии в 2020 г., привели к сокращению заболеваемости сальмонеллёзом в Санкт-Петербурге за счёт снижения роли *S. Enteritidis* в возникновении инфекции среди взрослых.

Таблица 2. Заболеваемость сальмонеллёзом, вызванная *S. Enteritidis*, в различных возрастных группах в Санкт-Петербурге в 2018–2020 гг.

Table 2. The incidence of salmonellosis caused by *S. Enteritidis* in different age groups in St. Petersburg in 2018–2020

Возрастная группа Age groups	2018			2019			2020		
	Абс.ч Abs. n	КИ на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI	Абс.ч Abs. n	КИ на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI	Абс.ч Abs. n	КИ на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI
Дети до 1 года Under one year old	16	22,43	13,8-36,4	16	24,64	15,2-40,0	8	12,89	6,5-25,4
от 1 до 2 лет 1–2 years	140	103,93	88,1- 122,6	148	105,83	90,1- 124,3	124	92,05	77,2- 109,7
от 3 до 6 лет 3–6 years	343	152,05	136,8- 169,0	412	166,26	151,0- 183,1	286	110,23	98,2- 123,8
от 7 до 17 лет 7–17 years	203	47,01	41,0-53,9	360	80,64	72,7-89,4	220	47,03	41,2-53,7
Взрослые Adults	948	21,46	20,1-22,9	1152	25,87	24,2-27,4	434	9,73	8,9-10,7

Таблица 3. Заболеваемость сальмонеллёзом, вызванная другими серотипами сальмонелл, в различных возрастных группах в Санкт-Петербурге в 2018–2020 гг.

Table 3. The incidence of salmonellosis caused by other salmonella serotypes in different age groups in St. Petersburg in 2018–2020

Возрастная группа Age groups	2018			2019			2020		
	Абс.ч Abs. n	КИ на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI	Абс.ч Abs. n	КИ на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI	Абс.ч Abs. n	КИ на 100 тыс. CI per 100 ths.	95% ДИ 95% CI
Дети до 1 года Under one year old	13	18,23	10,7-31,2	17	26,18	16,3-41,9	16	25,77	15,9-41,9
от 1 до 2 лет 1–2 years	89	66,07	53,7-81,3	115	82,95	68,5-98,7	78	57,90	46,4-72,3
от 3 до 6 лет 3–6 years	91	40,34	32,9-49,5	127	51,25	43,1-61,0	101	38,93	32,0-47,3
от 7 до 17 лет 7–17 years	70	16,21	12,8-20,5	112	25,09	20,9-30,2	72	15,39	12,2-19,4
Взрослые Adults	158	3,58	3,1-4,2	205	4,60	4,0-5,3	215	4,82	4,2-5,5

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». Доступно на: <https://www.rospotrebnadzor.ru>
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2019 году». Доступно на: <https://www.rospotrebnadzor.ru>
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». Доступно на: <https://www.rospotrebnadzor.ru>
4. Информационная бюллетень референс-центра по мониторингу за сальмонеллезами №32, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Москва 2020 г.
5. <https://www.statista.com/statistics/1119295/number-of-salmonellosis-cases-in-poland>
6. Van Goethem N, Van Den Bossche A, Ceysens PJ, Lajot A, Coucke W, et al. (2021) Coverage of the national surveillance system for human Salmonella infections, Belgium, 2016-2020. PLOS ONE 16(8): e0256820. <https://www.foodsafetynews.com/2021/09/foodborne-illnesses-decreased-in-2020-could-be-result-of-pandemic-factors>
7. Davis BP, Amin J, Franklin N, Beggs PJ. Salmonellosis in Australia in 2020: possible impacts of COVID-19 related public health measures. Commun Dis Intell (2018). 2022 Jan 27;46.

References

1. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020»
2. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in St. Petersburg in 2019»
3. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018»
4. <https://www.statista.com/statistics/1119295/number-of-salmonellosis-cases-in-poland>
5. Van Goethem N, Van Den Bossche A, Ceysens PJ, Lajot A, Coucke W, et al. (2021) Coverage of the national surveillance system for human Salmonella infections, Belgium, 2016-2020. PLOS ONE 16(8): e0256820.
6. <https://www.foodsafetynews.com/2021/09/foodborne-illnesses-decreased-in-2020-could-be-result-of-pandemic-factors>
7. Davis BP, Amin J, Franklin N, Beggs PJ. Salmonellosis in Australia in 2020: possible impacts of COVID-19 related public health measures. Commun Dis Intell (2018). 2022 Jan 27;46.

Об авторах

- **Анна Викторовна Любимова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. +7 (906) 244-83-22, lubimova@gmail.com.
- **Надежда Викторовна Сатосова** – к. м. н., асс. кафедры эпидемиологии, дезинфектологии и паразитологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; врач-эпидемиолог Медицинского Центра «XXI век». +7 (921) 336-86-12, SatosovaNV@mc21.ru.
- **Рамаз Важаевич Кицбашвили** – аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. +7 (911) 810-19-45, r.kitsbabashvili@gmail.com.

Поступила: 22.03.2021. Принята к печати: 11.04.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anna V. Lubimova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. +7 (906) 244-83-22, lubimova@gmail.com.
- **Nadezhda V. Satosova** – Cand. Sci. (Med.), assistant Chair of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; epidemiologist, medical center «XIX century». +7 (921) 336-86-12, SatosovaNV@mc21.ru.
- **Ramaz V. Kitsbabashvili** – Postgraduate Chair of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. +7 (911) 810-19-45, r.kitsbabashvili@gmail.com.

Received: 22.03.2021 Accepted: 11.04.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Большой рывок

Всемирная неделя иммунизации, 24–30 апреля 2023 г.

Отмечаемая в последнюю неделю апреля Всемирная неделя иммунизации призвана продемонстрировать коллективные действия, которые необходимы для защиты людей от болезней, предупреждаемых с помощью вакцин.

В рамках кампании «Большой рывок» ВОЗ совместно с партнерами содействует странам в восстановлении надлежащих темпов иммунизации, с тем чтобы увеличить численность людей, защищенных от таких болезней.

Нам необходимо принять срочные меры по проведению наверстывающей иммунизации среди детей, пропустивших профилактические прививки во время пандемии COVID-19, восстановлению охвата базовой иммунизацией хотя бы до уровня 2019 г. и укреплению систем первичной медико-санитарной помощи для выполнения практических задач в области иммунизации.

Конечная цель Всемирной недели иммунизации заключается в том, чтобы больше детей, взрослых и различных групп населения были защищены от вакциноконтролируемых заболеваний и могли жить более благополучной и здоровой жизнью.

Европейский регион ВОЗ отмечает Европейскую неделю иммунизации (ЕНИ), чтобы повысить осведомленность о важности иммунизации для профилактики заболеваний и защиты жизни. В этом году кампания будет направлена на повышение уровня использования вакцин в контексте Европейской повестки дня по иммунизации 2030 и глобального снижения уровня вакцинации в связи с пандемией COVID-19.

Источник: <https://www.who.int/ru/campaigns/world-immunization-week/2023> <https://www.who.int/europe/news-room/events/item/2023/04/23/default-calendar/european-immunization-week-2023>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-103-106>

Анализ эффективности компромиссного подхода к решению проблемы отказа от противогриппозной вакцинации

И. Д. Колесин*, Е. М. Житкова

ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Недостаточная эффективность используемых нынче способов привлечения населения к вакцинопрофилактике приводит к необходимости разработки новых средств решения проблемы отказа от вакцинации. **Цель.** Показать эффект применения теории компромиссных решений для разрешения проблемы отказа от противогриппозной вакцинации. **Материалы и методы.** Использовались данные о числе привитых и заболеваемости среди привитых и непривитых. Выделены три группы риска: медицинские работники, работники сферы обслуживания и лица старше 60 лет. Метод исследования основан на подборе критериев, отражающих интересы администрации и населения при определённых проблемах между ними, с последующим отысканием компромиссного решения, и оценкой его с помощью показателя напряжённости отношений. **Результаты.** По итогам анализа заболеваемости среди привитых и непривитых показано существование оптимального процента привитых среди взрослого населения и среди каждой из трёх групп риска на примере группы «лица старше 60 лет» продемонстрирована возможность снижения напряжённости в случае применения не только вакцинации, но и комплексной профилактики гриппа. **Заключение.** Показана эффективность применения теории компромиссных решений к оценке напряжённости отношений между рекомендациями Роспотребнадзора и реализацией их населением в части вакцинации; продемонстрирована возможность снижения напряжённости путём перехода к комплексной профилактике гриппа.

Ключевые слова: напряжённость отношений, вакцинопрофилактика, неспецифическая профилактика, критерии согласия, оптимальный уровень охвата вакцинацией
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Колесин И. Д., Житкова Е. М. Анализ эффективности компромиссного подхода к решению проблемы отказа от противогриппозной вакцинации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):103-106. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-103-106>

Effectiveness Analysis of a Compromise Approach to Solving the Problem of Refusal of Influenza Vaccination

ID Kolesin**, EM Zhitkova

St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. The ineffectiveness of current methods of engaging the population in vaccine prophylaxis leads to the need to develop new means of solving the problem of vaccination abandonment. **Aims** is to show the effect of applying the theory of compromise solutions to the analysis of the problem of refusal of influenza vaccination. **Materials and methods.** Data on number of vaccinated and morbidity among vaccinated and unvaccinated; the research method is based on the compilation of criteria reflecting the interests of the administration and the population, followed by finding a compromise solution and evaluating it using an indicator of tensions. **Results.** Based on data on morbidity among vaccinated and unvaccinated, the existence of an optimal percentage of vaccinated for the adult population and for each of the three risk groups is shown: medical staff, service employees and persons over 60 years of age; on the example of the group «persons over 60 years of age», the possibility of reducing tension in the case of replacing a single vaccination with a complex one is shown. **Conclusion.** The effectiveness of the application of the theory of compromise solutions to the assessment of tensions between the sanitary and epidemiological inspection service and the population in terms of vaccination is presented; the possibility of reducing tension by switching to complex immunoprophylaxis is presented.

Keywords: tensions, tension reduction, consent criteria, optimal vaccination rate
No conflict of interest to declare.

For citation: Kolesin ID, Zhitkova EM. Effectiveness analysis of a Compromise Approach to Solving the Problem of Refusal of Influenza Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):103-106 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-103-106>

* Для переписки: Колесин Игорь Дмитриевич, д. ф.-м. н., профессор кафедры управления медико-биологическими системами факультета ПМ-ПУ СПбГУ, 198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский просп., 35. +7 (812) 773-43-34, kolesin_id@mail.ru. ©Колесин И. Д. и др.
** For correspondence: Kolesin Igor D., Dr. Sci. (Fiz.-Mat.), professor St. Petersburg State University, 35, Universitetskii prospect, Saint-Petersburg, 198504, Russia. +7 (812) 773-43-34, kolesin_id@mail.ru. ©Kolesin Igor D., et al.

Введение

Ежегодно повторяющиеся сезонные подъёмы заболеваемости острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), среди которых лидирует грипп, приводят к необходимости ежегодной противогриппозной вакцинации населения. Для формирования и поддержания популяционного иммунитета требуется выполнение значительных объёмов вакцинации [1–3]. Так как не все жители согласны вакцинироваться, то между администрацией (Федеральной службой Роспотребнадзора) и населением возникает напряжённость отношений. Учитывая то значение, которое одна группа придает здоровому образу жизни (ЗОЖ) [4], а другая – использованию неспецифических средств профилактики, можно понять причину напряжённости населения в отношении вакцинации против гриппа. Необходимо искать способы снижения напряжённости между администрацией и отдельными группами населения путём отыскания компромисса.

В математическом плане отыскание компромисса требует определения как минимум двух разнонаправленных критериев: один отвечает интересам администрации, другой – выбранной группы населения. Компромисс отражает степень взаимных уступок и может являться оптимальным решением. Это вытекает из следующих соображений. Характер взаимодействия популяций возбудителя и хозяина определяется множеством факторов, среди которых и вакцинация. Предполагается, что такое совместное взаимодействие формирует оптимальный уровень охвата вакцинацией, приближение к которому снижает напряжённость отношений. Имея это в виду, в качестве меры оценки напряжённости (h) предлагается разность между оптимальным процентом (δ^*) и существующим процентом (δ), отнесённая к оптимальному проценту:

$$h = (\delta^* - \delta) / \delta^*,$$

где положительный знак h соответствует уровню напряжённости отношений, а отрицательный – смене

характера отношений. Если причиной возникновения напряжённости является отклонение действующего процента охвата вакцинации от оптимального, то для снижения напряжённости, а с этим и числа отказов, необходимо изыскивать возможности сближения реального и оптимального процентов охвата иммунизацией.

Гипотеза о существовании оптимального охвата вакцинацией проверяется на имеющихся количественных данных о заболеваемости гриппом среди привитых и непривитых. Одна из задач данного исследования – проверить существование оптимальных уровней охвата вакцинацией для разных групп населения, другая – предложить возможность приближения известных реальных показателей к оптимальным.

Материалы и методы

Для иллюстрации существования оптимальных уровней охвата вакцинацией используются в качестве опорных данных величины, приведённые в [5] по Свердловской области в эпидезон 2010–2011 гг: процент привитых и заболеваемости среди привитых и непривитых (без пересчёта на 10 тыс. контингента) приведены в таблице 1.

В качестве метода исследования используется векторная оптимизация, основанная на составлении двух разнонаправленных критериев (целевых устремлений) и применении принципа Парето [6]. Поясним их построение.

Если P число привитых, то число переболевших среди них найдется как $L = \lambda P$, а среди непривитых как $L^- = \lambda^-(H - P)$, где H – общее число жителей, а λ и λ^- – заболеваемость среди привитых и непривитых. Но $P = \delta H$, где δ – доля привитых среди H . Тогда $L = \lambda \delta H$, $L^- = \lambda^-(H - \delta H)$. Так как и администрация, и население стремятся уменьшить число переболевших, но администрация – путём увеличения δ , а население – путём уменьшения δ (следуя своей позиции), то получаем два противоположных критерия:

$$L(\delta) = \lambda \delta H \rightarrow 0 \text{ при } \delta \rightarrow 1,$$

Таблица 1. Данные по проценту привитых и заболеваемости

Table 1. Data on the percentage of vaccinated and morbidity among vaccinated and unvaccinated for different risk groups

Контингент Contingent	% привитых от числа контингента Percentage of vaccinated people in the contingent	Заболеваемость гриппом и ОРВИ среди: Incidence of influenza and acute respiratory infections	
		Привитых vaccinated	Непривитых unvaccinated
Медицинские работники Medical staff	91,0	0,0683	0,7994
Работники сферы обслуживания Service industry employees	73,0	0,0586	0,5095
Лица старше 60 лет People over 60	48,2	0,1300	0,3484
Все взрослые All adults	35,3	0,0710	0,1200

$$L^-(\delta) = \lambda^-(1-\delta) H \rightarrow 0 \text{ при } \delta \rightarrow 0,$$

Согласно принципу оптимальности по Парето, наилучшая величина δ определится из условия $L(\delta) = L^-(\delta)$, из которого следует:

$$\delta^* = \lambda^- / (\lambda + \lambda^-).$$

Многоразовое применение привитыми неспецифических средств иммунопрофилактики отображается вычитанием из оставшейся части населения $(H - \delta H)$ дополнительно защищаемого количества $e\delta H$, где e – эффективность неспецифических средств. В этом случае $\delta^* = \lambda^- / (\lambda + \lambda^- + e\lambda^-)$.

Цель работы – показать эффект применения теории компромиссных решений для разрешения проблемы отказа от противогриппозной вакцинации.

Результаты и обсуждение

Покажем прежде существование оптимального процента охвата вакцинацией для каждой из групп риска, полагая, что мнения администрации и населения сходятся в признании необходимости уменьшения числа переболевших как среди привитых, так и среди непривитых. Используя данные таблицы 1, найдём для взрослого населения и каждой из трёх групп риска свой оптимальный процент привитых и соответствующую ему напряжённость отношений (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, оптимальный процент явки на вакцинацию для всех выделенных групп

риска превышает реальный процент. Это свидетельствует об отсутствии согласия населения с действиями администрации.

Оценим влияние неспецифических средств иммунопрофилактики на оптимальный процент вакцинации. Сравним две ситуации: администрация применяет только вакцинацию (то есть без использования неспецифических средств), а оставшаяся часть населения верит в успех физической закалки и ЗОЖ; администрация рекомендует применять комплексную профилактику гриппа [7], оставшаяся часть населения остается на прежней позиции. Для количественной оценки влияния ограничимся одной группой риска, например, «лица старше 60 лет». Результаты оценки при $e = 0,1$ приведены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что напряжённость отношений снижается при переходе от вакцинопрофилактики к комплексной профилактике. Этим показана принципиальная возможность снижения напряжённости отношений путём использования неспецифических средств как привитыми, так и непривитыми.

Заключение

Показано существование оптимальных уровней охвата (процентов) вакцинацией для взрослого населения в каждой из трёх групп риска.

Показана принципиальная возможность снижения напряжённости отношений при переходе к комплексной профилактике.

Таблица 2. Различие в напряжённости отношений между администрацией и населением (в целом и по группам риска)
Table 2. The difference in the tension of relations between the administration and the population (in general and by risk groups)

Контингент Contingent	Реальный процент привитых (d) Real percentage of vaccinated (d)	Оптимальный процент привитых (i) Optimal percentage of vaccinated (i)	Напряжённость отношений (h) Tensions (h)
Медицинские работники Medical staff	91,0	92,1	0,012
Работники сферы обслуживания Service industry employees	73,0	89,7	0,186
Лица старше 60 лет People over 60	48,2	72,8	0,338
Все взрослые All adults	35,3	62,8	0,438

Таблица 3. Оценка влияния комплексной иммунопрофилактики на напряжённость отношений
Table 3. Assessment of the effect of complex immunoprophylaxis on relationship tension

Ситуация The situation	Реальный процент привитых (δ) Real percentage of vaccinated (δ)	Оптимальный процент привитых (δ') Optimal percentage of vaccinated (δ')	Напряжённость отношений (h) Tensions (h)
Без комплексной профилактики Without comprehensive prevention	48,2	72,8	0,338
С комплексной профилактикой With comprehensive prevention	48,2	67,8	0,290

Литература

1. Брико Н. И., Миндлина А. Я., Полибин Р. В. и др. Оценка отношения к иммунопрофилактике различных групп населения Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017;(2):98–103.
2. Костинов М. П., Лукачев И. В. Возможности усовершенствования вакцинопрофилактики в современной России. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;(4):60–65.
3. Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования // ЭИВ, 2017.
4. Ермолаева П. О., Носкова Е. П. Основные тенденции здорового образа жизни россиян. Социологические исследования. № 4. 2015. С. 120–129.
5. Романенко В. В., Семенова Л. В., Анкудинова А. В., Юровских А. М. Оценка влияния вакцинопрофилактики на заболеваемость гриппом в Свердловской области в эпидемический сезон 2010 – 2011 годов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 5(60): 59–63.
6. Машунин Ю. К. Методы и модели векторной оптимизации. М., Наука, 1986. 142 с.
7. Бурцева Е. И., Мукашева Е. А., Росаткевич А. Г. Основные направления эффективной профилактики гриппа в современных условиях // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, № 5 (96), 2017, 80–85.

References

1. Briko N.I., Mindlina A.Y., Polibin R.V. et al. Assessment of attitudes towards immunization in different groups of population of the Russian Federation. Zh. Mikrobiol (Modcow). 2017; 2: 98–103. (In Russ). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-2-98-103>
2. Kostinov M.P., Lukachev I.V. Possibilities of enhancement of vaccine prophylaxis in contemporary Russia. Zh. Mikrobiol (Modcow). 2016;4: 60–65. (In Russ). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-60-65>
3. Briko N.I., Feldblum I.V. Immunoprophylaxis of Infectious Diseases in Russia: Condition and Perspective of Improvement. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;16(2):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-4-9>
4. Ermolaeva P. O., Noskova E. P. Osnovnyye tendencii zdorovogo obraza zhizni rossiyan. Sociologicheskie issledovaniya. 2015. (4): 120–129. (In Russ).
5. Romanenko V.V., Semyonova L.V., Ankudinova A.V., Yurovskikh A.I. Epidemiological, Medical and Social Efficiency of the Vaccine Prevention of Influenza in the Sverdlovsk Region in the 2010–2011 Epidemic Season. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2011; 5(60): 59–63 (In Russ).
6. Mashunin YU.K. Metody i modeli vektornoj optimizacii. Moscow: Nauka; 1986 (In Russ).
7. Burtseva E.I., Mukasheva E.A., Rosatkevich A.G. Main Directions of Effective Influenza Prevention in Modern Conditions. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;16(5):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-80-86>

Об авторах

- **Игорь Дмитриевич Колесин** – д. ф.-м. н., профессор кафедры управления медико-биологическими системами факультета ПМ-ПУ ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет». +7 (812) 773-43-34, kolesin_id@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4305-3423.
- **Екатерина Михайловна Житкова** – научный сотрудник кафедры управления медико-биологическими системами факультета ПМ-ПУ ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет». zhitkovakaterina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5085-9003.

Поступила: 17.05.2021. Принята к печати: 12.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Igor D. Kolesin** – Dr. Sci. (F.-M.), professor St. Petersburg State University. +7 (812) 773-43-34, kolesin_id@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4305-3423.
- **Ekaterina M. Zhitkova** – research scientist, St. Petersburg State University. zhitkovakaterina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5085-9003.

Received: 17.05.2021. Accepted: 12.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

25 апреля – День борьбы с малярией

Пресс-релиз от 25.04.2023 г. (с сокращениями)

В третьем десятилетии XXI века малярия продолжает сохранять своё значение как наиболее распространённая паразитарная болезнь в мире.

Россия в своей истории прошла путь от тотального распространения малярии в южных регионах государства до полного искоренения этой болезни благодаря комплексу проводимых санитарно-противоэпидемических мероприятий.

В настоящее время доказана невосприимчивость комаров фауны России к возбудителю тропической малярии *P. falciparum* из-за различий в структуре генома этих видов возбудителей.

К 2010 г. в нашей стране полностью элиминирована местная передача трёхдневной малярии, вызываемой *P. vivax*. < ... >

Таким образом, в связи с возможным завозом малярийных комаров на территорию нашей стра-

ны, необходимость профилактических обработок мест вылода комаров остается на особом контроле Роспотребнадзора и является предметом изучения научно-исследовательских организаций.

С целью снижения рисков завоза малярии из-за рубежа необходимо, находясь на эндемичной территории, выполнять комплекс мер по индивидуальной защите от комаров. < ... > В течение 2-х лет после возвращения из страны с тропическим климатом при обращении за медицинской помощью по поводу повышения температуры тела необходимо обязательно обращать внимание врача на сроки и длительность нахождения в опасной по малярии зоне.

Источник: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=24829

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-107-116>

Инфекционная заболеваемость в закрытых учреждениях долговременного ухода в «доковидный период»

В. Г. Акимкин¹, Н. Г. Давидова^{1,2}, С. В. Углева^{*1}, Ж. Б. Понежева¹, С. В. Шабалина¹

¹ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в ВАО г. Москвы

Резюме

Актуальность. Люди пожилого возраста стали самым быстрорастущим сегментом мирового населения за последние несколько десятилетий. Количество лиц старше трудоспособного возраста в России, а вместе с ними и граждан, находящихся в закрытых учреждениях длительного ухода (ЗУДУ), растёт. Проживающие в ЗУДУ относятся к группе риска по заболеваемости, а сами эти учреждения представляют среду для распространения инфекций. **Цель.** Провести по данным научных публикаций анализ инфекционной заболеваемости пациентов ЗУДУ в «доковидный период». Осуществлён научный обзор исследований на русском и английском языках с использованием информационных порталов и платформ eLIBRARY.ru, Web of Science, PubMed, Google академия и Scopus за период 1981–2022 гг. Поиск осуществлялся по ключевым словам. Информация о наиболее частых инфекционных заболеваниях, поражающих жителей закрытых учреждений долговременного ухода, являлась критерием включения в выборку публикаций. Из 16171 первоначально выявленной статьи после первичного анализа была отобрана 61 публикация. **Заключение.** Ведущими инфекционными заболеваниями в ЗУДУ, по разным оценкам, являются: острые респираторные инфекции, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, кожи и слизистых, острые кишечные инфекции. Исследования, проводимые в различных ЗУДУ в странах Европы, России, США, Азии, говорят о большой распространённости инфекционных заболеваний, высокой колонизации резидентов устойчивыми к противомикробным препаратам патогенами, а также о вероятности выноса инфекции за пределы ЗУДУ в другие учреждения долговременного ухода и лечебно-профилактические организации.

Ключевые слова: закрытые учреждения долговременного ухода, дома престарелых, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кожи, резистентность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Акимкин В. Г., Давидова Н. Г., Углева С. В. и др. Инфекционная заболеваемость в закрытых учреждениях долговременного ухода в «доковидный период». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):107-116. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-107-116>

Infectious Morbidity in Closed Long-Term Care Facilities in the «Pre-COVID Stage»

VG Akimkin¹, NG Davydova^{1,2}, SV Ugleva^{**1}, ZhB Ponezheva¹, SV Shabalina¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

²Branch of the Federal State Budgetary Institution "Center of Hygiene and Epidemiology in the city of Moscow" in the EAO of Moscow, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Elderly people have become the fastest growing segment of the global population over the past few decades. The number of people over the working age in Russia, and with them citizens living in closed long-term care facilities (CLTFS), is growing. Residents of these organizations belong to the risk group, and CLTFS have a number of characteristics that turn these institutions into a unique environment for the spread of infectious diseases. **Aims.** To analyze the CLTFS residents infectious morbidity in the "pre-covid stage" (according to literature sources). A scientific review of research in Russian and English using information portals and platforms has been carried out eLIBRARY.ru, Web of Science, PubMed, Google Academy and Scopus for the period 1981-2022. The search was carried out by keywords. Information about the most frequent infectious diseases affecting residents of closed long-term care institutions was the criterion for inclusion in the sample of publications. Out of 16171 initially

* Для переписки: Углева Светлана Викторовна – д. м. н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3а. +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ©Акимкин В. Г. и др.

** For correspondence: Svetlana V. Ugleva – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ©Akimkin VG, et al.

identified articles, 61 publications were selected after initial analysis. **Conclusions.** According to various estimates, the leading infectious diseases in CLTFS were: acute respiratory infections, pneumonia, urinary tract infections, skin and mucous infections, acute intestinal infections. The article describes pathogens and their prevalence in CLTFS including pathogens with multiple drug resistance (MDR), describes the resistance of bacteria to antimicrobial drugs formation problem in these organizations, as well as development of certain diseases risk factors. Studies conducted in various CLTFS in Europe, Russia, the USA, and Asia indicate a high prevalence of infectious diseases among their residents, high colonization of residents with antimicrobial-resistant pathogens, as well as the infection transmission probability from the CLTFS and its spread to other long-term care institutions and medical and preventive organizations.

Keywords: closed long-term care facilities, nursing homes, pneumonia, urinary tract infections, skin infections, resistance
No conflict of interest to declare.

For citation: Akimkin VG, Davydova NG, Ugleva SV, et al. Infectious morbidity in closed long-term care facilities in the «pre-COVID stage». *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):107-116 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-107-116>

Самым быстрорастущим сегментом мирового населения за последние несколько десятилетий стали люди пожилого возраста. Согласно отчёту Отдела народонаселения Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН за 2018 г., население мира будет продолжать стареть, и, по прогнозам, к середине столетия 16% мирового населения будут в возрасте 65 лет и старше [1].

Многие люди пожилого и старческого возраста проживают в домах престарелых, гериатрических центрах или психоневрологических интернатах в связи с деменцией и снижением функционального статуса. По данным Росстата, количество лиц старше трудоспособного возраста в России, а вместе с ними и граждан, проживающих в закрытых учреждениях длительного ухода (ЗУДУ), растёт. Число обитателей ЗУДУ сократилось после начала пандемии COVID-19 [2,3]. В России к концу 2020 г. количество лиц, находящихся в ЗУДУ, составило 252 тыс. человек (в 2019 г. – 281 тыс. человек), в Москве – 17 314 человек (в 2019 г. – 21 605 человек). В 2020 г. ожидал помещения в ЗУДУ в стране 3391 человек, на постоянном постельном режиме находилось 18% проживающих в ЗУДУ.

Социально-демографические тенденции предполагают, что потребность в стационарном долгосрочном уходе, вероятно, возрастёт в течение следующих нескольких десятилетий, несмотря на развитие программ долгосрочного ухода на дому. Учитывая, что ЗУДУ считаются территорией повышенного риска по заболеваемости, требуется особенно тщательный анализ распространенности инфекционных заболеваний среди пациентов и персонала ЗУДУ для разработки и внедрения дополнительных мероприятий по контролю и профилактике инфекционных болезней.

Цель исследования – провести по данным научных публикаций анализ инфекционной заболеваемости пациентов ЗУДУ в «доковидный период».

Осуществлён научный обзор исследований на русском и английском языках с использованием информационных порталов и платформ eLIBRARY.ru, Web of Science, PubMed, Google академия и Scopus за 1981–2022 гг. Поиск осуществлялся по ключевым словам: закрытые учреждения

долговременного ухода, дома престарелых, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кожи, резистентность. Информация о наиболее частых инфекционных заболеваниях, поражающих жителей закрытых учреждений долговременного ухода, являлась критерием включения в выборку публикаций. Из 16171 первоначально выявленной статьи после первичного анализа была отобрана 61 публикация.

Особенности проживания в закрытых учреждениях длительного ухода

Проживающие в ЗУДУ относятся к группе риска по заболеваемости и смертности от любых инфекций по сравнению с пожилым населением общей популяции [4–6]. В силу особенностей ЗУДУ в них высока вероятность формирования предпосылок для распространения инфекционных болезней. Личные особенности проживающих в этих учреждениях (пожилой возраст, естественное возрастное снижение иммунитета, психические заболевания, ограниченные физические и умственные возможности, множественные сопутствующие болезни) являются факторами риска развития: инфекционных заболеваний различной этиологии (пневмоний, инфекций мочевыводящих путей, формирования и инфицирования пролежней, кожных заболеваний); длительного и тяжёлого течения заболевания; повышенной восприимчивости к специфическим патогенам (например, листериям), слабого ответа на вакцинацию (например, против гриппа, пневмококка, ветряной оспы); реактивации скрытых и неактивных инфекций (туберкулёза, микоза кожи и ногтей, вируса ветряной оспы в виде опоясывающего герпеса) [7]. Групповое проживание и скученность создают благоприятные условия для распространения респираторных инфекций, острых кишечных инфекций, паразитарных и протозойных заболеваний [6–12]. В учреждениях длительного ухода, кроме того, нередки случаи эмпирического назначения антибиотиков проживающим с признаками инфекционного заболевания (в России ключевыми показаниями к назначению антимикробного препарата (АМП) оказались респираторные инфекции и инфекции мочевыводящих путей)

[13]. Данная практика приводит к формированию устойчивости к антибиотикам патогенов, которые впоследствии могут передаваться неинфицированным жителям того же дома престарелых (например, метициллинрезистентного золотистого стафилококка, ванкомицинрезистентных видов энтерококков, грамотрицательных палочек с множественной лекарственной устойчивостью) [7,14–16].

Проблемой является распространение патогенных микроорганизмов в том числе с множественной лекарственной устойчивостью, выделяемых пациентами, между лечебно-профилактическими организациями и ЗУДУ [15,16]. По некоторым оценкам, половина носителей метициллинрезистентного золотистого стафилококка среди госпитализированных пациентов в возрасте старше 65 лет были госпитализированы из ЗУДУ [17]. Кроме того, в последнее десятилетие стало очевидным, что обитатели домов престарелых являются одними из основных источников грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью – 20–40% из них колонизированы или инфицированы этими патогенами [16].

Наиболее распространённые инфекционные заболевания в ЗУДУ

Самые частые инфекционные заболевания, диагностируемые у жителей ЗУДУ, варьируют в зависимости от типа учреждения и наличия у жителей инвазивных медицинских устройств (например, питательная трубка, трахеостома, постоянный мочевого катетер, кардиальные устройства) [18]. По некоторым оценкам, питательными трубками пользуются 7–41% обитателей домов престарелых с когнитивными нарушениями, уретральными катетерами – 11–12% [7]. Как известно, использование медицинских устройств существенно повышает риск колонизации и инфицирования устойчивыми к антибиотикам патогенами, как и назначение эмпирической противомикробной терапии [13,19].

Manisha Juthani-Mehta, с соавт. в своей обзорной статье к наиболее частым заболеваниям у резидентов ЗУДУ отнесли пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кожи и мягких тканей [7].

Результаты исследования Delphine Héquet с соавт., проведённого с участием пациентов домов престарелых Швейцарии, показали, что распространённость инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), достигает в среднем 4,2%, по отдельным ЗУДУ – от 0 до 7,7%, инфекции кожи и слизистых (включая кандидозный стоматит и грибковые инфекции кожи) были наиболее распространёнными – 36%, инфекции дыхательных путей – 30% и мочевыводящих – 24% [20].

Suetens Carl с соавт. при анализе данных из 30 европейских стран определили, что самыми частыми заболеваниями в ЗУДУ являются инфекции мочевыводящих путей – 32,0%, далее по частоте регистрации следуют инфекции нижних

дыхательных путей (бронхит, трахеобронхит, бронхолит, трахеит, абсцесс лёгкого или эмпиема без признаков пневмонии) – 22,0%, кожные инфекции – 21,5% [4].

С этими данными согласуются результаты, полученные Elisabeth König с соавт., в ходе 12-месячного наблюдения за заболеваемостью в домах престарелых Австрии: самыми частыми были инфекции мочевыводящих путей (49%), далее – инфекции кожи и мягких тканей (29%), инфекции дыхательных путей (17%), гастроэнтерит (1,9%) [21]. По оценкам авторов, уровень заболеваемости ИСМП составил в среднем 2,1 на 1000 дней проживания и варьировал в зависимости от типа дома престарелых от 1,7 до 2,8 на 1000 дней проживания. Только 1,5% случаев ИСМП не было связано с ЗУДУ.

По оценкам Chesley Richards с соавт., ежегодно в ЗУДУ США происходит от 1,6 до 3,8 млн случаев инфицирования, при этом их частота колеблется от 3 до 7 случаев на 1000 дней проживания в учреждении [22]. К наиболее распространённым инфекциям авторы также отнесли инфекции мочевыводящих и дыхательных путей, кожи и мягких тканей.

К самым частым заболеваниям, в дополнение к перечисленным, множество авторов также включают острые кишечные инфекции различной этиологии [11,23,24].

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей

В систематическом обзоре Min Hye Lee с соавт. показано, что вирусы гриппа, респираторный синцитиальный вирус, гемофильная инфекция являлись причинами вспышек острых респираторных инфекций (ОРИ) и пневмоний в ЗУДУ в странах Европы, Австралии, Канаде, США, Китае, Японии за 2007–2019 гг. [23]. Заболеваемость гриппом среди пациентов в среднем составляла 27,1% (6–51,6%), персонала – 12,9% (0–40%). Этот результат аналогичен результатам Momo U. с соавт., показывающим, что в ЗУДУ с 1966 по 2008 гг. из 40 рассматриваемых очагов медиана заболевших жителей в одном очаге вируса гриппа составляла 33% (4–94%), а сотрудников – 23% (3–58%) [25]. *Chlamydia pneumoniae* была причиной самых крупных вспышек ОРИ, когда в среднем заболевало 46% пациентов (34–68%), респираторно-синцитиальный вирус – 40% (29–75%), пневмококк – 13%. Вспышки с высокой летальностью отмечены при ОРИ, вызванной *Legionella* spp., – 32% (5–50%) и пневмококком – 27% (20–71%).

Пневмония у обитателей домов престарелых вызывала более высокую смертность, чем любая другая инфекция [26]. Летальные исходы от пневмонии в ЗУДУ составляют от 6% до 28%, а летальный исход у госпитализированных – от 20% до 40% [27]. Пневмония, в частности, поражает от 1,4% до 2,5% жителей ЗУДУ в Соединённых Штатах и является одной

из наиболее распространённых причин госпитализации [27,28].

При расследовании массовой и длительной вспышки ОРИ и пневмоний в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных (БИП) в марте–апреле 2018 г. А. П. Бондаренко с соавт. [29] установили, что у 41,6% заболевших обнаружен грипп типа В, у 55,6% – пневмококковая инфекция, у 16,1–44,4% – *H. influenzae* на разных этапах исследования. Пневмококк и гемофильная палочка также были выявлены у 5,6% и 3,6% здоровых носителей. Носительство *S. aureus* было у 37% пациентов, *Klebsiella pneumoniae* – у 9,3%, *Candida* spp. – у 24,1%, все возбудители без маркёров лекарственной устойчивости. При посмертном бактериологическом и вирусологическом исследовании двух проб аутопсийного материала от больных, причиной смерти которых стала пневмония, в одном случае выявлены РНК вируса гриппа В, ДНК пневмококка и *H. influenzae* в высокой концентрации в лёгких и бронхах; в другом – *K. pneumoniae*, продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра, устойчивая к 12 АМП из 17 испытанных препаратов, сохранена чувствительность к амикацину, левомицетину, имипенему и меропенему. При обследовании персонала больницы у 11 из 26 человек (42,3%) обнаружены клинически значимые возбудители (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. без признаков лекарственной устойчивости).

Аналогичные выводы сделаны в статье Е.А. Прохорович, в которой автор перечисляет патогенные микроорганизмы, выявляемые в организациях по уходу, это пневмококк, *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, анаэробы [30]. Особое место в механизме развития пневмоний в учреждениях длительного ухода, кроме вдыхания аэрозоля, содержащего патогенные микроорганизмы, играет аспирация содержимого ротовой полости [30]. Аспирация содержимого желудка, кроме бактериальной пневмонии, может вызвать аспирационный пневмонит. Изначально это состояние не является инфекционным и может пройти без применения антибиотиков. Среди механизмов аспирации имеют значение нарушение глотания и угнетение кашлевого рефлекса. Нарушенное глотание способствует попаданию слюны, пищи и жидкости в дыхательные пути, что, при одновременном снижении кашлевого рефлекса, ведет к задержке в них пищевых масс вместе с орофарингеальными микроорганизмами (например, золотистым стафилококком). Плохое состояние полости рта, заболевания периодонта с наличием большого количества микроорганизмов у людей пожилого и старческого возраста являются дополнительными факторами инфицирования дыхательных путей при аспирации [31]. Факторы риска развития пневмонии, согласно исследованию Loeb M с соавт., включают в себя приём седативных препаратов, угнетающих кашлевой

рефлекс, наличие сопутствующих заболеваний, пожилой возраст, мужской пол, расстройства акта глотания и неспособность принимать пероральные лекарства [26]. Дворецкий Л. И. включает также в перечень гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, нарушение сознания, наличие трахеостомы или гастростомы [31].

Кроме аспирационной пневмонии, выделяют гипостатические пневмонии у резидентов ЗУДУ, которые возникают на фоне декомпенсации кровообращения при хронической сердечной недостаточности и при длительной иммобилизации [32,33].

Пребывание в доме престарелых, по данным многих авторов, является фактором риска развития пневмонии, в том числе вызванной микроорганизмами со множественной лекарственной устойчивостью у негоспитализированных пациентов [31,34]. Aspra J, с соавт. (2008 г.) оценили факторы риска развития пневмонии, вызванной мультирезистентным *S. pneumoniae* [35]. Многофакторный анализ показал, что астма (ОШ: 2,17), ВИЧ-инфекция (ОШ: 1,97), предыдущая госпитализация (ОШ: 1,75), проживание в домах престарелых (ОШ: 2,94) были достоверно связаны с ВП, вызванной мультирезистентным *S. pneumoniae*.

Кроме индивидуальных рисков развития пневмонии, у резидентов существуют факторы риска, зависящие от институциональных характеристик организации и особенностей проживания в домах престарелых. К таким факторам относят крупный размер учреждения, скученность проживающих в комнатах, один санитарный узел, рассчитанный на всех проживающих на одном этаже, персонал, обслуживающий персонал без разделения его по этажам или блокам, низкий охват иммунизацией пациентов и сотрудников, групповые мероприятия, неадекватное использование противомикробных препаратов и присутствие пациентов, выделяющих устойчивые к противомикробным препаратам патогены [36].

Профилактическая вакцинация против *S. pneumoniae* и гриппа по-прежнему играет центральную роль в снижении риска инфицирования нижних дыхательных путей у жителей ЗУДУ. Имеются данные о том, что вакцинация пожилых людей против гриппа уменьшает частоту госпитализаций по поводу пневмонии или гриппа на 48–57% и снижает летальность от внебольничной пневмонии [23].

Профилактика аспирационных пневмоний у резидентов с тяжёлыми инсультами осуществляется путем тщательного контроля за актом глотания, перехода на питание через назогастральный зонд при наличии грубой дисфагии, при гипостатической пневмонии – повороты с боку на бок, по возможности активный двигательный режим, дыхательная гимнастика, приподнятое положение головной части кровати больного [33].

Кишечные инфекции

Из всех зарегистрированных вспышек, которые происходят в ЗУДУ, желудочно-кишечные

заболевания занимают второе место по распространённости [24,25]. Отмечается растущая тенденция к вспышкам норовируса в ЗУДУ [8].

В исследовании Barret A. S. с соавт. приведено описание вспышек кишечных инфекций в ЗУДУ, из которых 96% были вызваны норовирусом и/или ротавирусом [6]. В статье U. Momoe с соавт. рассмотрены патогены, приводящие к вспышкам инфекций желудочно-кишечного тракта в ЗУДУ, доминирующими оказались *Clostridium perfringens* (48%) и норовирус (45%) [25]. Наибольшее число зарегистрированных вспышек с фекально-оральным механизмом передачи, вызванных одним патогеном, были норовирусной этиологии.

Норо- и ротавирусы являются одной из ведущих причин вирусного гастроэнтерита во всём мире, поражая проживающих в ЗУДУ людей. Норовирусы вызывают каждый пятый случай острого гастроэнтерита, сопровождающегося диареей и рвотой [37]. Хотя эти инфекции протекают кратковременно у здоровых иммунокомпетентных людей, они могут привести к более тяжёлому течению и значительной смертности среди уязвимых групп населения, к которым относятся жители домов престарелых [38,39]. Норо- и ротавирусная инфекция передаются контактно-бытовым путем, преимущественно вспышки вирусного гастроэнтерита, в том числе в домах престарелых, происходят в зимние месяцы [40]. Нередки случаи выноса норовирусной инфекции за пределы очага. Miller M с соавт. описали передачу вируса между ЗУДУ, которая в одном случае произошла из-за перемещения заболевшего резидента, во втором случае передача вируса осуществилась медицинскими работниками [41].

Clostridium difficile-ассоциированная диарея часто диагностируется у пожилых людей в ЗУДУ [43].

Ухудшение состояния здоровья обитателей домов престарелых и тесный контакт (включая совместное проживание в одной комнате) способствуют колонизации бактерий, развитию инфекции и распространению бактериальных спор. Кроме того, имеется значительный риск заражения *C. difficile* пациентами домов престарелых во время пребывания в больнице [44]. Данной инфекции присуща некоторая сезонность. В исследовании, проведенном в Германии, в зимние месяцы наблюдалось большее число пациентов с *C. difficile* [45]. В ходе расследования крупной вспышки инфекции *C. difficile* ПЦР-риботипа 027 во Франции с 2008 г. по 2009 г. было обнаружено, что пожилые пациенты старше 80 лет являются основной пострадавшей группой населения. Некоторые из этих пациентов были переведены из больниц в дома престарелых (и наоборот), что способствовало распространению штамма [46]. Лечение антибиотиками и возрастные изменения кишечной флоры и защитных сил организма, а также наличие сопутствующих заболеваний могут способствовать колонизации *C. difficile*, развитию инфекции и (в некоторых случаях) дальнейшим рецидивам [47]. В некоторых исследованиях показано, что ранее перенесённая инфекция *C. difficile*, недавняя госпитализация, антибактериальная терапия, пожилой возраст – причины выделения пациентом *C. difficile* [43]. Больницы традиционно считаются основной территорией заражения *C. difficile*, в некоторых исследованиях также подтверждается, что ЗУДУ являются средой, предрасположенной к передаче инфекции. Постоянное перемещение пациентов из домов престарелых в больницы и наоборот может способствовать передаче штаммов *C. difficile* между учреждениями. Инфицированность токсигенными штаммами *C. difficile*, тяжесть течения заболевания

Таблица 1. Доля заболевших и продолжительность вспышек норо- и ротавирусной инфекции в учреждениях по уходу (представлены средние значения)

Table 1. The cases proportion and duration of noro- and rotavirus infection outbreaks in care facilities (average values are presented)

Авторы статей Authors of articles	Возбудитель Pathogen	Доля заболевших жителей The proportion of sick residents	Доля заболевших сотрудников Percentage of sick staff	Продолжительность вспышки (дни) Duration of the outbreak (days)
Utsumi M [25]	Норовирус Norovirus	45% (13-100)	42% (9-100)	-
Harris J P [42]	Норовирус Norovirus	50,2% (9-78,3)	35,1% (6-53,7)	20 (3-44)
Harris J P [42]	Норовирус Norovirus	46,1% (36,1-55,1)	37,3 % (21,7-47,1)	14 (14-26)
Calderwood Laura E [40]	Норовирус Norovirus	29,0%	10,9%	-
Barret AS [6]	Норовирус Norovirus	38.2 % (24,1–50,0)	11,6 (5,9–24,1) %	10 (6–13)
Barret AS [6]	Ротавирус Rotavirus	28.2 % (16,4–37,9)	3,8% (2,1–9,8)	13 (8–17)

и случаи смерти чаще отмечаются среди обитателей домов престарелых, чем среди пожилых людей, проживающих вне этих учреждений [43,48].

Распространённость *C. difficile* среди проживающих в ЗУДУ различается, по оценкам разных авторов. Высокая частота выделения *C. difficile* была описана в большинстве исследований, при этом до 44,2% пациентов дали положительный результат на *C. difficile* [5]. В ЗУДУ штата Род-Айленд США распространённость *C. difficile* составила 22,4%, во Франции – 32,5% (18,8–44,2) [5, 42]. Согласно обзору данных по 30 европейским странам, распространённость *C. difficile* оценивается в 1% (95% ДИ 0,01–0,14), похожие результаты по ЗУДУ США – 1,85% (95% ДИ 1,83–1,87) [4,48].

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП)

ИМП являются одними из наиболее распространённых заболеваний, диагностируемых у пациентов ЗУДУ. Высокая частота ИМП в значительной степени объясняется сопутствующими заболеваниями, которые влияют на нормальное мочеиспускание, такими, как дисфункция мочевого пузыря («нейрогенный мочевой пузырь» при сахарном диабете, радикулите); аденома предстательной железы; нарушения сократительной способности верхних мочевых путей, приводящие к уростазу, ослаблению и угасанию уродинамики у больных пожилого возраста; мочекаменная болезнь; опухоли мочеполовой системы и другие [49]. Катетеризация мочевого пузыря – также фактор развития ИМП [50], а эта процедура опорожнения мочевого пузыря, по некоторым данным, осуществляется у 5–12% пациентов ЗУДУ [7,51,52]. Среди проживающих в ЗУДУ очень высока частота бессимптомной бактериурии у 35–50% пациентов без постоянных уретральных катетеров [28]. Erika D'Agata с соавт. сообщают, что, хотя бессимптомная бактериурия имеет доброкачественное течение, обнаружение положительного посева мочи часто приводит к гипердиагностике ИМП у резидентов закрытых учреждений [53]. По оценкам авторов, 75% терапевтических назначений не соответствуют диагнозу «ИМП». Это является основной причиной неправильного применения противомикробных препаратов и способствует развитию резистентности к противомикробным препаратам у пациентов ЗУДУ. Согласно рекомендациям Общества Эпидемиологии Здравоохранения (Society for Healthcare Epidemiology, SHEA), симптомами ИМП у резидентов без мочевого катетера являются наличие дизурии или лихорадки и, по крайней мере, один из следующих признаков: учащённое мочеиспускание, гематурия, болезненность рёберно-позвоночного канала, надлобковая боль, изменение психического статуса. У резидентов с уретральным катетером минимальным критерием для постановки диагноза «ИМП» является наличие одного из симптомов: лихорадки или изменения психического статуса. При наличии у жителя долговременного катетера обязательно происходит образование бактериальной биоплёнки

вдоль внутренней и внешней поверхностей катетера, что, конечно, сопровождается бактериальной колонизацией нижних мочевых путей [54]. Таким образом, полимикробная бактериурия является нормой для таких пациентов. О нецелесообразности их лечения при бессимптомной бактериурии также указывалось в работе Г. Волгиной с соавт. [55]. При кратковременных уретральных катетерах частота бактериурии составляет 9–23%, при долговременных или уретральных стентах – 100%. По оценкам Г. Волгиной, частота бессимптомной бактериурии у проживающих в домах престарелых составляет среди мужчин 15–40%, среди женщин 25–50%.

Исследование, проведенное в Канаде Laupland KB с соавт., показывает, что бактериальная этиология возбудителей и их резистентность при ИМП у проживающих в ЗУДУ больше соответствуют госпитализированным пациентам [56]. В данном исследовании наиболее часто у жителей домов престарелых этиологическими агентами ИМП являлись: *Escherichia coli* (46,6%), *Klebsiella pneumoniae* (9,7%), *Enterococcus species* (11,4%), *Proteus mirabilis* (10,1%). Устойчивость патогенов в домах престарелых была к препаратам: Триметоприм-сульфаметоксазол (15%), Ципрофлоксацин (18%), Цефазолин (16%), Нитрофурантоин (21%), Гентамицин (8%), Цефтриаксон (4%).

Напротив, в исследовании, проводившемся в Норвегии Mark Fagan с соавт. определили, что не было никаких существенных количественных этиологических различий при ИМП между пациентами в ЗУДУ и пожилыми людьми, живущими вне домов престарелых, с положительными посевами мочи [57]. *E. coli* была наиболее распространена (63,8% в домах престарелых против 64% у пожилого населения), а *E. faecalis* – следующим по распространённости патогеном, выделенным в обеих группах (8,2% против 9,6%). Разница в относительной частоте, с которой были выделены бактерии, между мужчинами и женщинами была весьма значимой. В обеих группах у женщин чаще выделялась *E. coli*, чем у мужчин, а у мужчин чаще выделялся *E. faecalis* к ципрофлоксацину. К ампициллину были резистентны 32% кишечной палочки в обеих группах, к триметоприму соответственно – 24% и 23%. *K. pneumoniae* и *P. mirabilis* были резистентны достоверно чаще в ЗУДУ, чем среди пожилого населения – соответственно 25% и 18% против 3% и 5%).

Инфекции кожи

Ослабление иммунитета, применение антибиотиков и кортикостероидов способствуют чрезмерному росту бактерий и грибов, провоцирует реактивацию латентных герпетических инфекций у пациентов ЗУДУ. Существовавшие до проживания в ЗУДУ повреждения кожи могут вторично инфицироваться бактериями, передающимися от других пациентов или медицинского персонала. Повреждения кожи могут

возникать в результате: возрастного истончения кожи; сдавления и гипоксии тканей, связанных с неподвижностью; недержанием мочи. Сообщается, что пролежни встречаются у 9% пациентов ЗУДУ [20]. Robin L. P. С соавт. утверждают, что риск развития пролежней повышается с увеличением продолжительности пребывания; по их оценкам, у одной пятой жителей ЗУДУ пролежни появятся в течение 2 лет и 6% из них будут инфицированы [28]. Инфицируются пролежни, как правило, несколькими патогенами – аэробными и анаэробными, включая кишечную палочку, псевдомонады, стафилококки, энтерококки, анаэробные стрептококки, бактериоиды и клостридии.

Самыми частыми местами локализации патогенных грибов у проживающих в ЗУДУ являются стопы, межпальцевые складки, ногти на ногах и ягодицы [58]. Микоз стоп встречается у 10–57%, а грибковая инфекция ногтей – у 10–34%, кандидоз ягодиц – у 1,8%, дерматофития ягодиц – у 3,5% [28,58].

Чесотка (*Sarcoptes scabiei*), вши (*Pediculus humanus capitis*, *P. humanus corporis*, *Phthirus pubis*), клопы (*Cimex lectularius*) и реактивация герпесвирусных инфекций (простой герпес и опоясывающий лишай) могут вызывать сыпь на коже у жителей ЗУДУ [28]. Например, сообщалось об очаге ветряной оспы в ЗУДУ, источником которой была жительница с опоясывающим лишаем, а повторные случаи заболевания произошли у медицинской сестры и у 2 резидентов [59].

Также гнойно-септические заболевания кожи в домах престарелых могут вызываться β-гемолитическими стрептококками группы А, и, по имеющимся данным, распространённость этой стрептококковой инфекции в ЗУДУ от 3 до 8 раз выше, чем у пожилых людей, не проживающих в домах престарелых [5]. По оценкам обзорной статьи Motome U. с соавторами, β-гемолитический стрептококк группы А может поражать от 3–30% пациентов и от 2 до 7% сотрудников ЗУДУ [25]. В этой же работе показано, что в среднем летальность среди инфицированных пациентов самая высокая – может достигать 50%.

Мультирезистентные микроорганизмы

К числу основных патогенов, приобретших устойчивость к противомикробным препаратам, относятся: энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра действия (БЛРС); энтеробактерии, продуцирующие карбапенемазу (CPE); устойчивые к ванкомицину энтерококки (VRE); устойчивый к метициллину золотистый стафилококк (MRSA). Такие ЗУДУ, как дома престарелых, считаются активным резервуаром MRSA и БЛРС по результатам исследований, проведённых в различных европейских странах [15].

Во многих отношениях ЗУДУ имеют благоприятные условия для возникновения и распространения устойчивости к противомикробным препаратам

в сети здравоохранения. ЗУДУ не уступают лечебным учреждениям по количеству коек, и, хотя они оказывают своим пациентам менее специализированную помощь, вероятность возникновения распространения устойчивых к противомикробным препаратам патогенов может быть более активной из-за гораздо большей продолжительности пребывания пациентов в организации.

В различных странах проведено большое количество исследований по распространённости устойчивых к противомикробным препаратам патогенов в ЗУДУ. В исследовании Catherine Ludden с соавт. изучались микроорганизмы, выделенные от проживающих в 100-коечном ЗУДУ Ирландии в течение одного года, включая устойчивость штаммов патогенов и молекулярное разнообразие среди изолятов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС [60]. Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, выявлялись в 55% изолятов; MRSA – в 27%; продуцирующие БЛРС *Klebsiella pneumoniae* – в 8%; VRE – в 3%, CPE не были выявлены. Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС (*Klebsiella pneumoniae*), выделенные от пяти пациентов, имели тесную генетическую связь. Выявление БЛРС и MRSA зависело от местоположения комнаты пациента в ЗУДУ и от приёма противомикробных препаратов. Из 24 человек с положительным результатом на энтеробактерии, продуцирующие БЛРС (в последующем было ещё 2 обследования), у 18 этот результат сохранялся в течение 6 месяцев или более.

В работе Eline van Dulm с соавт. изучалась частота бессимптомного носительства и распространения микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в 12 ЗУДУ, находящихся в Амстердаме, Нидерланды [61]. В общей сложности было обследовано 385 резидентов (от 15 до 48 резидентов в ЗУДУ). Распространённость носительства грамотрицательных бактерий с МЛУ составила 18,2% (0–47%), распространённость только энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, – 14,5% (0–34%). Из 63 резидентов с положительным результатом на грамотрицательные бактерии с МЛУ у 50 (79%) был положительный результат на энтеробактерии, продуцирующие БЛРС. Распространённость носительства MRSA составила 0,8% (0–7%), а VRE – 0%. От одного пациента были выделены энтеробактерии, продуцирующие карбапенемазу (CPE). С помощью молекулярного типирования штаммов авторами были обнаружены пять генетически идентичных линий грамотрицательных бактерий с МЛУ, одна из которых была распространена в нескольких ЗУДУ, а четыре – в отдельных ЗУДУ, что предполагает передачу патогенов внутри и между организациями.

В работе Erika M C D'Agata с соавт. представлены результаты исследования в общей сложности 190 изолятов грамотрицательных бактерий с МЛУ от 152 проживающих в 22 домах престарелых [16].

В изолятах почти каждого пятого обследованного (18,4%) были обнаружены два и более видов грамотрицательных бактерий с МЛУ, из них – кишечная палочка и *P. mirabilis* были наиболее распространёнными видами – 42,6% и 32,6% соответственно. В общей сложности 88,4%, 10,5% и 1% грамотрицательных бактерий с МЛУ были устойчивы к трём, четырём и пяти противомикробным препаратам соответственно. Была выявлена перекрёстная передача грамотрицательных бактерий с МЛУ как внутри, так и между ЗУДУ. Генетически идентичные штаммы грамотрицательных бактерий с МЛУ были обнаружены в 18 (82%) из 22 домов престарелых. Процент генетически идентичных штаммов в этих домах престарелых колебался от 0% до 86% (в среднем 35%). Более 50% штаммов были генетически идентичными в трёх домах престарелых.

В исследовании Katrien Latour представлена распространённость бессимптомного носительства MRSA, энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, СРЕ и VRE, выявленных в ходе обследования (2015 г.) жителей ЗУДУ Бельгии [15]. В общей сложности 1448 жителей из 29 включённых в исследование ЗУДУ были обследованы на наличие микроорганизмов с МЛУ. Средний возраст жителей составил 86 лет (81–91 год), а средняя продолжительность пребывания в учреждении – 29 месяцев (12–60 месяцев). Средневзвешенная распространённость носительства MRSA составила 9,0% [95% ДИ: 8,1–10,3] и варьировалась от 0,0% до 21,6%. Большинство изолятов ($n = 108$, 81,8%) принадлежали к четырём линиям, которые являются эндемичными в Бельгии. Средневзвешенная распространённость носительства энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, составила 11,3% [95% ДИ: 10,6–13,1] – от 0,0% (в двух ЗУДУ) до 45,8%. *E. coli* была наиболее часто выделяемым БЛРС видом энтеробактерий (83,1%), за которым следовали *Klebsiella pneumoniae* (16,9%). 143 штамма *E. coli*, продуцирующие БЛРС, были широко распространены в 27 из 29 участвовавших в исследовании ЗУДУ.

H. Chen с соавт. рассмотрели результаты анализов изолятов от пациентов 20 ЗУДУ Гонконга на MRSA, ацинетобактерии с МЛУ (устойчивые к фторхинолонам, карбапенемам, аминогликозидам, цефалоспорином и бета-лактамам с ингибиторами бета-лактамазы или без них), VRE и СРЕ [17]. Распространённость MRSA среди пациентов ЗУДУ была выше (30,1%, 95% ДИ 25,1%–35,6%), чем ацинетобактерий с МЛУ (0,6%, 95% ДИ 0,1%–4,1%). Ни один человек не был носителем VRE и СРЕ, несмотря на то, что в этих ЗУДУ были жители, которых перед заселением в учреждение выписали из стационаров с диагнозом носительство VRE или СРЕ. Трое проживающих в одном и том же ЗУДУ имели один и тот же штамм ацинетобактерий с МЛУ. Авторы предположили, что у этих троих носителей существовал общий источник заражения. Авторы также считают, что распространённость MRSA или ацинетобактерий с МЛУ может быть недооценена, поскольку были исследованы мазки из носа и подмышечных впадин, но мазки с ран, места установки катетера, паха или перианальной области не отбирались.

Заключение

Исследования, проводимые в различных ЗУДУ стран Европы, России, США, Азии, говорят о большой распространённости инфекционных заболеваний среди их жителей, высокой колонизации резидентов устойчивыми к противомикробным препаратам патогенами, а также о вероятности выноса инфекции из ЗУДУ и её распространения в другие учреждения долговременного ухода и лечебно-профилактические организации. Особые условия, существующие в закрытых учреждениях длительного ухода, делают эти организации особенно уязвимыми в отношении инфекций, а исследование множественной заболеваемости среди проживающих в ЗУДУ и сотрудников – важными для врача-эпидемиолога и необходимыми для определения стратегических направлений по их профилактике и контролю.

Литература

1. Aina, F. O., Fadare, J. O., Deji-Dada, O. O., et al. Increasing Burden of Aging Population on Health Services Utilization: A Myth or Reality in a Country with Predominantly Young Population // *Aging Medicine and Healthcare*. 2021. Vol. 12. № 2. P. 41–45.
2. Сведения о стационарных организациях социального обслуживания для граждан пожилого возраста и инвалидов (взрослых и детей). [Интернет] Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Ссылка активна на 20.06.2022г.
3. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022. Т. 99, №3. С. 269–286.
4. Suetens, C., Latour, K., Käski, T. et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017 // *Eurosurveillance*. 2018. Vol. 23. № 46. P. 1800516.
5. Thigpen, M. C., Richards Jr, C. L., Lynfield, R. et al. Invasive group A Streptococcal infection in older adults in long-term care facilities and the community, United States, 1998–2003. // *Emerging Infectious Diseases*. 2007. Vol. 13, № 12. P. 1852.
6. Barret, A. S., Jourdan-da Silva, N., Ambert-Balay, et al. Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in elderly long-term care facilities in France, November 2010 to May 2012 // *Eurosurveillance*. 2014. Vol. 19. № 29. P. 20859.
7. High K. P., Juthani-Mehta M., Quagliariello V. J. Infectious diseases in the nursing home setting: challenges and opportunities for clinical investigation // *Clinical Infectious Diseases*. 2010. Vol. 51. № 8. P. 931–936.
8. Rajagopalan S., Yoshikawa T. T. Norovirus infections in long-term care facilities // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016. Vol. 64. № 5. P. 1097–1103.
9. Leapley, A., Cruze, A., Mejia-Echeverry, et al. Strongyloides infection among patients at a long-term care facility—Florida, 2010–2012 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013. Vol. 62. № 42. P. 844.
10. Mohammadi-Meskin, V., Hamed, Y., Heydari-Hengami, et al. Intestinal parasitic infections in mental retardation center of Bandar Abbas, southern Iran // *Iranian Journal of Parasitology*. 2019. Vol. 14. № 2. P. 318.
11. Strausbaugh, L. J., Sukumar, S. R., Joseph, C. L. et al. Infectious disease outbreaks in nursing homes: an unappreciated hazard for frail elderly persons // *Clinical Infectious Diseases*. 2003. Vol. 36. № 7. P. 870–876.
12. Garibaldi, R. A., Brodine, S., Matsumiya, S. Infections among patients in nursing homes: policies, prevalence, and problems // *New England Journal of Medicine*. 1981. Vol. 305. № 13. P. 731–735.
13. Рачина, С.А., Фокин, А.А., Мищенко, В.М., и др. Анализ практики использования антимикробных препаратов в домах престарелых различных регионов РФ // *Клиническая фармакология и терапия*. 2011. Т. 20. № 2. С. 68–72.
14. Loeb, M. B., Craven, S., McGeer, A. J., et al. Risk factors for resistance to antimicrobial agents among nursing home residents // *American Journal of Epidemiology*. 2003. Vol. 157. № 1. P. 40–47.
15. Latour, K., Huang, T. D., Jans, B., et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms in nursing homes in Belgium in 2015 // *PloS one*. 2019. Vol. 14. № 3. P. e0214327.

16. D'Agata E. M. C., Habtemariam D., Mitchell S. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: Inter- and intradissemination among nursing homes of residents with advanced dementia // *Infection control & hospital epidemiology*. 2015. Vol. 36. № 8. P. 930–935.
17. Chen, H., Au, K. M., Hsu, K. E., et al. Multidrug-resistant organism carriage among residents from residential care homes for the elderly in Hong Kong: a prevalence survey with stratified cluster sampling // *Hong Kong Med J*. 2018. Vol. 24. № 4. P. 350–60.
18. Moro, M. L., Mongardi, M., Marchi, M., et al. Prevalence of long-term care acquired infections in nursing and residential homes in the Emilia-Romagna Region // *Infection*. 2007. Vol. 35. № 4. P. 250–255.
19. Rogers, M. A., Mody, L., Chenoweth, C., et al. Incidence of antibiotic-resistant infection in long-term residents of skilled nursing facilities // *American journal of infection control*. 2008. Vol. 36. № 7. P. 472–475.
20. Héquet, D., Kessler, S., Rettenmund, G., et al. Residents from two geographical regions in Switzerland // *Journal of Hospital Infection*. 2021. Vol. 117. P. 172–178.
21. König, E., Medwed, M., Pux, C., et al. Prospective Surveillance of Healthcare-Associated Infections in Residents in Four Long-Term Care Facilities in Graz, Austria // *Antibiotics*. 2021. Vol. 10. № 5. P. 544.
22. Richards C. Infections in residents of long-term care facilities: An agenda for research. Report of an expert panel // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002. Vol. 50. № 3. P. 570–576.
23. Lee MH, Lee GA, Lee SH, et al. A systematic review on the causes of the transmission and control measures of outbreaks in long-term care facilities: back to basics of infection control // *PLoS one*. 2020. Vol. 15. № 3. P. e0229911.
24. Gaspard P, Mosnier A, Simon L, et al. Gastroenteritis and respiratory infection outbreaks in French nursing homes from 2007 to 2018: Morbidity and all-cause lethality according to the individual characteristics of residents // *PLoS one*. 2019. Vol. 14. № 9. P. e0222321.
25. Utsumi, M., Makimoto, K., Quroshi, N., et al. Types of infectious outbreaks and their impact in elderly care facilities: a review of the literature // *Age and ageing*. 2010. Vol. 39. № 3. P. 299–305.
26. Mylotte J. M. Nursing Home-Associated Pneumonia, Part I: Diagnosis // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020. Vol. 21. № 3. P. 308–314.
27. Richards C. Infections in residents of long-term care facilities: An agenda for research. Report of an expert panel // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002. Vol. 50. № 3. P. 570–576.
28. Jump, R. L., Crnich, C. J., Mody, et al. Infectious diseases in older adults of long-term care facilities: update on approach to diagnosis and management // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018. Vol. 66. № 4. P. 789–803.
29. Бондаренко, А. П., Шмыленко, В. А., Троценко, О. Е., и др. Длительный очаг респираторных заболеваний и пневмоний, сформировавшийся в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных в марте-апреле 2018 года // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021. № 81. С. 27–37.
30. Прохорович Е. А. Внебольничная пневмония // *Медицинский совет*. 2012. № 1. С. 12–19.
31. Дворецкий Л. И. Пожилой больной с внебольничной пневмонией // *Сучасні проблеми надання екстреної медичної допомоги при тяжкій поєднаній травмі органів черевної порожнини*. 2012. № 4-5. С. 54–58.
32. Клименко Н. А., Павлова Е. А. Особенности иммунитета после иммунокоррекции у больных хронической сердечной недостаточностью в стадии умеренных нарушений гемодинамики // *Світ медицини та біології*. 2009. Т. 5. № 4. С. 111–117.
33. Царев В. П., Крыжановский В. Л. Госпитальные пневмонии // *Лечебное дело*. 2012. № 6. С. 27–38.
34. Gidal A, Barnett S. Risk Factors Associated With Multidrug-Resistant Pneumonia in Nonhospitalized Patients // *Federal Practitioner*. 2018. Vol. 35. № 1. P. 16.
35. Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F, et al. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pneumococcal Pneumonia // *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2008. Vol. 16. № 6. P. 368–375.
36. Furman C. D., Rayner A. V., Tobin E. P. Pneumonia in older residents of long-term care facilities // *American family physician*. 2004. Vol. 70. № 8. P. 1495–1500.
37. Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet infectious diseases*. 2014. Vol. 14. № 8. P. 725–730.
38. Lew, J. F., Glass, R. I., Gangarosa, R. E., et al. Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987: a special problem for the elderly // *Jama*. 1991. Vol. 265. № 24. P. 3280–3284.
39. Skaza A. T., Beskovicnik L., Cretnik T. Z. Outbreak of rotavirus gastroenteritis in a nursing home, Slovenia, December 2010 // *Eurosurveillance*. 2011. Vol. 16. № 14. P. 19837.
40. Calderwood, L. E., Wikswo, M. E., Mattison, C. P., et al. Norovirus outbreaks in long-term care facilities in the United States, 2009–2018: A decade of surveillance // *Clinical Infectious Diseases*. 2022. Vol. 74. № 1. P. 113–119.
41. Millard, G., Guest, C., Miller, M., et al. Norwalk-like virus outbreak in Canberra: implications for infection control in aged care facilities // *Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report*. 2002. Vol. 26. № 4. P. 555–561.
42. Harris J. P., Lopman B. A., O'Brien S. J. Infection control measures for norovirus: a systematic review of outbreaks in semi-enclosed settings // *Journal of Hospital Infection*. 2010. Vol. 74. № 1. P. 1–9.
43. Karanika, S., Grigoras, C., Flokas, M. E., et al. The attributable burden of Clostridium difficile infection to long-term care facilities stay: A clinical study // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017. Vol. 65. № 8. P. 1733–1740.
44. Mylotte J. M., Russell, S., Sackett, B., et al. Surveillance for Clostridium difficile infection in nursing homes // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013. Vol. 61. № 1. P. 122–125.
45. Reil, M., Hensgens, M. P. M., Kuijper, E. J., et al. Seasonality of Clostridium difficile infections in Southern Germany // *Epidemiology & Infection*. 2012. Vol. 140. № 10. P. 1787–1793.
46. Birgand, G., Blanckaert, K., Carbone, et al. Investigation of a large outbreak of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infections in northern France, 2006–2007 and associated clusters in 2008–2009 // *Eurosurveillance*. 2010. Vol. 15. № 25. P. 19597.
47. Hensgens, M. P., Dekkers, O. M., Goorhuis, A., et al. Predicting a complicated course of Clostridium difficile infection at the bedside // *Clinical Microbiology and Infection*. 2014. Vol. 20. № 5. P. O301–O308.
48. Ziakas, P. D., Joyce, N., Zacharioudakis, I. M., et al. Prevalence and impact of Clostridium difficile infection in elderly residents of long-term care facilities, 2011: a nationwide study // *Medicine*. 2016. T. 95. № 31.
49. Крутиков Е. С., Шурыгина О. Ю. Инфекции мочевыводящих путей (этиология, патогенез, эпидемиология, факторы риска, диагностика). Лекция. I часть // *Таврический микробиологический вестник*. 2016. Т. 19. № 4. С. 131–137.
50. Паскалев Д. Н. Инфекции мочевыводящих путей в пожилом возрасте: некоторые медицинские аспекты // *Нефрология*. 2003. Т. 7. № 4. С. 7–13.
51. Paskalev D.N., Nicolle L. E. Urinary catheter-associated infections // *Infectious Disease Clinics*. – 2012. Vol. 26. № 1. P. 13–27.
52. Héquet, D., Kessler, S., Rettenmund, G., et al. Healthcare-associated infections and antibiotic use in long-term care residents from two geographical regions in Switzerland // *Journal of Hospital Infection*. 2021. Vol. 117. P. 172–178.
53. Agata E. D., Loeb M. B., Mitchell S. L. Challenges in assessing nursing home residents with advanced dementia for suspected urinary tract infections // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013. Vol. 61. № 1. P. 62–66.
54. Jonsson K., Claesson B. E. B., Hedelin H. Urine cultures from indwelling bladder catheters in nursing home patients: a point prevalence study in a Swedish county // *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011. Vol. 45. № 4. P. 265–269.
55. Волзуна Г., Гаджикучаева М., Волосожар Е. БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ: ЛЕЧИТЬ ИЛИ НЕ ЛЕЧИТЬ? // *Врач*. 2011. № 6. С. 42–47.
56. Laupland, K. B., Ross, T., Pitout, J. D. D. et al. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment // *Infection*. 2007. Vol. 35. № 3. P. 150–153.
57. Fagan M., Lindbaek M., Grude N., et al. Antibiotic resistance patterns of bacteria causing urinary tract infections in the elderly living in nursing homes versus the elderly living at home: an observational study // *BMC geriatrics*. 2015. Vol. 15. № 1. P. 1–7.
58. Nakagami, G., Takehara, K., Kanazawa, et al. The prevalence of skin eruptions and mycoses of the buttocks and feet in aged care facility residents: a cross-sectional study // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2014. Vol. 58. № 2. P. 201–204.
59. Lopez, A. S., Burnett-Hartman, A., Nambiar, R., et al. Transmission of a newly characterized strain of varicella-zoster virus from a patient with herpes zoster in a long-term-care facility, West Virginia, 2004 // *The Journal of infectious diseases*. 2008. Vol. 197. № 5. P. 646–653.
60. Ludden, C., Cormican, M., Vellinga, A., et al. Colonisation with ESBL-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a long-term care facility over one year // *BMC infectious diseases*. 2015. Vol. 15. № 1. P. 1–12.
61. van Dulm, E., Tholen, A. T., Pettersson, A., et al. High prevalence of multidrug resistant Enterobacteriaceae among residents of long term care facilities in Amsterdam, the Netherlands // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 9. P. e0222200

References

1. Aina, F. O., Fadare, J. O., Deji-Dada, O. O., et al. Increasing Burden of Aging Population on Health Services Utilization: A Myth or Reality in a Country with Predominantly Young Population. *Aging Medicine and Healthcare*. 2021; 12(2): 41–45. doi:10.33879/AMH.XXX.2020.07023
2. Svedenija o stacionarnyh organizacijah social'nogo obsluzhivaniya dlya grazhdan pozhilogo vozrasta i invalidov (vzroslyh i detej). Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Accessed: 20 June 2022. (in Russ).
3. Akimkin V.G., Popova A.Ju., Ploskireva A.A., et al. COVID-19: jevolucija pandemii v Rossii. Soobshhenie I: prajavlenija jepidemicheskogo processa COVID-19. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunitologii. 2022;99(3):269–286. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
4. Suetens, C., Latour, K., Käski, T. et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance*. 2018; 23(46): 1800516. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>
5. Thigpen, M. C., Richards Jr, C. L., Lynfield, R., et al. Invasive group A Streptococcal infection in older adults in long-term care facilities and the community, United States, 1998–2003. *Emerging Infectious Diseases*. 2007; 13(12): 1852. DOI: [10.3201/eid1312.070303](https://doi.org/10.3201/eid1312.070303)
6. Barret, A. S., Jourdan-da Silva, N., Ambert-Balay, et al. Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in elderly long-term care facilities in France, November 2010 to May 2012. *Eurosurveillance*. 2014; 19(29): 20859. DOI: [10.2807/1560-7917.es2014.19.29.20859](https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.29.20859)
7. High, K. P., Juthani-Mehta, M., & Quagliariello, V. J. Infectious diseases in the nursing home setting: challenges and opportunities for clinical investigation. *Clinical infectious diseases*. 2010; 51(8): 931–936. DOI: [10.1086/656411](https://doi.org/10.1086/656411)
8. Rajagopalan, S., Yoshikawa, T. T. Norovirus infections in long-term care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016; 64(5): 1097–1103. DOI: [10.1111/jgs.14085](https://doi.org/10.1111/jgs.14085)
9. Leapley, A., Cruze, A., Mejia-Echeverry, et al. Strongyloides infection among patients at a long-term care facility, Florida, 2010–2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013; 62(42): 844.
10. Mohammadi-Meskin, V., Hamed, Y., Heydari-Hengami, et al. Intestinal parasitic infections in mental retardation center of Bandar Abbas, southern Iran. *Iranian Journal of Parasitology*, 2019; 14(2): 318.
11. Strausbaugh, L. J., Sukumar, S. R., Joseph, C. L. et al. Infectious disease outbreaks in nursing homes: an unappreciated hazard for frail elderly persons. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 36(7): 870–876. DOI: [10.1086/368197](https://doi.org/10.1086/368197)
12. Garibaldi, R. A., Brodine, S., Matsumiya, S. Infections among patients in nursing homes: policies, prevalence, and problems. *New England Journal of Medicine*. 1981; 305(13): 731–735. DOI: [10.1056/NEJM198109243051304](https://doi.org/10.1056/NEJM198109243051304)
13. Rachina S.A., Fokin A.A., Mischenko V.M., et al. Antimicrobial drugs utilization in russian nursing homes. *Clinical pharmacology and therapy* 2011. 20(2): 68–72. (in Russ).
14. Loeb, M. B., Craven, S., McGeer, A. J., et al. Risk factors for resistance to antimicrobial agents among nursing home residents. *American Journal of Epidemiology*. 2003; 157(1): 40–47. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf173>
15. Latour, K., Huang, T. D., Jans, B., et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms in nursing homes in Belgium in 2015. *PLoS one*, 2019; 14(3): e0214327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214327>
16. D'Agata, E. M., Habtemariam, D., & Mitchell, S. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: Inter- and intradissemination among nursing homes of residents with advanced dementia. *Infection control & hospital epidemiology*. 2015; 36(8): 930–935.
17. Chen, H., Au, K. M., Hsu, K. E., et al. Multidrug-resistant organism carriage among residents from residential care homes for the elderly in Hong Kong: a prevalence survey with stratified cluster sampling. *Hong Kong Med J* 2018; 24(4): 350–60. DOI: [10.12809/hkmj176949](https://doi.org/10.12809/hkmj176949)
18. Moro, M. L., Mongardi, M., Marchi, M., et al. Prevalence of long-term care acquired infections in nursing and residential homes in the Emilia-Romagna Region. *Infection*. 2007; 35(4): 250–255. doi: [10.1007/s15010-007-6200-2](https://doi.org/10.1007/s15010-007-6200-2)
19. Rogers, M. A., Mody, L., Chenoweth, C., et al. Incidence of antibiotic-resistant infection in long-term residents of skilled nursing facilities. *American journal of infection control*. 2008; 36(7): 472–475. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.10.016>
20. Héquet, D., Kessler, S., Rettenmund, G., et al. Healthcare-associated infections and antibiotic use in long-term care residents from two geographical regions in Switzerland. *Journal of Hospital Infection*, 2021; 117: 172–178.
21. König, E., Medwed, M., Pux, C., et al. Prospective Surveillance of Healthcare-Associated Infections in Residents in Four Long-Term Care Facilities in Graz, Austria. *Antibiotics*. 2021; 10(5): 544. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050544>

22. Richards, C. Infections in residents of long-term care facilities: An agenda for research. Report of an expert panel. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2002; 50(3): 570–576. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50128.x>
23. Lee, M. H., Lee, G. A., Lee, S. H., et al. A systematic review on the causes of the transmission and control measures of outbreaks in long-term care facilities: back to basics of infection control. *PLoS one*. 2020; 15(3): e0229911. doi: 10.1371/journal.pone.0229911.
24. Gaspard P, Mosnier A, Simon L, et al. Gastroenteritis and respiratory infection outbreaks in French nursing homes from 2007 to 2018: Morbidity and all-cause lethality according to the individual characteristics of residents. *PLoS one*, 2019; 14(9): e022321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.022321>
25. Utsumi, M., Makimoto, K., Quroshi, N., et al. Types of infectious outbreaks and their impact in elderly care facilities: a review of the literature. *Age and ageing*, 2010; 39(3): 299–305. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq029>
26. Mylotte, J. M. Nursing Home–Associated Pneumonia, Part I: Diagnosis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020; 21(3): 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.04.020>
27. Richards, C. Infections in residents of long-term care facilities: An agenda for research. Report of an expert panel. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002; 50(3): 570–576. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50128.x>
28. Jump, R. L., Crnich, C. J., Mody, et al. Infectious diseases in older adults of long-term care facilities: update on approach to diagnosis and management. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2018; 66(4): 789–803. <https://doi.org/10.1111/jgs.15248>
29. Bondarenko A.P., Shmylenko V.A., Trocenko O.E., et al. Dlitel'nyj ochag respiratornyh zabolovanij i pnevmonij, sformirovavshijsja v Birobidzhanskom internate dlja psihonevrologicheskijh bol'nyh v marte-aprele 2018 goda. *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. 2021; (81):27–37 (in Russ). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-27-37
30. Prohorovich E. A. Vnebol'nichnaja pnevmonija. *Medicinskij sovet*. 2012; (1): 12–19 (in Russ).
31. Dvoreckij L. I. Pozhiloy bol'noj s vnebol'nichnoj pnevmoniej. Suchasni problemi nadanija ekstrenoj medicinoj dopomogi pri tzhzhkij poednanij travmi organiv cherevnoj porozhni. 2012. (4–5): 54–58 (in Russ).
32. Klimenko N. A., Pavlova E. A. Osobennosti immuniteta posle immunokorekcii u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju v stadii umerennyh narushenij gemodinamiki. *Svit medicini ta biologii*. 2009; 5(4): 111–117. (in Russ).
33. Carev V. P., Kryzhanovskij V. L. Gospital'nye pnevmonii. *Lechebnoe delo*. 2012; (6):27–38 (in Russ).
34. Gidal, A., & Barnett, S. Risk Factors Associated With Multidrug-Resistant Pneumonia in Nonhospitalized Patients. *Federal Practitioner*. 2018; 35(1): 16.
35. Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F, et al. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pneumococcal Pneumonia. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2008; 16(6): 368–375. DOI: 10.1097/IPC.0b013e31817ee669
36. Furman, C. D., Rayner, A. V., Tobin, E. P. Pneumonia in older residents of long-term care facilities. *American family physician*. 2004; 70(8): 1495–1500.
37. Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2014; 14(8): 725–730. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70767-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70767-4)
38. Lew, J. F., Glass, R. L., Gangarosa, R. E., et al. Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987: a special problem for the elderly. *Jama*. 1991; 265(24): 3280–3284. doi:10.1001/jama.1991.03460240076031
39. Skaza, A. T., Beskovnik, L., & Cretnik, T. Z. Outbreak of rotavirus gastroenteritis in a nursing home, Slovenia, December 2010. *Eurosurveillance*. 2011; 16(14): 19837.
40. Calderwood, L. E., Wikswo, M. E., Mattison, C. P., et al. Norovirus outbreaks in long-term care facilities in the United States, 2009–2018: A decade of surveillance. *Clinical Infectious Diseases*, 2022; 74(1): 113–119. DOI: 10.1093/CID/CIAB808
41. Millard, G., Guest, C., Miller, M., et al. Norwalk-like virus outbreak in Canberra: implications for infection control in aged care facilities. *Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report*. 2002; 26(4): 555–561.
42. Harris, J. P., Lopman, B. A., O'Brien, S. J. Infection control measures for norovirus: a systematic review of outbreaks in semi-enclosed settings. *Journal of Hospital Infection*, 2010; 74(1): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.07.025>
43. Karanika, S., Grigoras, C., Flokas, M. E., et al. The attributable burden of Clostridium difficile infection to long-term care facilities stay: A clinical study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017; 65(8): 1733–1740. <https://doi.org/10.1111/jgs.14863>
44. Mylotte, J. M., Russell, S., Sackett, B., et al. Surveillance for Clostridium difficile infection in nursing homes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013; 61(1): 122–125. <https://doi.org/10.1111/jgs.12041>
45. Reil, M., Hensgens, M. P. M., Kuijper, E. J., et al. Seasonality of Clostridium difficile infections in Southern Germany. *Epidemiology & Infection*. 2012; 140(10): 1787–1793. doi:10.1017/S0950268811002627
46. Birgand, G., Blanckaert, K., Carbonne, A., et al. Investigation of a large outbreak of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infections in northern France, 2006–2007 and associated clusters in 2008–2009. *Eurosurveillance*, 2010; 15(25): 19597. DOI: 10.2807/ese.15.25.19597-en
47. Hensgens, M. P., Dekkers, O. M., Goorhuis, A., et al. Predicting a complicated course of Clostridium difficile infection at the bedside. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(5): O301–O308. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12391>
48. Ziakas, P. D., Joyce, N., Zacharioudakis, I. M., et al. Prevalence and impact of Clostridium difficile infection in elderly residents of long-term care facilities, 2011: a nationwide study. *Medicine*. 2016; 95(31). doi: 10.1097/MD.00000000000004187
49. Krutikov E. S., Shurygina O. Ju. Infekcii mochevyvodjashhijh putej (jetilologija, patogenez, jepidemiologija, faktory riska, diagnostika). Lekcija. I chast'. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2016. 19(4): 131–137. (in Russ).
50. Paskalev D. N. Infekcii mochevyvodjashhijh putej v pozhilom vozraste: nekotorye medicinskie aspekty. *Nefrologija*. 2003; 7(4): 7–13. (in Russ).
51. Nicolle, L. E. Urinary catheter-associated infections. *Infectious Disease Clinics*, 2012; 26(1): 13–27. DOI: 10.1016/j.idc.2011.09.009
52. Héquet, D., Kessler, S., Rettenmund, G., et al. Healthcare-associated infections and antibiotic use in long-term care residents from two geographical regions in Switzerland. *Journal of Hospital Infection*. 2021; 117, 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.08.018>
53. Agata E. D., Loeb M. B., Mitchell S. L. Challenges in assessing nursing home residents with advanced dementia for suspected urinary tract infections. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013; 61(1): 62–66. <https://doi.org/10.1111/jgs.12070>
54. Jonsson K., Claesson B. E. B., Hedelin H. Urine cultures from indwelling bladder catheters in nursing home patients: a point prevalence study in a Swedish county. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011; 45(4): 265–269. DOI: 10.3109/00365599.2011.562236
55. Volgina G., Gadzhikuliya M., Volosozhar E. BESSIMPTOMNAJA BAKTERIURIIJa: LECHIT' ILI NE LECHIT'? *Vrach*. 2011; (6): 42–47. (in Russ).
56. Laupland, K. B., Ross, T., Pitout, J. D. D., et al. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*, 2007; 35(3): 150–153. <https://doi.org/10.1007/s15010-007-6180-2>
57. Fagan M., Lindbæk M., Grude N., et al. Antibiotic resistance patterns of bacteria causing urinary tract infections in the elderly living in nursing homes versus the elderly living at home: an observational study. *BMC geriatrics*. 2015; 15(1): 1–7. DOI: 10.1186/s12877-015-0097-x
58. Nakagami, G., Takehara, K., Kanazawa, T., et al. The prevalence of skin eruptions and mycoses of the buttocks and feet in aged care facility residents: a cross-sectional study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2014; 58(2): 201–204. DOI: 10.1016/j.archger.2013.10.003
59. Lopez, A. S., Burnett-Hartman, A., Nambiar, R., et al. Transmission of a newly characterized strain of varicella-zoster virus from a patient with herpes zoster in a long-term-care facility, West Virginia, 2004. *The Journal of infectious diseases*. 2008; 197(5): 646–653. DOI: 10.1086/527419
60. Ludden, C., Cormican, M., Vellinga, A., et al. Colonisation with ESBL-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a long-term care facility over one year. *BMC infectious diseases*. 2015; 15(1): 1–12. DOI: 10.1186/s12879-015-0880-5
61. van Dulm, E., Tholen, A. T., Pettersson, A., et al. High prevalence of multidrug resistant Enterobacteriaceae among residents of long term care facilities in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS One*, 2019; 14(9): e0222200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222200>

Об авторах

- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (903) 013-09-74, vgakimkin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Наталья Георгиевна Давидова** – аспирант ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; врач-эпидемиолог Филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москва» в Восточном административном округе города Москва, Москва, Россия. davidova.nat2016@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4429-9844>.
- **Светлана Викторовна Углева** – д. м. н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Жанна Бетовна Понезева** – д. м. н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (903) 145-50-07, doktorim@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>.
- **Светлана Васильевна Шабалина** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (906) 743-48-64, svs2810@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7102-5414>.

Поступила: 25.11.2022. Принята к печати: 21.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (903) 013-09-74, vgakimkin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Natalia G. Davidova** – post-graduate student of Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia; epidemiologist of the Branch of the FBUZ «Center for Hygiene and Epidemiology in the City of Moscow» in the Eastern Administrative District of Moscow, Moscow, Russia. davidownat2016@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4429-9844>.
- **Svetlana V. Ugleva** – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division of Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Zhanna B. Ponezeva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology of Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (903) 145-50-07, doktorim@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>.
- **Svetlana V. Shabalina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (906) 743-48-64, svs2810@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7102-5414>.

Received: 25.11.2022. Accepted: 21.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-117-123>

Особенности биогенеза везикул наружных мембран микроорганизмов, их иммуногенная, протективная и адьювантная способность

Н. Д. Омельченко*, И. А. Иванова, О. В. Дуванова, Е. В. Шипко,
А. В. Филиппенко, А. А. Труфанова

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
г. Ростов-на-Дону

Резюме

Актуальность. Процесс продукции бактериями внешнемембранных везикул (outer membrane vesicles – OMVs) является основным механизмом в межклеточной коммуникации и посредником во взаимоотношениях самого разного характера (симбиоза, комменсализма и паразитизма), поэтому изучение роли везикул в пато- и иммуногенезе бактерий является важной и своевременной задачей. **Цель.** Целью настоящего исследования явился анализ научных публикаций российских и зарубежных журналов за период с 2002 по 2021 г. из библиографических баз eLibrary.Ru, PubMed®, MEDLINE, посвящённых везикулам наружных мембран, формирующимся у различных видов патогенных и непатогенных бактерий. **Заключение.** Изучение структуры, факторов образования, функциональной значимости механизмов действия бактериальных везикул, а также роли этих структур в пато- и иммуногенезе различных заболеваний, в том числе и особо опасных, даёт возможность создания на их основе новых профилактических препаратов. Использование везикул в качестве средств доставки биологических препаратов и различных антигенов открывает новые возможности для совершенствования терапии и профилактики инфекций.

Ключевые слова: везикулы наружных мембран, патогенез, иммуногенез, адьювант, иммунный ответ, вакцины
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Омельченко Н. Д., Иванова И. А., Дуванова О. В. и др. Особенности биогенеза везикул наружных мембран микроорганизмов, их иммуногенная, протективная и адьювантная способность. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):117-123 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-117-123>

Features of Biogenesis of Vesicles of External Membranes of Microorganisms, their Immunogenic, Protective and Adjuvant Ability

ND Omelchenko**, IA Ivanova, OV Duvanova, EV Shipko, AV Filippenko, AA Trufanova
Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Relevance. The process of production of outer membrane vesicles by bacteria is the main mechanism in intercellular communication and an intermediary in relationships of a very different nature (symbiosis, commensalism and parasitism), therefore, the study of the role of vesicles in the pathogenesis and immunogenesis of bacteria is an important and timely task.

Aims. The purpose of this research was the analysis of scientific publications Russian and foreign journals for the period from 2002 to 2021 from the bibliographic databases of eLibrary.Ru, PubMed®, MEDLINE, dedicated to vesicles of outer membranes formed in various types of pathogenic and non-pathogenic bacteria. **Conclusion.** The study of the structure, factors of formation, functional significance of the mechanisms of action of bacterial vesicles, as well as the role of these structures in the pathogenesis and immunogenesis of various diseases, including especially dangerous ones, makes it possible to create new preventive drugs based on them. The use of vesicles as means of delivery of biological drugs and various antigens opens up new opportunities for improving the therapy and prevention of infections.

Keywords: outer membrane vesicles, pathogenesis, immunogenesis, adjuvant, immune response, vaccines
No conflict of interest to declare.

For citation: Omelchenko ND, Ivanova IA, Duvanova OV et al. Features of Biogenesis of Vesicles of External Membranes of Microorganisms, their Immunogenic, Protective and Adjuvant Ability. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(2):117-123 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-117-123>

* Для переписки: Омельченко Наталья Дмитриевна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ООИ, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, 117/40. +7 (918) 545-54-12, +7 (863) 240-91-22, факс: +7 (863) 267-02-23, natalya.omelchenko@yandex.ru. ©Омельченко Н. Д. и др.

** For correspondence: Omelchenko Natalia D., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Immunology Particularly Dangerous Infections The Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 117/40, Maxim Gorky str., Rostov-on-don, 344002, Russia. +7 (918) 545-54-12, +7 (863) 240-91-22, fax: +7 (863) 267-02-23, natalya.omelchenko@yandex.ru. ©Omelchenko ND, et al.

В последние десятилетия научное сообщество осознало важность изучения распространённого среди бактерий процесса продукции внешнемембранных везикул (outer membrane vesicles – OMVs), являющегося основным механизмом в межклеточной коммуникации и посредником во взаимоотношениях самого разного характера (симбиоза, комменсализма и паразитизма) [1,2]. Целью настоящего исследования явился анализ научных публикаций российских и зарубежных журналов за период с 2002 по 2021 гг. из библиографических баз eLibrary.Ru, PubMed®, MEDLINE, посвящённых везикулам наружных мембран, формирующимся у различных видов патогенных и непатогенных бактерий.

При исследовании бактериальных везикул установлено, что они различаются не только размерами (диаметр от 20 до 300 нм), но и морфологией, составом и биогенезом

Состав OMVs зависит от состояния организма, поэтому может включать как обычное цитоплазматическое содержимое, так и совершенно специфические наборы биологически активных молекул, что позволяет им выполнять самые разные функции: секрецию белков, утилизацию токсичных метаболитов, получение питательных веществ, расширение экологической ниши. Везикулы формируются на всех этапах роста патогенов *in vitro*, а также *in vivo* в инфицированном организме [3]. Они являются важной составляющей биоплёнок [4,5], обеспечивая бактериальные сообщества питательными веществами, защищая их от воздействия антибиотиков [5] и участвуя в горизонтальном переносе генов [6]. На примере грамотрицательных бактерий – *Escherichia coli* (ETEC) и *Actinobacillus actinomycetemcomitans* было установлено, что патогенные бактерии производят в 10–25 раз больше везикул, чем непатогенные микроорганизмы [7,8].

Доказано, что процесс формирования везикул является энергозависимым и сопровождается повышением гидрофобности клеточной поверхности [9], усиливая способность к коагрегации других микроорганизмов. Например, везикулы патогенной бактерии *Porphyromonas gingivalis* – возбудителя периодонтита – влияют на адгезию *Eubacterium saburreum* с *Capnocytophaga ochracea*, *Staphylococcus aureus* с *Streptococcus spp.* на эпителиоцитах и зубной поверхности [10], и, соответственно, на многие аспекты периодонтальной (околозубной) болезни: колонизацию, зубное разрушение, воспаление [11].

В настоящее время нет единой теории формирования везикул, но установлены факторы, способствующие везикулообразованию, и предложены разнообразные модели для их изучения [2,12]. Предполагается, что бактерии с одинаковым строением клеточной стенки обладают схожим специфическим механизмом формирования OMVs [13,14].

Определено, что периодически скапливающиеся в периплазме белки увеличивают давление на внешнюю мембрану, способствуя выпячиванию и отсоединению её частей вместе с белками наружной мембраны, периплазмы и цитоплазмы; нуклеиновыми кислотами (ДНК и РНК); факторами вирулентности (токсинами, адгезинами, различными протеазами); сигнальными и определяющими чувствование кворума молекулами, антигенами Льюиса и другими сигнальными молекулами [14–16]. Чаще всего везикулы формируются на участках, где связи между пептидогликаном и внешней мембраной являются редкими, отсутствуют или повреждены. По литературным данным, в везикулах может находиться от 100 до 400 белков [17], а также плазмидная и хромосомная ДНК и ДНК бактериофагов [4].

Интересно, что одна и та же бактериальная клетка может продуцировать неоднородные популяции везикул. Гетерогенные по размеру и составу везикулы были выявлены у бактерий *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *E. coli*, *Helicobacter pylori* [18]. У *H. pylori*, например, установлены две популяции везикул со своим определённым набором факторов патогенности (Cag A/VacA и SubA/BabA) для проникновения в разные клетки макроорганизма [19]. Подобное явление обнаружено и у везикул *E. coli* O104:H4 [18]. Такая особенность, по-видимому, позволяет бактериальной клетке выполнять одновременно несколько функций.

Важную роль везикулы играют в адаптации патогенов в ходе инфекционного процесса и последующей персистенции в макроорганизме, поскольку обмен компонентами клеточной поверхности и факторами вирулентности, содержащимися в OMVs, повышает их выживаемость при заражении [18,20]. Доказано, что везикулы патогенных бактерий способны адгезироваться на поверхности клеток про- и эукариот и доставлять факторы вирулентности в ткани [3]. Механизмы и последствия такого проникновения изучены, в частности, у *E. coli*, в везикулах которой сконцентрировано более 95% активного термолabileного энтеротоксина [7,21]. Высоковирулентный штамм этой бактерии – *E. coli* O104:H4 – с помощью везикул, содержащих целый спектр факторов вирулентности (шигетоксин, флагеллин, липополисахариды), стал в 2011 г. причиной вспышки заболевания [18]. Везикулы *H. pylori* также способны содержать и секретировать факторы вирулентности – адгезины BabA, SabA и токсины CagA и VacA [19].

Малые размеры позволяют везикулам проникать достаточно глубоко в ткани и вызывать тяжёлую интоксикацию организма [18,22]. Так, при изучении *in vivo* патогенеза инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*, и в последующих опытах *in vitro* была обнаружена цитотоксическая активность и индукция апоптоза посредством вирулентных компонентов везикул внешних мембран – OmpA и ферментов, разрушающих ткань [23].

Вместе с этим, являясь антигенами, везикулы внешних мембран с содержащимися в них компонентами способны модулировать иммунный ответ, подавлять воспалительные процессы на первых этапах защиты организма, активировать клетки иммунной системы. Попадая в лимфатические сосуды, они поглощаются антигенпрезентирующими клетками [24,25]. Затем через взаимодействие микроб-ассоциированных молекулярных паттернов или капсульных полисахаридов, которые они несут, с Толл-подобными рецепторами (TLRs) на поверхности антигенпрезентирующих клеток хозяина [26] антигены презентуются определённому клону Т-лимфоцитов [27], запуская каскад сигнальных реакций. Этот факт доказали эксперименты с везикулами с содержащимися в них ДНК, РНК, липопротеинами, липополисахаридами и пептидогликанами, полученными из нескольких штаммов патогенных бактерий. Везикулы индуцировали активацию TLRs и цитоплазматических внутриклеточных рецепторов NOD1 и NOD2 в эпителиальных, эндотелиальных и врождённых иммунных клетках, стимулируя транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B в ядро клеток, и следующее за этим усиление регуляции синтеза цитокинов и экспрессии молекул адгезии. В конечном итоге эти процессы приводили к миграции клеток в очаг воспаления [28]. Аналогичные эксперименты проводили на моделях с экспериментально вызванным колитом. Показано, что везикулы грамотрицательных бактерий – представителей нормальной микрофлоры кишечника человека – способны подавлять воспалительный процесс в кишечнике. Везикулы *Bacteroides fragilis*, взаимодействуя с TLR2 дендритных клеток, запускали секрецию ИЛ-10 и ФНО- α , активируя, соответственно, регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) и Т-хелперы (Th) 17 типа [16,29]. Везикулы *Akkermansia muciniphila* ослабляли продукцию провоспалительных цитокинов в эпителиоцитах [30]. OMVs из штамма *Lactobacillus rhamnosus*, введённые перорально, усиливали экспрессию иммунорегуляторных маркёров, ИЛ-10 и гем-оксигеназы-1 в дендритных клетках и индуцировали образование Tregs в пейеровых бляшках и мезентериальных лимфатических узлах кишечника мышей [31]. Везикулы *L. sakei* стимулировали продукцию IgA в кишечнике [32].

Везикулы, полученные из штамма *Nissle E. coli*, снижали уровень провоспалительных маркёров и активировали ИЛ-22 в эксплантатах из толстой кишки [33]. Комбинированные OMVs из трёх штаммов лактобактерий (*L. kefir*, *L. kefiranofaciens* и *L. kefirgranum*) снижали продукцию провоспалительных цитокинов у экспериментальных мышей [34], а из двух штаммов бифидобактерий (*B. longum* и *B. bifidum*) – подавляли диарею, связанную с воспалительным процессом аллергического характера, за счёт стимуляции индукции апоптоза тучных клеток и дифференцировки наивных Т-клеток в Tregs [35].

Благодаря наличию на поверхности протективных антигенов (липополисахариды, белки наружных мембран, пили), OMVs обладают высокой иммуногенностью и адьювантными свойствами [36], способны обеспечить сильный специфический иммунный ответ, что позволяет рассматривать их в качестве кандидатов в вакцинные препараты [37]. Вакцинные препараты на основе везикул имеют ряд важных преимуществ: долгое время остаются стабильными даже при комнатной температуре, не требуют холодной цепи, буферного раствора, что делает их экономически эффективными, особенно для развивающихся стран [38].

Успешное применение разработанной более 20 лет назад вакцины против *Neisseria meningitidis* на основе OMVs [39] даёт надежду исследователям на создание профилактических препаратов с использованием везикул и при других инфекциях.

Недавно появились сообщения о разработке вакцины из везикул наружной мембраны *Bordetella parapertussis*, эффективность и безопасность которой была подтверждена на экспериментальных животных [40]. Также интересно, что комбинированный препарат, содержащий О-антиген из наружных мембран *B. parapertussis*, и OMVs, полученные из *B. pertussis*, защищал мышей от заражения этими патогенами.

Успешным является процесс создания комбинированной вакцины против *Salmonella typhi* и *S. paratyphi A* на основе OMVs этих возбудителей [41]. Показано, что трёхкратная пероральная иммунизация ею взрослых мышей вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ, а двукратная – предотвращает развитие системной инфекции у взрослых мышей после заражения летальной дозой возбудителей. Эти данные свидетельствуют о возможности использования предложенного препарата в качестве новой вакцины против заболеваний, вызываемых этими возбудителями.

A.E. Schager et al. (2018) показали, что введение везикул наружных мембран, продуцируемых штаммами *S. typhimurium*, вызывает выработку антител у взрослых мышей [42].

Обнаружено наличие протективной активности у OMVs возбудителя дизентерии [43]. После пероральной четырёхкратной иммунизации взрослых мышей очищенными препаратами везикул *Shigella boydii* 4 серотипа антитела против этих пузырьков обнаруживались в сыворотке животных до 120 дней. Опыты по передаче пассивного иммунитета потомству показали, что при пероральном введении везикул наружных мембран возбудителя дизентерии взрослым самкам мышей была обеспечена защита их потомства против *Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri* 2a, 3a, 6 серотипов и *Sh. sonnei*. По мнению авторов, эти результаты исследования могут способствовать разработке вакцины против дизентерии [43].

Активно ведутся экспериментальные работы по изучению возможности использования OMVs

для создания профилактических препаратов против особо опасных бактериальных инфекций [44].

Были получены доказательства эффективности применения везикул в качестве потенциальной вакцины против туляремии. Вакцинация мышей OMVs, выделяемых *Francisella novicida*, обеспечивала защиту животных от заражения их 50 LD50 *F. novicida* [44,46].

Наличие ряда преимуществ у вакцин на основе везикул наружных мембран перед живыми вакцинами, которые имеют остаточную вирулентность, побочные эффекты из-за индукции сильного иммунного ответа, делает актуальным создание более безопасных противобруцеллёзных препаратов, состоящих из OMVs [47]. Показано, что внутримышечное введение везикул экспериментальным животным индуцировало развитие клеточного иммунного ответа и защищало мышей от заражения вирулентным штаммом *B. melitensis* 16M.

Предприняты успешные попытки создания профилактического препарата против чумы с помощью везикул наружной мембраны *Bacteroides thetaiotaomicron*, в которых стабильно экспрессируются F1 и V антигены чумы в иммуногенной форме [48]. При интраназальном введении OMVs вызывали продукцию IgG в сыворотке крови и IgA в верхних и нижних дыхательных путях. Авторами сделан вывод, что разработанная противочумная вакцина обладает определёнными преимуществами: не вызывает каких-либо побочных эффектов, изменения состава резидентных микробных сообществ (микробиоты); обладает высокой стабильностью, не требует холодовой цепи; проявляет адъювантные свойства и способность стимулировать как гуморальные, так и клеточно-опосредованные иммунные реакции; пероральный и интраназальный способы введения позволяют осуществлять массовую вакцинацию в сложных условиях и при относительно низких затратах.

Лицензированной вакцины против сапа и мелиоидоза, ориентированной на людей или животных, в настоящее время не существует. Экспериментально Н. Petersen et al. (2014) показали, что иммунизация с помощью OMVs *Burkholderia pseudomallei* защищает от аэрозольной и системной инфекции мышей BALB/C [49]. Иммунизация макак-резусов везикулами наружных мембран этого возбудителя индуцирует формирование гуморального иммунного ответа на белковые и полисахаридные антигены, не проявляя токсичности или реактогенности. Дальнейшее изучение защитной эффективности экспериментальной вакцины на основе OMVs *B. pseudomallei* проводили на приматах [48]. S.M. Baker et al. (2017) выявили, что иммунизация обеспечивала защиту животных от легочного мелиоидоза [50]. Интересно, что иммунизация мышей и макак-резусов везикулами *B. pseudomallei* защищала их от аэрозольного заражения *B. mallei*. При этом у иммунизированных животных регистрировались IgG к антигенам *B. mallei*,

а также активация специфических клонов CD4⁺T-лимфоцитов Th1/Th17 типа и CD8⁺T-лимфоцитов, что подтверждает способность вакцины на основе везикул запускать реакции гуморального и клеточного звеньев иммунитета против общих для обоих возбудителей антигенов и формировать перекрёстный иммунитет [50]. M.H. Norris et al. (2018) получены три препарата OMVs, выделяемых *B. pseudomallei* Bp82, *B. thailandensis* E555 и *B. thailandensis* TxDOH, и исследована их иммуногенная и протективная активность [50]. У мышей, привитых полным набором везикул наружных мембран, регистрировался высокий уровень гуморального иммунитета, однако лучшие результаты были получены у животных, вакцинированных OMVs *B. thailandensis* E555: они защитили 100% мышей от острой инфекции, в то время как остальные препараты обеспечили защиту более 90% животных [51].

Первые эксперименты по изучению возможности использования OMVs *Vibrio cholerae* для создания вакцины нового поколения были проведены S. Schild et al. (2008) [52]. Показано, что интраназальная иммунизация мышей везикулами холерных вибрионов индуцировала высокие титры специфических антител. Позднее было продемонстрировано, что интраназальная иммунизация OMVs самок мыши предотвращала развитие холеры у их потомства [52]. Анализ содержимого желудка и сыворотки мышат-сосунков выявил наличие иммуноглобулинов против везикул. Также IgA и IgG1 были обнаружены в фекалиях иммунизированных взрослых мышей, что указывало на формирование иммунного ответа на слизистых желудочно-кишечного тракта. Пероральная иммунизация взрослых кроликов очищенными пузырьками наружной мембраны холерных вибрионов вызывала продукцию и длительное сохранение высоких титров антител и обеспечивала напряжённый иммунитет, защищая от заражений вирулентными штаммами холеры [53]. Сделан вывод, что вакцина, состоящая из OMVs, является менее реактогенной, чем вакцинные препараты на основе живых или убитых вибрионов.

Об эффективности препаратов, содержащих везикулы *V. cholerae*, свидетельствуют результаты, полученные A.L. Bishop et al. [54] и другими исследователями [55]. Показано, что интраназальная и пероральная иммунизация самок взрослых мышей OMVs холерных вибрионов защищала их потомство от заражения клиническими и неклиническими штаммами *V. cholerae*. Доказано, что основным протективным антигеном везикул является O-антиген липополисахарида. Также индуцировался достаточно сильный иммунный ответ против нескольких поверхностных белков. Выявлено, что вакцинация OMVs блокировала подвижность вибрионов и их способность к колонизации тонкого кишечника животных, однако снижение вирулентности возбудителя не приводило к его

гибели. Сделан вывод, что защита от вибрионов O1 и O139 серогрупп может быть достигнута только путем иммунизации смесью везикул *V. cholerae* O1 и O139 [55].

Позднее были проведены успешные эксперименты по созданию комбинированной вакцины на основе OMVs против возбудителей холеры и ЕТЕС [56]. Интраназальное введение мышам смеси везикул этих возбудителей индуцировало гуморальный иммунный ответ и активировало защиту против обоих патогенов. Причем интересно, что смесь OMVs вызывала формирование гуморально-видоспецифического иммунного ответа против обоих патогенов, сопоставимого с таковым у групп животных, получающих только один тип везикул. Сделан вывод о перспективности объединения везикул различных возбудителей с целью создания вакцинного препарата против нескольких грам-отрицательных бактерий [56].

М. Sedaghat et al. (2019), оценивая формирование гуморального иммунитета после иммунизации мышей везикулами *V. cholerae* O1 *El Tor Inaba*, выявили увеличение уровней сывороточных IgG и, особенно, IgA. Эти показатели постепенно снижались к концу восьмой недели поствакцинального периода, что свидетельствовало о значительном иммунном ответе по сравнению с контрольными группами животных, в том числе получавших коммерческую вакцину [39]. Интересно, что более высокие титры IgG и sIgA были в фекалиях иммунизированных

OMVs мышей. Это позволило предположить, что именно sIgA обеспечивает большую часть защиты от колонизации *V. cholerae* слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а увеличение продукции антител может быть связано с адьювантными свойствами везикул. Наличие у OMVs *V. cholerae* адьювантной активности, способности индуцировать длительную защиту у мышей может служить основанием для разработки нового поколения вакцинных препаратов на основе везикул наружных мембран холерных вибрионов [39].

Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение структуры, факторов образования, функциональной значимости механизмов действия бактериальных везикул, а также роли этих образований в пато- и иммуногенезе различных заболеваний позволят определить научные подходы к разработке вакцинных препаратов на их основе [38]. Использование везикул в качестве средств доставки биологических препаратов и различных антигенов открывает новые возможности для совершенствования терапии и профилактики различных инфекций [38]. Наличие определенных преимуществ у этих структур по сравнению с живыми и сложными химическими вакцинами, возможность использования коктейля из везикул для разработки комплексных вакцин с адресной доставкой делает перспективным развитие данного направления.

Литература

- Théry S, Witwer K.W, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV 2014 guidelines // *J of Extracellular Vesicles*. 2018 Vol.8. P. 1–43.
- Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М., Ткаченко Е.И. Внеклеточные везикулы (экзосомы) и их роль в биологии бактерий и реализации их патогенного потенциала // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020 Т.179, № 7. С. 118–130.
- Луста К.А., Кондашевская М.В. Участие внеклеточных мембранных нановезикул бактерий в патологических процессах (обзор литературы) // *Вестник новых мед. технологий. Электронное издание*. 2019, № 2. С. 148–157.
- Луста К.А. Бактериальные мембранные внеклеточные нановезикулы: строение, биогенез, функции, использование в биотехнологии и медицине (обзор) // *Прикладная биохим. и микробиол.* 2015 Т.51, № 5. С. 443–452.
- Schooling S.R., Beveridge T.J. Membrane vesicles: an overlooked component of the matrices of biofilms // *J Bacteriol.* 2006 Vol.188, №16. P. 5945–5957.
- Perez-Cruz C., Delgado L., López-Iglesias C., Mercade E. Outer-inner membrane vesicles naturally secreted by gram-negative pathogenic bacteria // *PLoS ONE*. 2015 Vol.10, № 1. e0116896.
- Horstman A.L., Kuehn M.J. Bacterial surface association of heat-labile enterotoxin through lipopolysaccharide after secretion via the general secretory pathway // *J Biol Chem*. 2002 Vol.277, № 36. P. 32538–32545.
- Lai C.H., Listgarten M.A., Hammond B.F. Comparative ultrastructure of leukotoxic and non-leukotoxic strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* // *J Periodontol Res*. 1981 Vol.16. P. 379–389.
- Baumgarten T., Sperling S., Seifert J., von Bergen M., et al. Membrane vesicle formation as a multiple-stress response mechanism enhances *Pseudomonas putida* DOT11E cell surface hydrophobicity and biofilm formation // *Appl Environ Microbiol.* 2012 Vol.78, №17. P. 6217–6224.
- Kataguchi A., Nakayama K., Ichiyama S., et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* vesicles on coaggregation of *Staphylococcus aureus* to oral microorganisms // *Curr Microbiol.* 2003 Vol.47, №6. P. 485–491.
- Kuehn M.J., Kesty N.C. Bacterial outer membrane vesicles and the host-pathogen interaction // *Genes Dev*. 2005 Vol.19, №22. P. 2645–2655.
- Stentz R., Carvalho A.L., Jones E.J., Carding S.R. Fantastic voyage: The journey of intestinal microbiota-derived microvesicles through the body // *Biochem Soc Trans*. 2018 Vol.46. P. 1021–1027.
- Bose S., Aggarwal S., Singh D. V., Acharya N. Extracellular vesicles: An emerging platform in gram-positive bacteria // *Microb Cell*. 2020 Vol.7, №12. P.312–322.
- Ellis T.N., Kuehn M.J. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles // *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010 Vol.74, №1. P.81–94.
- O'Donoghue E.J., Krachler A.M. Mechanisms of outer membrane vesicle entry into host cells // *Cell Microbiol*. 2016 Vol.18, №11. P. 1508–1517.
- Zakharzhevskaya N.B., Vanyushkina A.A., Altukhov I.A., et al. Outer membrane vesicles secreted by pathogenic and nonpathogenic *Bacteroides fragilis* represent different metabolic activities // *Sci. Rep.* 2017 Vol.7. P. 5008.
- Ellen A.F., Albers S.-V., Huibers W., et al. Proteomic analysis of secreted membrane vesicles of archaeal *Sulfolobus* species reveals the presence of endosome sorting complex components // *Extremophiles*. 2009 Vol.13, №1. P. 67–79.
- Kunsmann L., Ruter C., Bauwens A., et al. Virulence from vesicles: novel mechanisms of host cell injury by *Escherichia coli* O104:H4 outbreak strain // *Sci Rep*. 2015 Vol.5. P. 13252.
- Olofsson A., Vallstrom A., Petzold K., et al. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles // *Mol Microbiol*. 2010 Vol.77, №6. P.1539–1555.
- Zingl F.G., Kohl P., Cakar F., et al. Outer membrane vesiculation facilitates surface exchange and in vivo adaptation of *Vibrio cholerae* // *Cell Host Microbe*. 2020 Vol.27. P. 225–237.
- Kesty N.C., Mason K.M., Reedy M., et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* vesicles target toxin delivery into mammalian cells // *EMBO J*. 2004 Vol.23, №23. P.4538–4549.
- Xie H. Biogenesis and function of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles // *Future Microbiol.* 2015 Vol.10, №9. P. 1517–1527.
- Jin J.S., Kwon S.-O., Moon D.C., et al. *Acinetobacter baumannii* secretes cytotoxic outer membrane protein A via outer membrane vesicles // *J Pone*. 2011 Vol.6, №2. e17027.
- Соколов А.В., Костин Н.Н., Овчинникова Л.А., и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов в липидоподобных наноконтейнерах и внеклеточных везикулах // *Acta Naturae*. 2019 Т.11, №2 (41). С. 28–41.
- Lee J.C., Lee E.J., Lee J.H., et al. *Klebsiella pneumoniae* secretes outer membrane vesicles that induce the innate immune response // *FEMS Microbiol. Lett.* 2012 Vol.331, №1. P. 17–24.
- Shen Y., Letizia M., Torchia, G., et al. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection // *Cell Host Microbe*. 2012 Vol.12. P.509–520.
- Schetters S.T.T., Jong W.S.P., Horrevorts S.K., et al. Outer membrane vesicles engineered to express membrane-bound antigen program dendritic cells for cross-presentation to CD8⁺ T cells // *Acta Biomater*. 2019 Vol.91. P. 248–257.

28. Johnston E.L., Heras B., Kufer T.A., Kaparakis-Liaskos M. Detection of bacterial membrane vesicles by nod-like receptors // *J Mol Sci.* 2021 Vol.22, №3. P. 1005.
29. Filiano A.J., Xu Y., Tustison N.J., et al. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behavior // *Nature.* 2013 Vol.535. P. 425–429.
30. Kang C.S., Ban M., Choi E.J., et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis // *PLoS ONE.* 2013 Vol.8. e76520.
31. Al-Nedawi K., Mian M.F., Hossain N., et al. Gut commensal microvesicles reproduce parent bacterial signals to host immune and enteric nervous systems // *FASEB J.* 2015 Vol.29. P. 684–695.
32. Yamasaki-Yashiki S., Miyoshi Y., Nakayama T., et al. IgA-enhancing effects of membrane vesicles derived from *Lactobacillus sakei* subsp. *sakei* NBRC15893 // *Biosci. Microbiota Food Health.* 2019 Vol.38. P. 23–29.
33. Fábrega M.J., Rodríguez-Nogales A., Garrido-Mesa J., et al. Intestinal anti-inflammatory effects of outer membrane vesicles from *Escherichia coli* nissle 1917 in dss-experimental colitis in mice // *Front. Microbiol.* 2017 Vol.8. P. 1274.
34. Seo M.K., Park E.J., Ko S.Y., et al. Therapeutic effects of kefir grain *Lactobacillus*-derived extracellular vesicles in mice with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced inflammatory bowel disease // *J Dairy Sci.* 2018 Vol.101. P. 8662–8671.
35. Kim J.H., Jeun E.J., Hong C.P., et al. Extracellular vesicle-derived protein from *Bifidobacterium longum* alleviates food allergy through mast cell suppression // *J Allergy Clin. Immunol.* 2016 Vol.137. P. 507–516.
36. Pritsch M., Ben-Khaled N., Chaloupka M., et al. Comparison of intranasal outer membrane vesicles with cholera toxin and injected MF59C.1 as adjuvants for malaria transmission blocking antigens AnAPN1 and Pfs48/45 // *J Immunology Res.* 2016. e 3576028.
37. Macia L., Nanan R., Hosseini-Beheshti E., Grau G.E. Host- and microbiota-derived extracellular vesicles immune function and disease development // *Int J Mol Sci.* 2020 Vol.21, №1. P. 107.
38. Van der Pol L., Stork M., van der Ley P. Outer membrane vesicles as platform vaccine technology // *Biotechnol J.* 2015 Vol.10, №11. P.1689–1706.
39. Sedaghat M., Siadat S. D., Mirabzadeh E., et al. Evaluation of antibody responses to outer membrane vesicles (OMVs) and killed whole cell of *Vibrio cholerae* O1 El-Tor in immunized mice Iran // *J Microbiol.* 2019 Vol.11, №3. P. 212–219.
40. Bottero D., Zurita M.E., Gaillard M.E., et al. Outer-membrane-vesicle-associated O antigen, a crucial component for protecting against *Bordetella parapertussis* // *Infection Frontiers in immunology.* 2018 Vol.9. P. 2501.
41. Howlader D.R., Koley H., Sinha R., et al. Development of a novel *S. typhi* and paratyphi A outer membrane vesicles based bivalent vaccine against enteric fever // *PLoS ONE.* 2018 Vol.13, №9. e0203631.
42. Schager A.E., Dominguez-Medina C.C., Necchi F., et al. IgG responses to porins and lipopolysaccharide within an outer membrane-based vaccine against nontyphoidal *Salmonella* develop at discordant rates // *mBio.* 2018 Vol.9, №2. e 02379–17.
43. Mitra S., Barman S., Nag D., et al. Outer membrane vesicles of *Shigella boydii* type 4 induce passive immunity in neonatal mice // *Fems Immunology et Medical Microbiology.* 2012 Vol.66, №2. P. 240–250.
44. Корнева А.В., Николаев В.В., Половинкина В.С., и др. Получение, характеристика и вакцинный потенциал поверхностных структур бактериальных возбудителей особо опасных инфекций // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2019 №37. С. 91–92.
45. Pierson T., Matrakas D., Taylor Y.U., et al. Proteomic characterization and functional analysis of outer membrane vesicles of *Francisella novicida* suggests possible role in virulence and use as a vaccine // *J Proteome Res.* 2011 Vol.10, №3. P. 954–967.
46. McCaig W.D., Koller A., Thanassi D.G. Production of outer membrane vesicles and outer membrane tubes by *Francisella novicida* // *J Bacteriol.* 2013 Vol.195, №6. P. 1120–1132.
47. Avila-Calderón E.D., Lopez-Merino A, Jain N., et al. Characterization of outer membrane vesicles from *Brucella melitensis* and protection induced in mice // *Clinical and Developmental Immunology.* 2012 Vol.2. P. 352493.
48. Byvalov A.A., Konyshov I.V., Uversky V.N., et al. *Yersinia* outer membrane vesicles as potential vaccine candidates in protecting against plague // *Biomolecules.* 2020 Vol.10, №12. e.1694.
49. Petersen H., Nieves W., Russell-Lodrigue K., et al. Evaluation of a *Burkholderia pseudomallei* outer membrane vesicle vaccine in nonhuman primates // *Procedia Vaccinal.* 2014 Vol.8. P. 38–42.
50. Baker S.M., Davitt C.J.H., Motyka N., et al. A *Burkholderia pseudomallei* outer membrane vesicle vaccine provides cross protection against inhalational glanders in mice and non-human primates // *Vaccine.* 2017 Vol.5, №4. P. 49.
51. Norris M.H., Khan M.S.R., Chirakul S., et al. Outer membrane vesicle vaccines from biosafe surrogates prevent acute lethal glanders in mice // *Vaccine.* 2018 Vol.6, №1. P. 5.
52. Schild S., Nelson E.J., Camilli A. Immunization with *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles induces protective immunity in mice // *Infect Immun.* 2008 Vol.76, №10. P. 4554–4563.
53. Roy N., Barman S., Ghosh A., et al. Immunogenicity and protective efficacy of *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles in rabbit model // *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010 Vol.60, №1. P.18–27.
54. Bishop A.L., Tarique A.A., Patimalla B., et al. Immunization of mice with *Vibrio cholerae* outer-membrane vesicles protects against hyperinfectious challenge and blocks transmission // *Journal of Infectious Diseases.* 2012 Vol.205, №3. P.412–421.
55. Leitner D.R., Feichter S., Schild-Prüfer K., et al. Lipopolysaccharide modifications of a cholera vaccine candidate based on outer membrane vesicles reduce endotoxicity and reveal the major protective antigen // *Infect Immun.* 2013 Vol.81, №7. P. 2379–2393.
56. Leitner D.R., Lichtenegger S., Temel P., et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles // *Front Microbiol.* 2015 Vol. 6. P. 823.

References

1. Théry S, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV 2014 guidelines. *J Extracellular Vesicles.* 2018; 8:1–43. doi: ORG/10.1080/20013078.2018.1535750
2. Shenderov BA, Sinica AV, Zaharchenko MM, Tkachenko EI. Vnekletochnye vezikuly (ekzosomy) i ih rol' v biologii bakterij i realizacii ih patogennogo potentsiala. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 179 (7):118–130. (In Russ). doi: 10.31146/1682-8658-ecg179-7-118-130
3. Lusta KA, Kondashevskaya MV. Uchastie vnekletochnykh membrannykh nanovezikul bakterij v patologicheskikh processah (obzor literatury). Vestnik novykh med. tekhnologij. 2019; 2:148–157. (In Russ). doi: 10.24411/2075-4094-2019-16306
4. Lusta KA. Bakterial'nye membrannye vnekletochnye nanovezikuly: stroenie, biogenez, funkcii, ispol'zovanie v biotekhnologii i medicine (obzor). Prikladnaya biohim. i mikrobiol. 2015;51(5):443–452. (In Russ). doi:10.7868/S0555109915040091
5. Schooling SR, Beveridge TJ. Membrane vesicles: an overlooked component of the matrices of biofilms. *J Bacteriol.* 2006;188(16):5945–5957. doi: 10.1128/jb.00257-06
6. Perez-Cruz C, Delgado L, López-Iglesias C, Mercade E. Outer-inner membrane vesicles naturally secreted by gram-negative pathogenic bacteria. *PLoS ONE.* 2015;10(1):e0116896. doi: 10.1101/gad.1299905
7. Horstman AL, Kuehn MJ. Bacterial surface association of heat-labile enterotoxin through lipopolysaccharide after secretion via the general secretory pathway. *Biol Chem.* 2002; 277(36): 32538–32545. doi:10.1074/jbc.m203740200
8. Lai CH, Listgarten MA, Hammond BF. Comparative ultrastructure of leukotoxic and non-leukotoxic strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol Res.* 1981;16:379–389. doi: 10.1111/j.1600-0765.1981.tb00989.x
9. Baumgarten T, Sperling S, Seifert J, et al. Membrane vesicle formation as a multiple stress response mechanism enhances *Pseudomonas putida* DOT11E cell surface hydrophobicity and biofilm formation. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6217–6224. doi:10.1128/AEM.01525-12
10. Kamaguchi A, Nakayama K, Ichihama S, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* vesicles on coaggregation of *Staphylococcus aureus* to oral microorganisms. *Curr Microbiol.* 2003;47(6):485–491. doi: 10.1007/s00284-003-4069-6
11. Kuehn MJ, Kesty NC. Bacterial outer membrane vesicles and the host-pathogen interaction. *Genes Dev.* 2005;19(22):2645–2655. doi: 10.1101/gad.1299905
12. Stentz R, Carvalho AL, Jones EJ, Carding SR. Fantastic voyage: The journey of intestinal microbiota-derived microvesicles through the body. *Biochem Soc Trans.* 2018;46:1021–1027. doi: 10.1042/BST20180114
13. Bose S, Aggarwal S, Singh DV, Acharya N. Extracellular vesicles: An emerging platform in gram-positive bacteria. *Microb Cell.* 2020;7(12):312–322. doi: 10.15698/mic2020.12.737
14. Ellis TN, Kuehn MJ. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(1):81–94. doi: 10.1128/MMBR.00031-09
15. O'Donoghue EJ, Krachler AM. Mechanisms of outer membrane vesicle entry into host cells. *Cell Microbiol.* 2016;18(11):1508–1517. doi: 10.1111/cmi.12655
16. Zakharzhevskaya NB, Vanyushkina AA, Altukhov IA, et al. Outer membrane vesicles secreted by pathogenic and nonpathogenic *Bacteroides fragilis* represent different metabolic activities. *Sci. Rep.* 2017;7:5008. doi: 10.1038/s41598-017-05264-6
17. Ellen AF, Albers S-V, Huibers W, et al. Proteomic analysis of secreted membrane vesicles of archaeal *Sulfolobus* species reveals the presence of endosome sorting complex components. *Extremophiles.* 2009;13(1):67–79. doi: 10.1007/s00792-008-0199-x
18. Kunsmann L, Ruter C, Bauwens A, et al. Virulence from vesicles: novel mechanisms of host cell injury by *Escherichia coli* O104:H4 outbreak strain. *Sci Rep.* 2015;5:13252. doi: 10.1038/srep13252
19. Olofsson A, Vallstrom A, Petzold K, et al. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles. *Mol Microbiol.* 2010;77(6):1539–1555. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07307.x
20. Zingl FG, Kohl P, Cakar F, et al. Outer membrane vesiculation facilitates surface exchange and in vivo adaptation of *Vibrio cholerae*. *Cell Host Microbe.* 2020;27:225–237. doi: org/10.1016/j.chom.2019.12.002
21. Kesty NC, Mason KM, Reedy M, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* vesicles target toxin delivery into mammalian cells. *EMBO J.* 2004;23(23):4538–4549. doi: 10.1038/sj.emboj.7600471
22. Xie H. Biogenesis and function of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Future Microbiol.* 2015;10(9):1517–1527. doi: 10.2217/fmb.15.63
23. Jin JS, Kwon S-O, Moon DC, et al. *Acinetobacter baumannii* secretes cytotoxic outer membrane protein A via outer membrane vesicles. *Journal Pone.* 2011;6(2):e17027. doi: 10.1371/journal.pone.0017027
24. Sokolov AV, Kostin NN, Ovchinnikova LA, et al. Napravlenyj transport lekarstvennykh preparatov v lipidopodobnykh nanokontejnerah i vnekletochnykh vezikulah. *Acta Naturae.* 2019; 11(2, Suppl 41):28–41. (In Russ). doi: 10.32607/20758251-2019-11-2-28-41
25. Lee JC, Lee EJ, Lee JH, et al. *Klebsiella pneumoniae* secretes outer membrane vesicles that induce the innate immune response. *FEMS Microbiol. Lett.* 2012;331(1):17–24. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02549.x
26. Shen Y, Letizia M, Torchia G, et al. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection. *Cell Host Microbe.* 2012;12:509–520. doi: 10.1016/j.chom.2012.08.004

27. Schetters STT, Jong WSP, Horrevorts SK, et al. Outer membrane vesicles engineered to express membrane-bound antigen program dendritic cells for cross-presentation to CD8⁺T cells. *Acta Biomater.* 2019;91:248–257. doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.033
28. Johnston EL, Heras B, Kufer TA, Kaparakis-Liaskos M. Detection of bacterial membrane vesicles by nod-like receptors. *J Mol Sci.* 2021;22(3):1005. doi: 10.3390/jms22031005
29. Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, et al. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behavior. *Nature.* 2013;535:425–429. doi: 10.1038/nature18626
30. Kang CS, Ban M, Choi EJ, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Actinomyces muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS ONE.* 2013;8:e76520. doi: 10.1371/journal.pone.0076520. eCollection 2013
31. Al-Nedawi K, Mian MF, Hossain N, et al. Gut commensal microvesicles reproduce parent bacterial signals to host immune and enteric nervous systems. *FASEB J.* 2015;29:684–695. doi: 10.1096/fj.14-259721
32. Yamasaki-Yashiki S, Miyoshi Y, Nakayama T, et al. IgA-enhancing effects of membrane vesicles derived from *Lactobacillus sakei* subsp. *sakei* NBRC15893. *Biosci. Microbiota Food Health.* 2019;38:23–29. doi:10.12938/bmfh.18-015
33. Fábrega MJ, Rodríguez-Nogales A, Garrido-Mesa J, et al. Intestinal anti-inflammatory effects of outer membrane vesicles from *Escherichia coli* nissle 1917 in dss-experimental colitis in mice. *Front. Microbiol.* 2017;8:1274. doi: 10.3389/fmicb.2017.01274
34. Seo MK, Park EJ, Ko SY, et al. Therapeutic effects of kefir grain *Lactobacillus*-derived extracellular vesicles in mice with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced inflammatory bowel disease. *J Dairy Sci.* 2018;101:8662–8671. doi: 10.3168/jds.2018-15014
35. Kim JH, Jeun EJ, Hong CP, et al. Extracellular vesicle-derived protein from *Bifidobacterium longum* alleviates food allergy through mast cell suppression. *J Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:507–516. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.016
36. Pritsch M, Ben-Khaled N, Chaloupa M, et al. Comparison of intranasal outer membrane vesicles with cholera toxin and injected MF59C.1 as adjuvants for malaria transmission blocking antigens AnAPN1 and Pfs48/45. *J Immunology Res.* 2016;e3576028. doi: 10.1155/2016/3576028
37. Macia L, Nanan R, Hosseini-Beheshti E, Grau G.E. Host- and microbiota-derived extracellular vesicles immune function and disease development. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):107. doi:10.3390/jms21010107
38. van der Pol L, Stork M, van der Ley P. Outer membrane vesicles as platform vaccine technology. *Biotechnol J.* 2015;10(11):1689–1706. doi: 10.1002/biot.201400395
39. Sedaghat M, Siadat SD, Mirabzadeh E, et al. Evaluation of antibody responses to outer membrane vesicles (OMVs) and killed whole cell of *Vibrio cholerae* O1 El-Tor in immunized micelran. *Iran J Microbiol.* 2019;11(3):P.212–219. doi.org/10.18502/ijm.v11i3.1317
40. Bottero D, Zurita ME, Gaillard ME, et al. Outer-membrane-vesicle-associated O antigen, a crucial component for protecting against *Bordetella parapertussis*. *Infection Frontiers in Immunology.* 2018;9:2501. doi.org/10.3389/fimmu.2018.02501
41. Howlader DR, Koley H, Sinha R, et al. Development of a novel *S. typhi* and paratyphi A outer membrane vesicles based bivalent vaccine against enteric fever. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203631. doi.org/10.1371/journal.pone.0203631
42. Schager AE, Dominguez-Medina CC, Necchi F, et al. IgG responses to porins and lipopolysaccharide within an outer membrane-based vaccine against nontyphoidal *Salmonella* develop at discordant rates. *mBio.* 2018;9:e02379–17. doi: 10.1128/mBio.02379-17
43. Mitra S, Barman S, Nag D, et al. Outer membrane vesicles of *Shigella boydii* type 4 induce passive immunity in neonatal mice. *Fems Immunology et Medical Microbiology.* 2012;66(2):240–250. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.01004.x
44. Karneva AV, Nikolaev VB, Polovinkina VS, et al. Poluchenie, harakteristika i vakcinnyy potencial poverhnostnyh struktur bakterial'nyh vozбудitelej osobo opasnyh infekcij. *Dal'nevostochnyy zhurnal infekcionnoy patologii.* 2019;37(Suppl 37):91–92. (In Russ). <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=392565>
45. Pierson T, Matrakas D, Taylor YU, et al. Proteomic characterization and functional analysis of outer membrane vesicles of *Francisella novicida* suggests possible role in virulence and use as a vaccine. *J Proteome Res.* 2011;10(3):954–967. doi: 10.1021/pr1009756
46. McCaig WD, Koller A, Thanassi DG. Production of outer membrane vesicles and outer membrane tubes by *Francisella novicida*. *J Bacteriol.* 2013;195(6):1120–1132. doi: 10.1128/JB.02007-12
47. Avila-Calderón ED, Lopez-Merino A, Jain N, et al. Characterization of outer membrane vesicles from *Brucella melitensis* and protection induced in mice. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012;352493. doi.org/10.1155/2012/352493
48. Byvalov AA, Konyshv IV, Uversky VN, et al. *Yersinia* outer membrane vesicles as potential vaccine candidates in protecting against plague. *Biomolecules.* 2020;10(12):e1694. doi: 10.3390/biom10121694
49. Petersen H, Nieves W, Russell-Lodrigue K, et al. Evaluation of a *Burkholderia pseudomallei* outer membrane vesicle vaccine in nonhuman primates. *Procedia Vaccinal.* 2014;8:38–42. doi: 10.1016/j.provac.2014.07.007
50. Baker SM, Davitt CJ, H, Motyka N, et al. A *Burkholderia pseudomallei* outer membrane vesicle vaccine provides cross protection against inhalational glanders in mice and non-human primates. *Vaccine.* 2017;5(4):49. doi: 10.3390/vaccines5040049
51. Norris MH, Khan MSR, Chirakul S, et al. Outer membrane vesicle vaccines from biosafe surrogates prevent acute lethal glanders in mice. *Vaccine.* 2018;6(1):5. doi: 10.3390/vaccines6010005
52. Schild S, Nelson EJ, Camilli A. Immunization with *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles induces protective immunity in mice. *Infect Immun.* 2008;76(10):4554–4563. doi: 10.1128/IAI.00532-08
53. Roy N, Barman S, Ghosh A, et al. Immunogenicity and protective efficacy of *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles in rabbit model. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;60(1):18–27. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00692.x
54. Bishop AL, Tarique AA, Patimalla B, et al. Immunization of mice with *Vibrio cholerae* outer-membrane vesicles protects against hyperinfectious challenge and blocks transmission. *Journal of Infectious Diseases.* 2012;205(3):412–421. doi: 10.1093/infdis/jir756
55. Leitner DR, Feichter S, Schild-Prüfer K, et al. Lipopolysaccharide modifications of a cholera vaccine candidate based on outer membrane vesicles reduce endotoxicity and reveal the major protective antigen. *Infect Immun.* 2013;81(7):2379–2393. doi: 10.1128/IAI.01382-12
56. Leitner DR, Lichtenegger S, Temel P, et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles. *Front Microbiol.* 2015;6:823. doi: 10.3389/fmicb.2015.00823

Об авторах

- **Наталья Дмитриевна Омельченко** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. natalya.omelchenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>.
- **Инна Александровна Иванова** – к. б. н., ведущий научный сотрудник с врио зав. лабораторией иммунологии ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ivanova_ia@antiplague.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>.
- **Ольга Викторовна Дуванова** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. olga_duvanova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1702-1620>.
- **Елена Сергеевна Шипко** – младший научный сотрудник лаборатории диагностики ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. helena.shipman@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-8517-2789>.
- **Анна Владимировна Филиппенко** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ООИ, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. annushka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>.
- **Анастасия Александровна Труфанова** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. nastyasia61@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>.

Поступила: 29.06.2021. Принята к печати: 14.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia D. Omelchenko** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Immunology Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. natalya.omelchenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>.
- **Inna A. Ivanova** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher with Acting Head of the Immunology Laboratory Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. ivanova_ia@antiplague.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>.
- **Olga V. Duvanova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Diagnostic Laboratory Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. olga_duvanova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1702-1620>.
- **Elena S. Shipko** – Junior Researcher, Laboratory of Diagnostic Laboratory Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. helena.shipman@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-8517-2789>.
- **Anna V. Filippenko** – Junior Researcher, Laboratory of Immunology Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. filippenko.annushka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>.
- **Anastasia A. Trufanova** – Junior Researcher, Laboratory of Immunology Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. nastyasia61@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>.

Received: 29.06.2021. Accepted: 14.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



**Доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
академик РАЕН, научный руководитель
Московского НИИ эпидемиологии
и микробиологии им. Г. Н. Габричевского
Роспотребнадзора
Владимир Андрианович АЛЁШКИН
4 мая отмечает 75-летний юбилей**

Владимир Андрианович Алёшкин – выпускник Второго московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова (ныне – Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова). Ещё будучи студентом, он начал работать на кафедре фармакологии, где и продолжил свою научную деятельность после окончания института (1972 г.) и обучения в аспирантуре (1973–1976 гг.). В 1977 г. В. А. Алёшкин стал сотрудником МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, в стенах которого прошел путь от младшего научного сотрудника до директора института (1994 г.). В 1980 г. В. А. Алёшкин защитил кандидатскую и в 1992 г. – докторскую диссертацию на тему «Лечебно-профилактические и диагностические препараты крови человека на основе безотходной технологии». В 1993 г. Владимиру Андриановичу было присвоено звание профессора, в 2004 г. – Заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Профессор В. А. Алёшкин – высококвалифицированный специалист в области иммунологии, иммунохимии и биотехнологии производства препаратов крови. Он является основателем перспективного научного направления по разработке методов – «Безотходной технологии получения препаратов крови», благодаря которой получен ряд высокоэффективных лечебных средств в едином технологическом процессе.

В. А. Алёшкин впервые предложил и научно обосновал концепцию энтерального применения иммуноглобулиновых препаратов (Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) – Кипферон суппозитории). Разработанные им иммуноглобулиновые препараты для орального и ректального применения блестяще зарекомендовали себя во многих сферах медицины, в том числе в педиатрической и гинекологической практике. При его непосредственном участии создан специфический пероральный иммуноглобулиновый препарат, обладающий антиротавирусной активностью.

Под руководством В. А. Алёшкина сформирована стратегия создания отечественных иммуноглобулиновых препаратов для внутривенного введения четвертого поколения и разработана оригинальная технология их наработки (защищена патентом Российской Федерации), на основании которой создан и внедрён в медицинскую практику препарат для внутривенного введения «Габриглобин». Этот препарат с успехом применяется при лечении многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Разработанная технология используется при проведении интенсивных исследований по созданию иммуноглобулинов направленного действия: дифтерийного, цитомегаловирусного, герпетического.

В институте развиваются научные направления по эпидемиологии, клинике, лабораторной диагностике, изучению иммунного статуса человека и наблюдению за возбудителями детских капельных, кишечных, внутрибольничных инфекций и различных инфекционно-воспалительных процессов.

В течение ряда лет В. А. Алёшкин курировал деятельность Научно-методического центра по надзору за корью и краснухой, созданного на базе института. Итогом этой работы явилась монография «Корь в России: проблемы ликвидации», подготовленная с коллегами и единомышленниками.

Одним из приоритетных и традиционных направлений института являются исследования в области микробной экологии человека, создания средств коррекции дисбиотических состояний организма человека и изучения их клинической эффективности (Кипацид, Габрифлорин, синбиотики Нормоспектрум, Бифидум-Мульти, Бифистим и ряд других).

Учитывая остроту проблемы распространения антибиотикоустойчивых возбудителей инфекций, по поручению Роспотребнадзора Алёшкиным В.А. создан Научно-методический центр по изучению и идентификации бактериофагов, где в сотрудничестве с представителями медицинской, фармацевтической, ветеринарной, пищевой и парфюмерно-косметической отраслей проводятся перспективные исследования по следующим направлениям использования бактериофагов: 1) бактериофагопосредованный биоконтроль; 2) фаговый биопроектинг; 3) космецевтика на основе бактериофагов; 4) доставка лекарственных средств с помощью бактериофагов; 5) лечение и профилактика острых кишечных инфекций и декомпенсированных форм дисбактериоза, а также гнойно-воспалительных заболеваний бактериального генеза; 6) фагопосредованная биодезинфекция помещений, оборудования и инструментария пищевых производств и лечебно-профилактических учреждений; 7) фагодиагностика потенциально опасных микроорганизмов; 8) разработка концепции персонализированной фаготерапии, включающей алгоритм подбора штаммового состава бактериофагов с учётом быстрого изменения циркулирующих штаммов-возбудителей и формирования антифагового иммунного ответа, создание новых лекарственных форм и методов фаготерапии.

Благодаря творческой инициативе В. А. Алёшкина и его коллег МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского пользуется большим авторитетом среди учёных и работников практического здравоохранения в России и за рубежом.

Владимир Андрианович – автор 1330 научных работ, из них 211 опубликованы в последние пять лет, соавтор 30 монографий, имеет 20 рационализаторских предложений и 192 авторских свидетельств и патентов, разработчик 2 новых медицинских технологий. Им подготовлено 60 кандидатов и 20 докторов наук в области иммунологии и микробиологии.

Учёный награжден орденом Почёта, отраслевым знаком «Отличник здравоохранения», юбилейной медалью «В память 850-летия Москвы», медалью «90 лет Госсанэпидемслужбе России», медалью «95 лет Госсанэпидемслужбе России», медалью «200 лет Минюста России», Почётной грамотой МЗ РФ, Почётной грамотой Правительства России, Благодарностью Руководителя Роспотребнадзора, 4 бронзовыми медалями ВДНХ за разработку диагностических тест-систем.

За 50-летний период научной и практической работы В. А. Алёшкин внес крупный вклад в организацию научных исследований и в решение проблем профилактики и лечения инфекционной патологии, разработал и внедрил вперые в мировой практике ряд оригинальных иммунобиологических препаратов.

**Редакция желает юбиляру здоровья, долгих плодотворных лет жизни,
воплощения задуманного и новых идей!**

