

2023

НОЯБРЬ–ДЕКАБРЬ
NOVEMBER–DECEMBER

Том 22, № 6

Vol. 22, No 6

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) / Sechenov University
Ассоциация «Национальная ассоциация специалистов по контролю
инфекционных и неинфекционных болезней» (НАСКИ)
National Association of Specialists on Control of Infectious
and Non-communicable Diseases (NASCI)

Оценка эффективности новых критериев
раннего выявления старта и интенсивности
эпидемий гриппа в Российской Федерации

4

Анализ причин и условий формирования
высокой заболеваемости острыми
респираторными инфекциями (ОРИ) населения
Алтайского края

33

Гетерогенность антибиотикорезистентных
изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных
из пищевой продукции в Москве

108

Изучение аспектов формирования генетически
детерминированной резистентности
к возбудителю норовирусной инфекции
посредством полиморфизма гена FUT2

148

12+

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Примите искренние поздравления с наступающим Новым 2024 годом!

Уходящий год был непростым для страны и всех нас. Вместе с тем мы достойно справились со всеми стоящими задачами и возникшими трудностями.

Спасибо Вам за то, что Вы ежедневным трудом способствуете решению задач, поставленных Президентом и Правительством страны по обеспечению технологического суверенитета в соответствующих областях здравоохранения и санитарно-эпидемиологического благополучия.

Эта миссия сложна и ответственна, а труд требует полной отдачи сил, опыта, знаний, душевной щедрости.

Желаю Вам здоровья, благополучия, мирного неба и новых больших успехов в деле сохранения и укрепления здоровья народа, в подготовке кадров для профилактической и лечебной медицины.

Мира и добра вам и вашим семьям!

С глубоким уважением



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

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

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

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

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

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

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

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

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

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

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

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

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

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

A. M. Saardak – editor-in-chief.

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



В НОМЕРЕ

Проблемные статьи

Оценка эффективности новых критериев раннего выявления старта и интенсивности эпидемий гриппа в Российской Федерации
Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих, К. М. Волик,
Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова, Д. А. Лизонов 4

Оригинальные статьи

Клинические проявления COVID-19 в разные периоды пандемии у лиц из профессиональных групп риска инфицирования
Т. А. Платонова, А. А. Голубкова, М. С. Скляр,
Е. А. Карбовнича, К. В. Варченко, А. А. Иванова,
А. Б. Комиссаров, Д. А. Лизонов 19

Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) населения Алтайского края
А. И. Блох, Н. А. Пеньевская, Н. В. Рудаков,
О. Ф. Егорова, Х. А. Манохина,
Л. В. Абдрашитова, Д. А. Савельев 33

Подход к выбору врачами реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших Covid-19
К. С. Ломоносов 44

Эпидемический процесс COVID-19 в учреждениях долговременного ухода Москвы
Н. Г. Давидова, С. В. Углева, С. В. Шабалина 54

Влияние штамма *Bacillus safensis* 440-1, выделенного из антарктической почвы, на течение экспериментальной раневой стафилококковой инфекции при местном применении
Б. И. Асланов, В. В. Колоджиева, Е. А. Лебедева,
И. А. Туманян, Ю. Д. Вон, А. С. Мохов, А. А. Долгий,
А. Е. Гончаров 66

Ранжирование территории г. Сочи по риску заражения ГЛПС с использованием метода максимальной энтропии
Е. В. Чехвалова, Е. А. Манин, А. Н. Куличенко 72

Заболеваемость COVID-19 среди привитых вакцинами Гам-КОВИД-Вак и КовиВак (результаты телефонного опроса в эпидемический сезон 2021–2022 гг. в Санкт-Петербурге)
М. К. Ерофеева, О. В. Гашинская, Ж. В. Бузицкая, Т. Г. Зубкова,
Е. В. Шахланская, М. А. Стукова, Д. А. Лизонов 81

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Иммунологическая эффективность вакцинации против COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений различного профиля: психиатрического стационара и областной больницы
А. А. Мурзина, А. В. Зубков, О. А. Свитич, А. Н. Каира 90

Экономическое бремя инвазивной менингококковой инфекции у детей в Республике Беларусь
Е. Н. Сергиенко, И. Н. Кожанова, О. Н. Романова,
А. Д. Солодов, П. А. Скутова 99

Гетерогенность антибиотикорезистентных изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных из пищевой продукции в Москве
Ю. В. Михайлова, А. Д. Молчанов, А. А. Шеленков,
М. А. Тюменцева, К. С. Карбышев, А. И. Тюменцев,
А. Е. Егорова, Н. Г. Куликова,
И. Н. Манзенюк, В. Г. Акимкин 108

Методика разработки стандартной операционной процедуры обработки гибкого эндоскопа с учетом эпидемиологических рисков
О. П. Чернявская, Н. А. Кононенко,
К. Н. Кабакова, Н. М. Обольская 124

Сравнительная оценка заболеваемости COVID-19 на примере привитых и непривитых лиц пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями
М. П. Костинов, Чжан Чэнь, И. А. Храпунова, А. С. Печеник,
В. А. Бражник, В. А. Уткин, М. Н. Локтионова,
А. В. Линок, С. Р. Раичич 133

Оценка напряженности поствакцинального иммунитета к гепатиту В среди ВИЧ-инфицированных и условно-здоровых лиц на территории Западной Сибири
М. Ю. Карташов, К. А. Свирич, Е. И. Кривошеина,
Е. В. Чуб, В. А. Терновой, Г. В. Кочнева 139

Обзор

Изучение аспектов формирования генетически детерминированной резистентности к возбудителю норовирусной инфекции посредством полиморфизма гена FUT2
Р. О. Быков, А. В. Семенов, П. К. Старикова, Т. М. Итани 148

Эпидемиологический надзор за туберкулезом: от молекулярных методов к геномным исследованиям
О. Б. Огарков, Е. Д. Савилов, С. Н. Жданова 155

Гемофильный менингит – современные аспекты эпидемиологии и профилактики: описательный обзор
М. И. Грицай, И. С. Королева, М. А. Королева 162

Эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Карелии в настоящее время
Т. Н. Демидова, Л. В. Рубис, А. С. Семихин, Е. А. Гурина,
А. В. Амирханян, Н. В. Шеенков, В. В. Горшенко,
Ю. А. Бирковская 175

Проблемы и коллизии вакцинологии
Е. П. Харченко 183

Юбилей

И. В. Фельдблюм 201

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

- Evaluating the Effectiveness of New Criteria for Early Detection of the Start and Intensity of Influenza Epidemics in Russian Federation
LS Karpova, MYu Pelikh, KM Volik, NM Popovtseva, TP Stolyarova, DA Lioznov 4

Original Articles

- Clinical Manifestations of COVID-19 in Different Periods of the Pandemic in Persons from Occupational Risk Groups of Infection
TA Platonova, AA Golubkova, MS Sklyar, EA Karbovnychaya, KV Varchenko, AA Ivanova, AB Komissarov, DA Lioznov 19

- Analysis of the Causes and Conditions for the Formation of a High Incidence of Acute Respiratory Infections (ARI) in the Population of the Altai Krai (Part 1. Features of Long-Term and Intra-Annual Dynamics of ARI Incidence in 2011–2021)
AI Blokh, NA Pen`evskaya, NV Rudakov, OF Egorova, KhA Manokhina, LV Abdrashitova, DA Saveliev 33

- Doctors' Choice of Rehabilitation Measures for Patients Who Have Suffered Covid-19
KS Lomonosov 44

- The COVID-19 Epidemic Process in Long-Term Care Facilities in Moscow
NG Davidova, SV Ugleva, SV Shabalina 54

- The effect of Locally Applied *Bacillus safensis* Strain 440-1 from Antarctic Soil on the Course of Experimental Wound Staphylococcal Infection
BI Aslanov, VV Kolodzhieva, EA Lebedeva, IA Tumanyan, YuD Won, AS Mokhov, AA Dolgij, AE Goncharov 66

- Ranking of the Territory of Sochi by the Risk of Infection with HFRS Using the Method of Maximum Entropy
EV Chehvalova, EA Manin, AN Kulichenko 72

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Incidence of COVID-19 among Vaccinated with Sputnik V and CoviVac Vaccines (Results of the Telephone Survey for the Epidemic Season 2021–2022 in St. Petersburg)
MK Erofeeva, OV Gashinskaya, ZhV Buzitskaya, TG Zubkova, EV Shakhlanskaya, MA Stukova, DA Lioznov 81

- Immunological Efficacy of Vaccination against COVID-19 in Employees of Medical Institutions of Various Profiles: Psychiatric Hospital and Regional Hospital
AA Murzina, AV Zubkov, OA Svitich, AN Kaira 90

- Economic Burden of Invasive Meningococcal Infection in Children in the Republic of Belarus
EN Sergienko, IN Kozhanova, ON Romanova, AD Solodov, PA Scutova 99

- Heterogeneity of Antibiotic-Resistant Isolates of *Listeria Monocytogenes* Isolated from Food Products in Moscow
YuV Mikhailova, AD Molchanov, AA Shelenkov, MA Tyumentseva, KS Karbyshev, AI Tyumentsev, AE Egorova, NG Kulikova, IN Manzenyuk, VG Akimkin 108

- Methodology for the Development of a Standard Operating Procedure for Reprocessing Flexible Endoscope, Taking into Account the Epidemiological Risks
OP Chernyavskaya, NA Kononenko, KN Kabakova, NM Obolskaya 124

- Rationale for Vaccination against COVID-19 among Elderly and Senile People with Comorbid Conditions
MP Kostinov, Zhang Chen, IA Khrapunova, AS Pechenik, VA Brazhnik, VA Utkin, MN Laktionova, AV Linok, SR Raicic 133

- Evaluation of the Intensity of Post-Vaccination Immunity to Hepatitis B among HIV-infected and Conditionally Healthy Persons in Western Siberia
MYu Kartashov, KA Svirin, EI Krivosheina, EV Chub, VA Ternovoi, GV Kochneva 139

Review

- Formation of Genetically Determined Resistance against Human Norovirus Infection through Polymorphism of the FUT2 gene: a Review of the Literature
RO Bykov, AV Semenov, PK Starikova, TM Itani 148

- Epidemiological Surveillance of Tuberculosis: from Molecular Methods to Genomic Studies
OB Ogarkov, ED Savilov, SN Zhdanova 155

- Hemophilus meningitis* – Current Aspects of Epidemiology and Prevention: a Descriptive Review
MI Gritsay, IS Koroleva, MA Koroleva 162

- The Epidemic Situation of Tularemia in Karelia at the Present Time
TN Demidova, LV Rubis, AS Semikhin, EA Gurina, AV Amirkhanyan, NV Sheenkov, VV Gorshenko, YuA Birkovskay 175

- Problems and Collisions of Vaccinology
EP Kharchenko 183

Anniversary

- I. V. Feldblyum 201

Information for Authors:

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

Оценка эффективности новых критериев раннего выявления старта и интенсивности эпидемий гриппа в Российской Федерации

Л. С. Карпова*¹, М. Ю. Пелих¹, К. М. Волик¹, Н. М. Поповцева¹,
Т. П. Столярова¹, Д. А. Лиознов^{1,2}

¹ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. В период пандемии COVID-19 раннее определение старта эпидемии гриппа и ОРВИ в сумме невозможно в связи со сходством клинической картины заболеваний ОРВИ и легких случаев COVID-19. **Цель.** Рассчитать и апробировать новые критерии раннего выявления старта эпидемий гриппа и их интенсивности для каждого из городов-опорных баз (61 город) двух Национальных центров ВОЗ по гриппу по данным заболеваемости клинически диагностированным гриппом. **Задачи.** Оценить эффективность базовых линий заболеваемости гриппом и порогов интенсивности эпидемии для населения в целом и возрастных групп каждого города в эпидемию 2022–2023 гг. Дать ретроспективную оценку эффективности базовых линий заболеваемости гриппом для городов по сравнению с базовыми линиями соответствующих федеральных округов в эпидсезоны 2009–2022 гг. Оценить пороги интенсивности эпидемий по заболеваемости гриппом в предыдущие эпидемии пандемического цикла вируса гриппа А/Калифорния/Н1N1/. **Материалы и методы.** К сезону 2022–2023 гг. были рассчитаны методом движущихся эпидемий базовые линии и пороги интенсивности заболеваемости гриппом по данным клинической диагностики не только для федеральных округов, но и для каждого из наблюдаемых городов (61 город). Расчет базовых линий проведен по данным компьютерной базы НИИ гриппа о заболеваемости гриппом по возрастным группам населения в каждом городе за предыдущие 5 лет в эпидсезоны с 2016–2017 гг. по 2021–2022 гг. **Результаты.** В сезон 2022–2023 гг. применение новых критериев старта эпидемий (пред- и постэпидемических базовых линий заболеваемости гриппом) и их интенсивности выявило: раннее начало эпидемии гриппа (07–13.11 2022); одновременное начало во всех детских возрастных группах; географическое распространение эпидемии по федеральным округам; интенсивность эпидемии по населению в целом и возрастным группам. Пороги интенсивности заболеваемости гриппом позволили уточнить уровень интенсивности эпидемий гриппа с 2009 г. по 2023 г. и установить, что пандемический цикл вируса гриппа А(Н1N1) продолжается. Сравнение эффективности городских базовых линий с федеральными в эпидемию 2022–2023 гг. показало, что городские базовые линии заболеваемости гриппом выявили старт эпидемий на 1–3 недели раньше: среди населения в целом в 12 городах, среди лиц старше 15 лет – в 9 городах, детей 3–6 лет – в 6 городах и 7–14 лет – в 5 городах. Ретроспективная оценка эффективности городских и федеральных базовых линий заболеваемости гриппом (с 2009 г. по 2022 гг.) показала их эффективность как в сезоны с 2009 по 2016 гг. (до периода расчета базовых линий), так и после. Эффективность городских базовых линий для раннего выявления старта эпидемий зависела от этиологии эпидемии – больше при гриппе А(Н3N2), чем при гриппе А(Н1N1), уровня интенсивности заболеваний гриппом и возрастной группы населения (у детей больше при низком уровне интенсивности и у взрослых при среднем уровне). **Заключение.** Результаты, полученные на основании популяционных эпидемиологических данных о заболеваемости гриппом, а именно, новые критерии выявления старта эпидемии в городах, могут быть использованы в органах управления здравоохранением в городах и субъектах Российской Федерации для раннего выявления эпидемий и принятия управленческих решений, своевременного введения противоэпидемических мероприятий, создания запаса лекарственных препаратов. Ожидаемый эффект метода ранней эпидемиологической диагностики эпидемий – снижение заболеваемости, определяющее социальные и экономические выгоды.

Ключевые слова: городские базовые линии заболеваемости гриппом, федеральные базовые линии заболеваемости гриппом, порог интенсивности эпидемии гриппа

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Карпова Л. С., Пелих М. Ю., Волик К. М. и др. Оценка эффективности новых критериев раннего выявления старта и интенсивности эпидемий гриппа в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):4-18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-4-18>

Благодарность

Приносим искреннюю благодарность сотрудникам Территориальных управлений Роспотребнадзора за плодотворное сотрудничество, сотрудникам лечебно-профилактических учреждений за предоставление материалов.

* 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 (33), epidlab@influenza.spb.ru. ©Карпова Л. С. и др.

Evaluating the Effectiveness of New Criteria for Early Detection of the Start and Intensity of Influenza Epidemics in Russian FederationLS Karpova*¹, MYu Pelikh¹, KM Volik¹, NM Popovtseva¹, TP Stolyarova¹, DA Lioznov^{1,2}¹Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia²The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia**Abstract**

Relevance. During the COVID-19 pandemic, an early determination of the start of the influenza epidemic by the incidence of influenza and SARS in total is impossible, due to the similarity of the clinical picture of SARS and lung cases of COVID-19. **Aim.** The goal is to calculate and test new criteria for early detection of the start of influenza epidemics and their intensity for each of the cities—reference bases (61) of the 2 WHO National Influenza Centers based on the incidence of clinically diagnosed influenza. **Tasks.** To evaluate the effectiveness of baseline influenza incidence and epidemic intensity thresholds for the general population and age groups of each city in the epidemic of 2022–2023. To give a retrospective assessment of the effectiveness of influenza baselines for cities, compared with the baselines of the corresponding Federal Districts, for the seasons from 2009 to 2022. To estimate the intensity of epidemics by influenza incidence over the previous epidemics of the pandemic cycle of influenza A/California/H1N1/ virus. **Materials and methods.** By the 2022–2023 season. baseline lines and thresholds of influenza incidence intensity were calculated using the method of moving epidemics according to clinical diagnostic data not only for federal districts, but also for each of the observed cities (61). The calculation of the baselines was carried out according to the data of the computer database of the Influenza Research Institute on the incidence of influenza by age groups in each city over the previous 5 years in the season from 2016–2017 to 2021–2022. **Results.** In the 2022–23 season application of new criteria for the start of epidemics (prev. - and post-epidemic baseline influenza incidence) and their intensity revealed: early onset of the influenza epidemic (07–13.11 2022); simultaneous onset in all children's age groups; geographical spread of the epidemic in federal districts; intensity of the epidemic in the general population and age groups. The thresholds for the intensity of influenza morbidity made it possible to clarify the intensity levels of influenza epidemics from 2009 to 2023 and to show that the pandemic cycle of the influenza A(H1N1) virus continues. A comparison of the effectiveness of urban baselines with federal ones in the epidemic of 2022–2023 showed that urban baseline flu incidence lines revealed the start of epidemics 1–3 weeks earlier: among the general population in 12 cities, persons over 15 years old – in 9, children 3–6 years old – in 6 and 7–14 years old – in 5. A retrospective assessment of the effectiveness of city and federal influenza baselines (from 2009 to 2022) showed their effectiveness both in the seasons from 2009 to 2016 (before the baseline calculation period) and after. The effectiveness of urban baselines for early detection of the start of epidemics depended on the etiology of the epidemic – more with influenza A(H3N2) than with influenza A(H1N1), the level of intensity of influenza diseases and the age group of the population (more in children with low intensity and in adults with an average level). **Conclusion.** The results obtained on the basis of population epidemiological data on the incidence of influenza, namely, new criteria for detecting the start of an epidemic in cities, can be used in health management bodies in cities and subjects of the Russian Federation for early detection of epidemics and management decisions, timely introduction of anti-epidemic measures, creating a stock of medicines. The expected effect of the method of early epidemiological diagnosis of epidemics is a decrease in morbidity, etc.

Keywords: city baselines of flu, federal baselines of flu, influenza epidemic intensity threshold
No conflict of interest to declare.

For citation: Karpova LS, Pelikh MYu, Volik KM, et al. Evaluating the Effectiveness of New Criteria for Early Detection of the Start and Intensity of Influenza Epidemics in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):4-18 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-4-18>

Acknowledgements

We express our sincere gratitude to the employees of the Territorial Directorates of Rospotrebnadzor for their fruitful cooperation, and to the employees of medical institutions for providing materials.

Введение

В надзоре за гриппом и ОРВИ в России традиционно использовалась разработанная в НИИ гриппа методика расчета недельных эпидемических порогов суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ [1–3]. С начала пандемии COVID-19 сравнение базовых линий суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ с реальной заболеваемостью показало невозможность точного определения старта эпидемии в связи с тем, что при регистрации заболеваемости ОРВИ включают и легкие нетестированные случаи COVID-19.

В Европейской системе надзора за гриппом при анализе эпидемий в странах принят метод

движущихся эпидемий, который позволяет рассчитать базовые линии и пороги интенсивности эпидемий по данным заболеваемости гриппом и ОРВИ на основании ретроспективных данных за предыдущие 5–10 лет в целом по стране (Т. Вега, 2013, 2015) [4,5]. Но в зарубежных аналогах отсутствуют данные о базовых линиях заболеваемости гриппом по возрастным группам и отдельным территориям.

С целью совершенствования эпиднадзора за гриппом ранее в НИИ гриппа рассчитаны базовые линии и пороги интенсивности эпидемий по заболеваемости только клинически диагностированным гриппом для каждого из 8 федеральных округов и 61 города. При апробации полученных

* 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 Russian Federation, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-32 (33), epidlab@influenza.spb.ru. ©Karpova LS, et al.

базовых линий и порогов интенсивности заболеваемости показана их высокая эффективность для раннего выявления старта и окончания эпидемий и определения уровня их интенсивности до пандемии COVID-19 [6] и в период циркуляции SARS-CoV-2 в сезон 2021–2022 гг.

Цель – рассчитать и апробировать новые критерии раннего выявления старта и окончания эпидемий гриппа и их интенсивности для каждого из городов-опорных баз (61 город) двух Национальных центров ВОЗ по гриппу по данным заболеваемости клинически диагностированным гриппом.

Задачи. Дать анализ эпидемии гриппа в сезон 2022–2023 гг. с применением новых критериев выявления старта эпидемии и порогов интенсивности эпидемии. Выявить отличия этой эпидемии от предыдущих. Дать ретроспективную оценку эффективности базовых линий в городах по сравнению с базовыми линиями соответствующих федеральных округов, в предыдущие эпидемии пандемического цикла вируса гриппа А/Калифорния/Н1N1/ с 2009 по 2022 гг.

Материалы и методы

Анализ эпидемий гриппа с 2009 г. по 2023 г. проведен по данным компьютерной базы данных НИИ гриппа о заболеваемости, госпитализации и летальных исходах от лабораторно подтвержденного гриппа в возрастных группах населения. К началу сезона 2022–2023 гг. по данным клинической диагностики методом движущихся эпидемий нами были рассчитаны базовые линии и пороги

интенсивности заболеваемости гриппом не только для каждого из федеральных округов (ФО), но и для каждого из 61 города, где расположены опорные базы двух Национальных центров ВОЗ по гриппу. Расчет базовых линий проведен по данным заболеваемости гриппом в каждом городе за предыдущие пять лет в эпидсезоны 2016–2017–2021–2022 гг. за исключением сезона 2020–2021 гг., когда эпидемии гриппа в России не было. Для оценки интенсивности заболеваемости гриппом и порогов интенсивности эпидемий гриппа использовали расчетные данные предыдущих лет.

Старт эпидемии в каждом городе определяли при сравнении реальной заболеваемости гриппом с базовыми линиями заболеваемости населения в целом и в каждой возрастной группе. Интенсивность проявления эпидемии среди населения в целом и в каждой возрастной группе определили при сопоставлении реальной заболеваемости гриппом на пике эпидемии с порогом интенсивности, затем сравнили интенсивность эпидемий по заболеваемости гриппом с 2009 г. по 2023 г. Проведено сравнение эффективности базовых линий, рассчитанных для городов, с базовыми линиями их ФО (по данным заболеваемости населения и в возрастных группах) в эпидемии 2022–2023 гг. и ретроспективно — 2009–2022 гг.

Результаты и обсуждение

В сезон 2022–2023 гг. заболеваемость клинически диагностированным гриппом на 45-й неделе

Рисунок 1. Динамика заболеваемости гриппом населения наблюдаемых городов в сезон 2022–2023 гг.
Figure 1. Dynamics of influenza incidence in the population of the observed cities in the 2022–2023 season

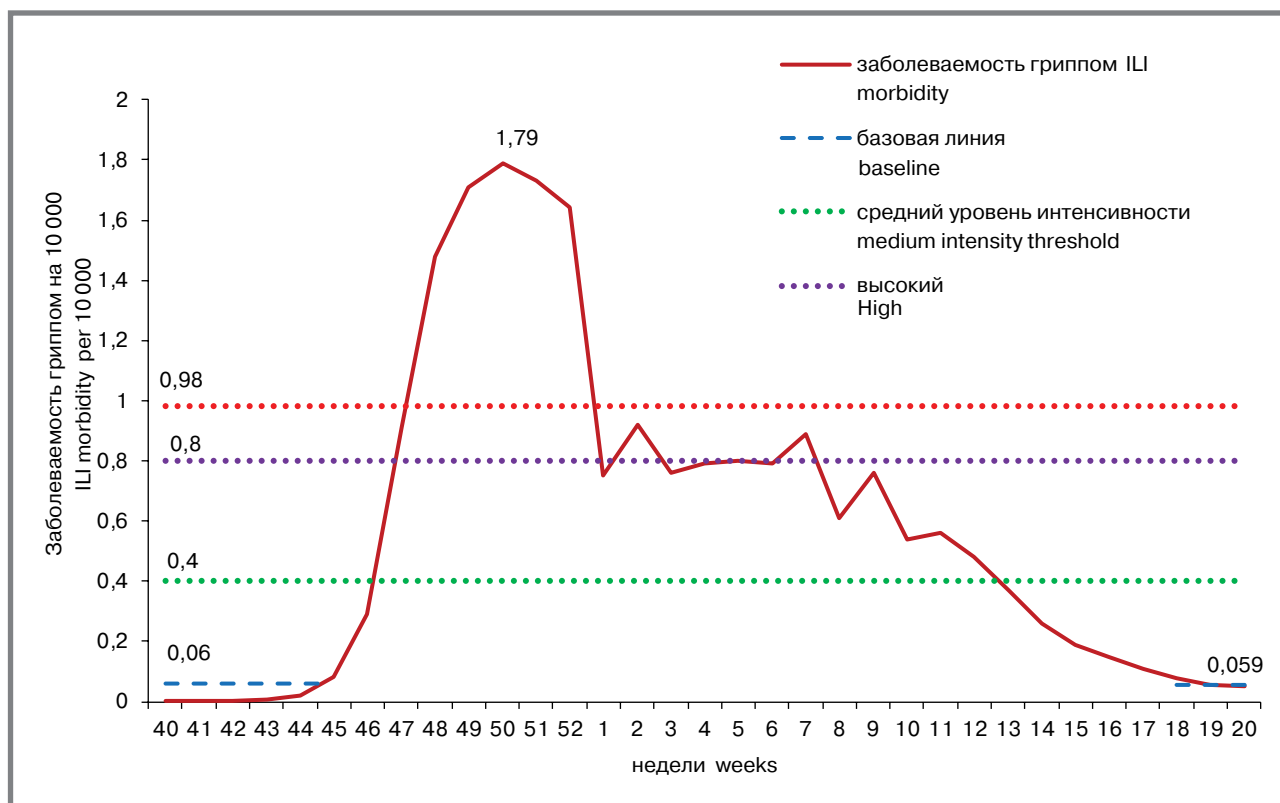
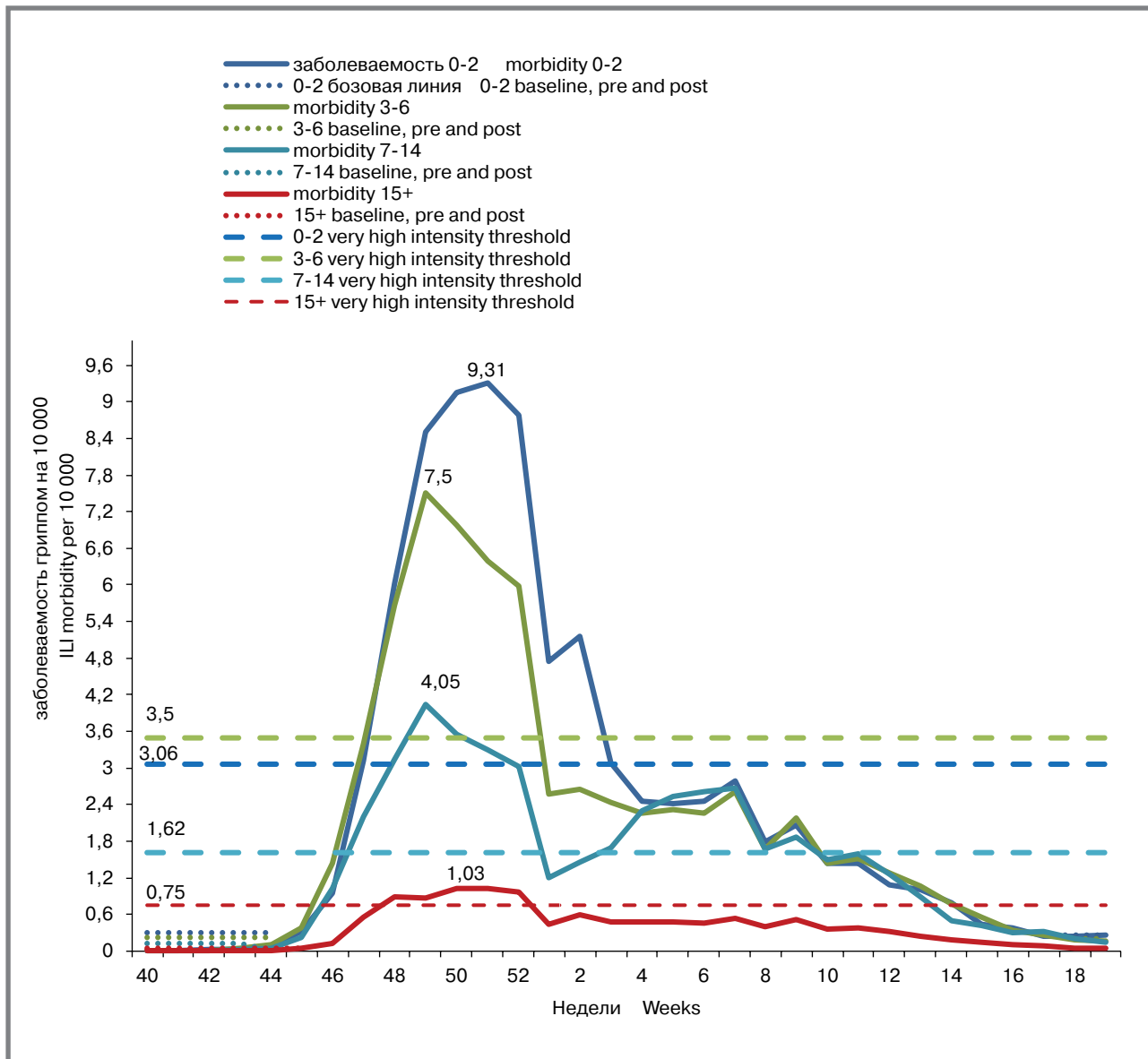


Рисунок 2. Динамика заболеваемости гриппом по данным клинической диагностики в возрастных группах населения в сезон 2022–2023 гг.
Figure 2. Monitoring of influenza incidence rate according to clinical diagnosis data by age groups, season 2022–2023



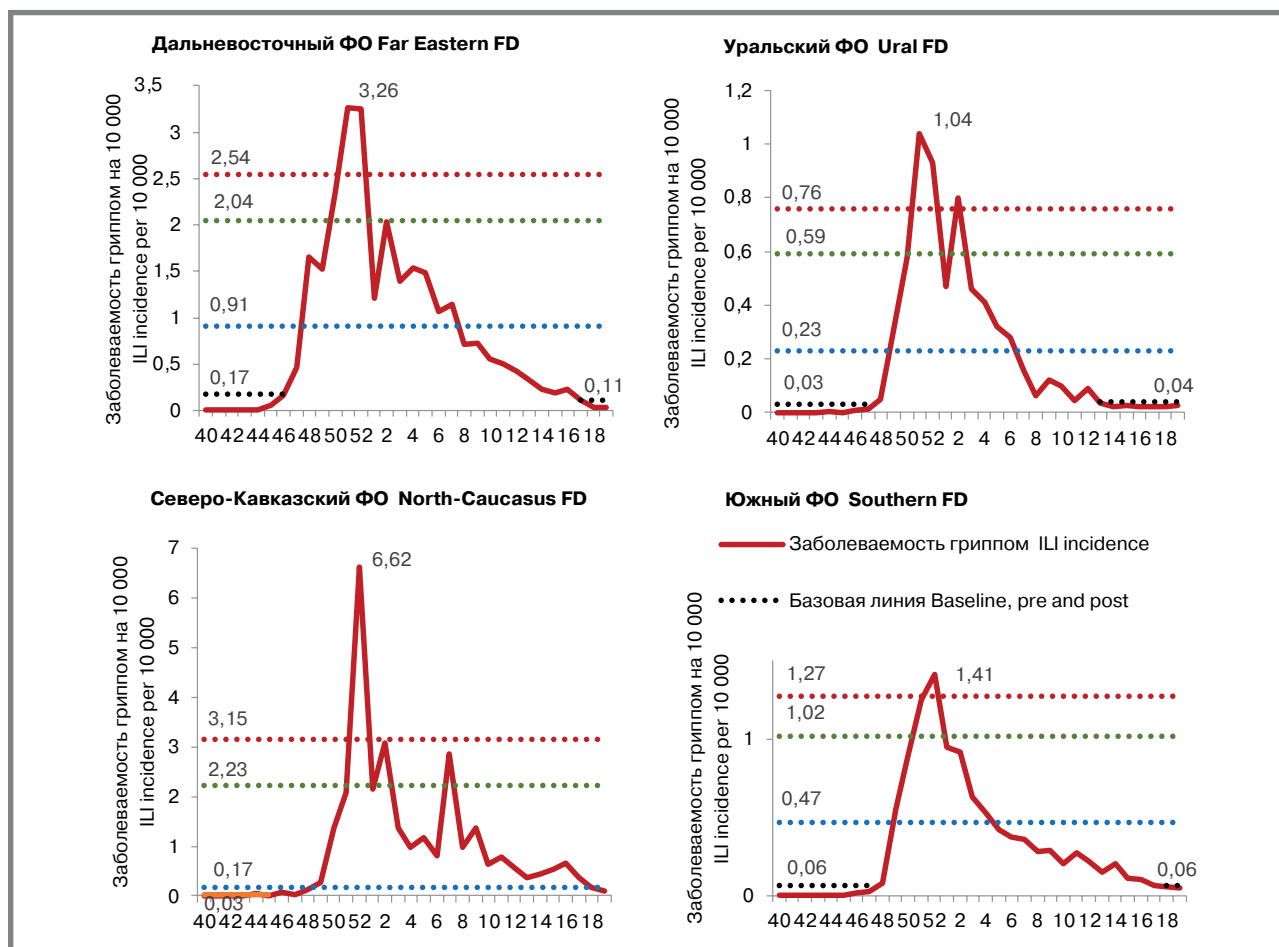
2022 г. (07–13.11.2022) составила 0,081 на 10 тыс. населения, то есть превысила предэпидемическую базовую линию (0,06 на 10 тыс.) на 35% (рис. 1). В дальнейшем продолжался неуклонный рост заболеваемости гриппом в течение 6 недель с пиком (1,79 на 10 тыс.) на 50-й неделе (12–18.12.2022). Со следующей недели заболеваемость снижалась и оставалась выше базовой линии по 19-ю неделю, то есть эпидемия продолжалась в течение 27 недель. Интенсивность заболеваемости населения в целом на пике эпидемии была очень высокого уровня, со 2-й по 7-ю неделю 2023 г. – высокого уровня и последние 12 недель заболеваемость гриппом держалась на низком уровне.

Заболеваемость гриппом на 45 неделе превысила базовую линию во всех детских возрастных группах, среди лиц старше 15 лет была уже на уровне базовой линии (рис. 2). Пик заболеваемости

сначала наблюдался среди детей 3–6 (7,5 на 10 тыс.) и 7–14 (4,05 на 10 тыс.) лет на 49-й неделе, среди взрослого населения (1,03 на 10 тыс.) — на 50-й неделе, а затем и среди детей 0–2 лет (9,31 на 10 тыс.) – на 51-й неделе. Интенсивность заболеваемости на пике эпидемии была очень высокого уровня во всех возрастных группах и оставалась на этом уровне среди взрослого населения в течение 5 недель, детей 7–14 и 3–6 лет – 6 недель, а детей 0–2 лет – 9 недель. Начиная с 52-й недели заболеваемость гриппом снизилась во всех возрастных группах. Выше базовой линии она держалась в возрастных группах старше 15 лет и 3–6 лет — по 18-ю неделю и 7–14 и 0–2 лет – по 19-ю неделю (включительно).

Распространение эпидемии по территории России началось (45-я неделя) с Центрального ФО, на 47-й неделе присоединились еще четыре

Рисунок 3. Географическое распространение заболеваемости гриппом по йедеральным округам в сезон 2022–2023 гг.
Figure 3. Geographical distribution of influenza incidence by Federal Districts in the 2022–2023 season



ФО (Северо-Западный, Приволжский, Сибирский и Дальневосточный), на 48-й неделе – Уральский и Северо-Кавказский ФО и последним – на 49-й неделе в эпидемию был вовлечен Южный ФО (рис. 3). Интенсивность заболеваемости гриппом на пике эпидемии во всех округах была очень высокой, особенно в Северо-Кавказском ФО (6,6 на 10 тыс.). Пик заболеваемости был достигнут на 49-й неделе в Центральном ФО (3,8 на 10 тыс.), на 51-й неделе – в Дальневосточном (3,26 на 10 тыс.), Северо-Западном (2,24 на 10 тыс.), Сибирском (1,05 на 10 тыс.) и Уральском ФО (1,04 на 10 тыс.), на 52-й неделе – в Северо-Кавказском (6,62 на 10 тыс.) и Южном ФО (1,41), на 7-й неделе (с 13–23.02.23) – в Приволжском ФО (1,58). Раньше всех эпидемия гриппа закончилась в Уральском ФО – на 12-й неделе, на 13-й неделе – в Сибирском ФО, на 16-й неделе – в Дальневосточном и Южном ФО, на 17-й неделе – в Приволжском ФО, на 18-й неделе – в Северо-Кавказском и Северо-Западном ФО, на 19-й неделе – в Центральном ФО. Таким образом, продолжительность эпидемии в округах составила от 17 (Уральский ФО) до 27 недель (Центральный ФО).

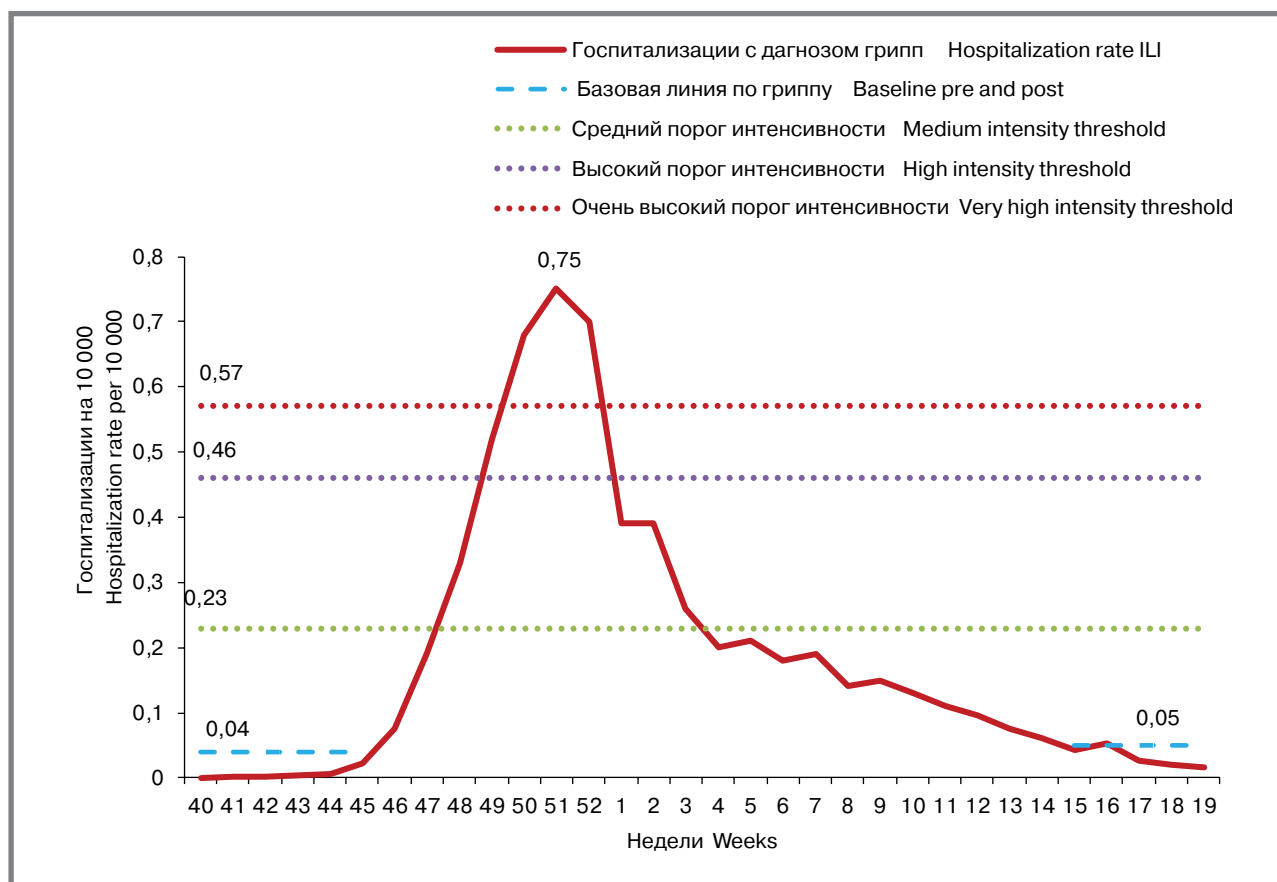
Анализ динамики госпитализации пациентов с диагнозом «грипп» показал резкий подъем с превышением

базовой линии на 46-й неделе, то есть через неделю после начала эпидемии гриппа (рис. 4). Пик госпитализаций (0,75 на 10 тыс.) отмечен на 51-й неделе. На пике эпидемии уровень госпитализации с диагнозом «грипп» был очень высоким. В дальнейшем интенсивность госпитализации снижалась и с 4-й недели оставалась на низком уровне по 16-ю неделю, а с 17-й недели – ниже ее базовой линии.

В сезон 2022–2023 гг. получены сообщения о 120 случаях летальных исходов от лабораторно подтвержденного гриппа: 103 случая от гриппа A(H1N1), 6 случаев от гриппа B, один – от гриппа A(H3N2) и 10 случаев от гриппа A (вирусы несубтипированные) (рис. 5). Число умерших от лабораторно подтвержденного гриппа во время предыдущих 8 эпидемий, когда в основном циркулировал вирус гриппа A(H1N1), было значительно больше, чем во время эпидемий гриппа A(H3N2), а в сезон 2011–2012 гг. не было умерших от гриппа.

В возрастной структуре умерших преобладали лица в возрасте 65 лет и старше (45,8%) и 42–64 лет (25,0%), дети дошкольного возраста составляли 5,8% (рис. 6). Среди умерших более половины были пациенты с сердечно-сосудистой патологией (55,8%). В последнем эпидсезоне, как и в другие эпидемии гриппа A(H1N1), получено сообщение

Рисунок 4. Динамика госпитализаций пациентов с диагнозом грипп в сезон 2022–2023 гг.
Figure 4. Monitoring of hospitalization of patients with influenza in the season 2022–2023



о смерти беременной от гриппа A(H1N1), осложненного пневмонией.

Эпидемия гриппа A(H1N1) 2022–2023 гг. была похожа на эпидемию гриппа 2015–2016 гг. по этиологии (вызвана также вирусом гриппа A(H1N1)) и интенсивности заболеваемости (очень высокой), но отличалась меньшей летальностью (в 2022–2023 гг. 103 случая гриппа A(H1N1) из 120, а в 2015–2016 гг. – 301 случай из 309). По сравнению с предыдущей эпидемией (2021–2022 гг.), вызванной преимущественно гриппом A(H3N2), последняя эпидемия была выше по уровню интенсивности заболеваемости гриппом и летальности (120 против 2 умерших). Вирус гриппа A(H1N1) по-прежнему остается основной причиной летальных исходов. Даже в сезон 2014–2015 гг., когда основным возбудителем был вирус гриппа A(H3N2), число умерших от гриппа A(H1N1) было больше.

Особенностью последнего эпидсезона является раннее начало эпидемии (с 07–13.11.2022) и отличие этиологии в России (A(H1N1)) от зарубежных стран, особенно западного полушария, где доминирующим возбудителем был вирус гриппа A(H3N2).

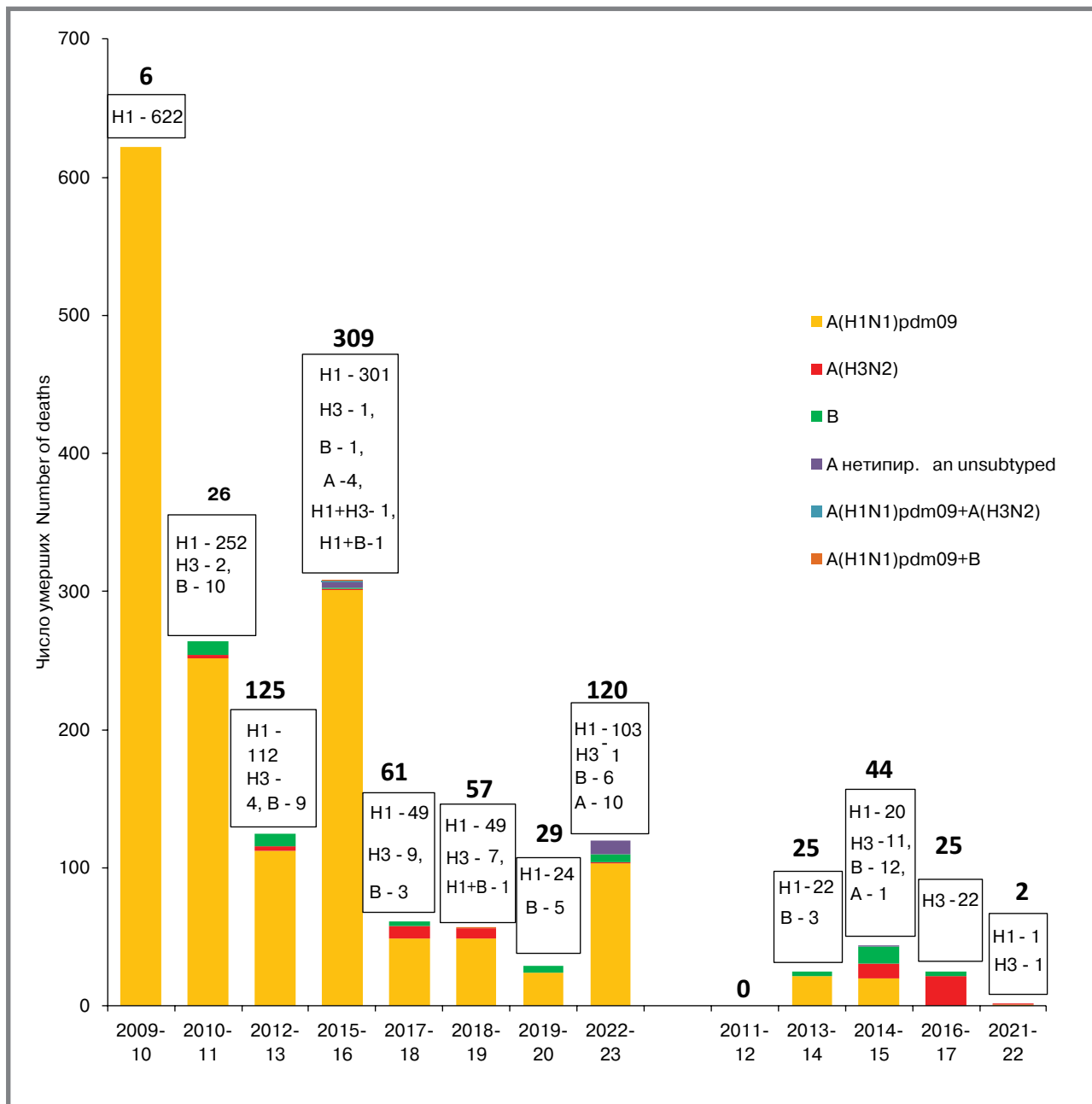
Сравнение эпидемий гриппа по интенсивности заболеваемости в динамике с 2009 г. по 2023 г. (период циркуляции вируса гриппа A/Калифорния/H1N1pdm09) показало, что пандемический цикл вируса гриппа A(H1N1) продолжается (рис. 7). За

последние 14 лет в течение 5 сезонов наблюдали эпидемии гриппа очень высокой интенсивности, когда заболеваемость на пике была выше очень высокого порога интенсивности (0,98 на 10 тыс.). Это первые две волны пандемии 2009–2010 гг. (4,3 на 10 тыс.) и 2010–2011 гг. (6,7 на 10 тыс.), сезоны 2012–2013 гг. (1,18 на 10 тыс.), 2015–2016 гг. (1,5 на 10 тыс.) и 2022–2023 гг. (1,8 на 10 тыс.). При этом эпидсезон 2022–2023 гг. по интенсивности заболеваемости уступал только первым двум волнам пандемии гриппа A(H1N1) в 2009–2011 гг. В перечисленные сезоны заболеваемость прежде всего была обусловлена вирусом гриппа A(H1N1) и его дрейф-вариантами. В сезон 2012–2013 гг. эпидемия гриппа A(H1N1) по порогам интенсивности «суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ» была отнесена к эпидемиям средней интенсивности [7], но по порогам интенсивности заболеваемости только гриппом (1,18 против 0,98 на 10 тыс.) – к эпидемиям очень высокой интенсивности. Таким образом, первые 8 лет пандемического цикла гриппа A(H1N1) 4 эпидемии гриппа A(H1N1) были очень высокой интенсивности, а три эпидсезона (с 2017–2018 гг. по 2021–2022 гг.) отнесены к эпидемиям средней интенсивности.

Два сезона – 2011–2012 гг. и 2013–2014 гг., когда основным возбудителем был вирус гриппа A(H3N2), характеризовались низкой

Рисунок 5. Число умерших от лабораторно подтвержденного гриппа и его этиология в эпидемии A(H1N1) pdm09 и A(H3N2) с 2009 г. по 2023 г.

Figure 5. The number and etiology of deaths from laboratory-confirmed influenza in 59 Russian cities in the A(H1N1) pdm09 and A(H3N2) influenza epidemic (2009–2023)



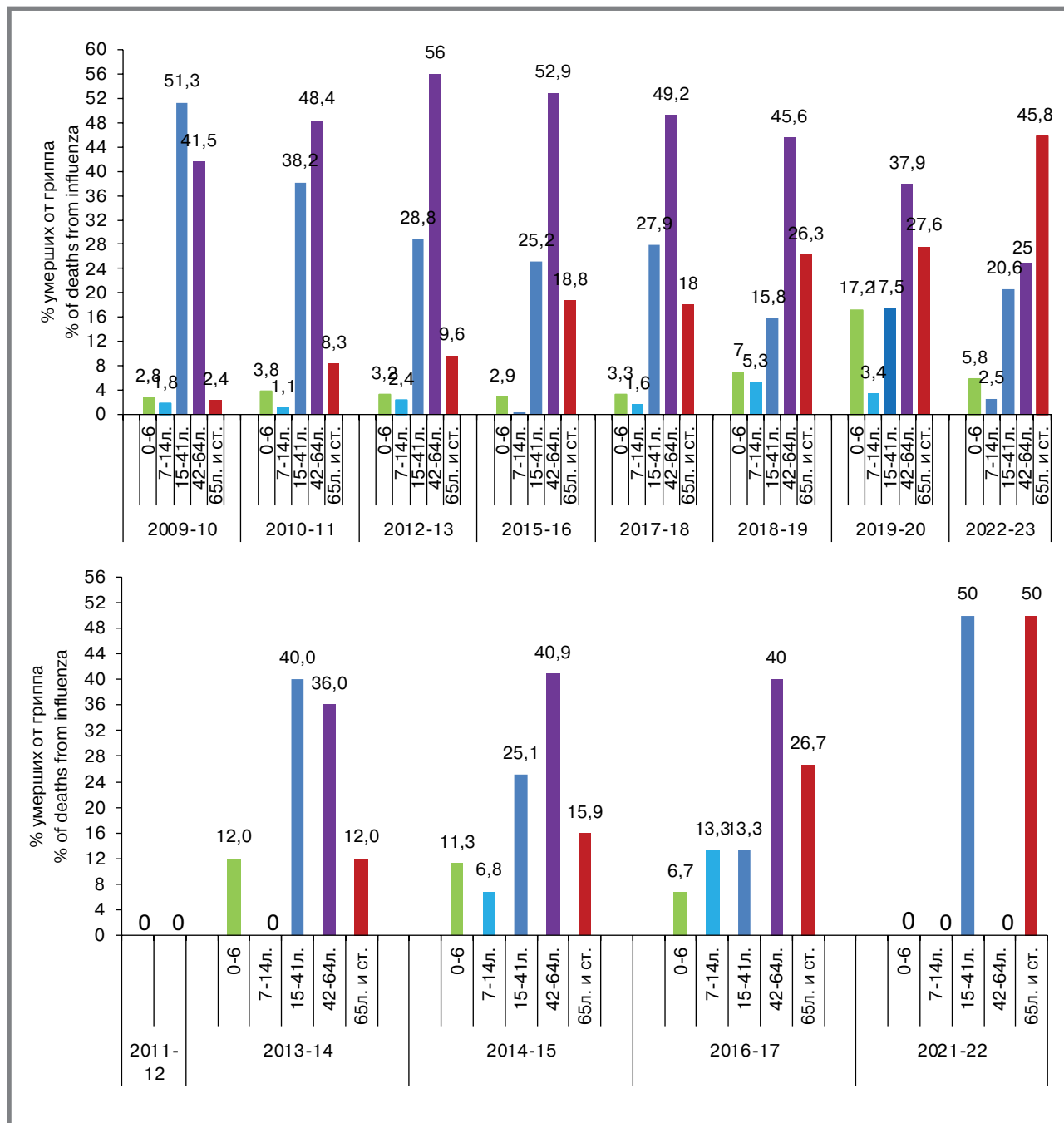
интенсивностью, заболеваемость на пике этих эпидемий была выше базовой линии по гриппу (0,06 на 10 тыс.), но ниже среднего порога интенсивности (0,37 на 10 тыс.). В остальные шесть сезонов эпидемии были средней интенсивности, вызванные гриппом A(H1N1) или A(H3N2). Исключение составил сезон 2020–2021 гг., когда эпидемии гриппа не было.

Проявление интенсивности эпидемий в возрастных группах населения в наблюдаемых городах, как правило, соответствовало таковому среди населения в целом в том же сезоне, особенно среди взрослых (табл. 1). В сезон 2009–2010 гг. очень высокий уровень интенсивности заболеваемости

был отмечен среди лиц старше 15 лет в 51 городе, детей 7–14 лет – в 49 городах, 3–6 лет – в 39 городах и 0–2 – в 36 городах, и случаи гриппа в эпидемию 2009–2010 гг. выявлялись во всех возрастных группах, кроме детей 0–2 лет, у которых эпидемический подъем заболеваемости не был выявлен только в трех из 57 наблюдаемых городов. В эпидемии средней интенсивности уровень интенсивности заболеваемости в возрастных группах в большинстве городов соответствовал среднему уровню во всех возрастных группах, и увеличилось число городов, где эпидемия не была выявлена. В эпидемии низкой интенсивности в большинстве городов в детских возрастных группах проявлений

Рисунок 6. Возрастная структура умерших от лабораторно подтвержденного гриппа в эпидемии с участием гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2)

Figure 6. Age structure of deaths from laboratory-confirmed influenza in the epidemic involving influenza A(H1N1) pdm09 and A(H3N2)

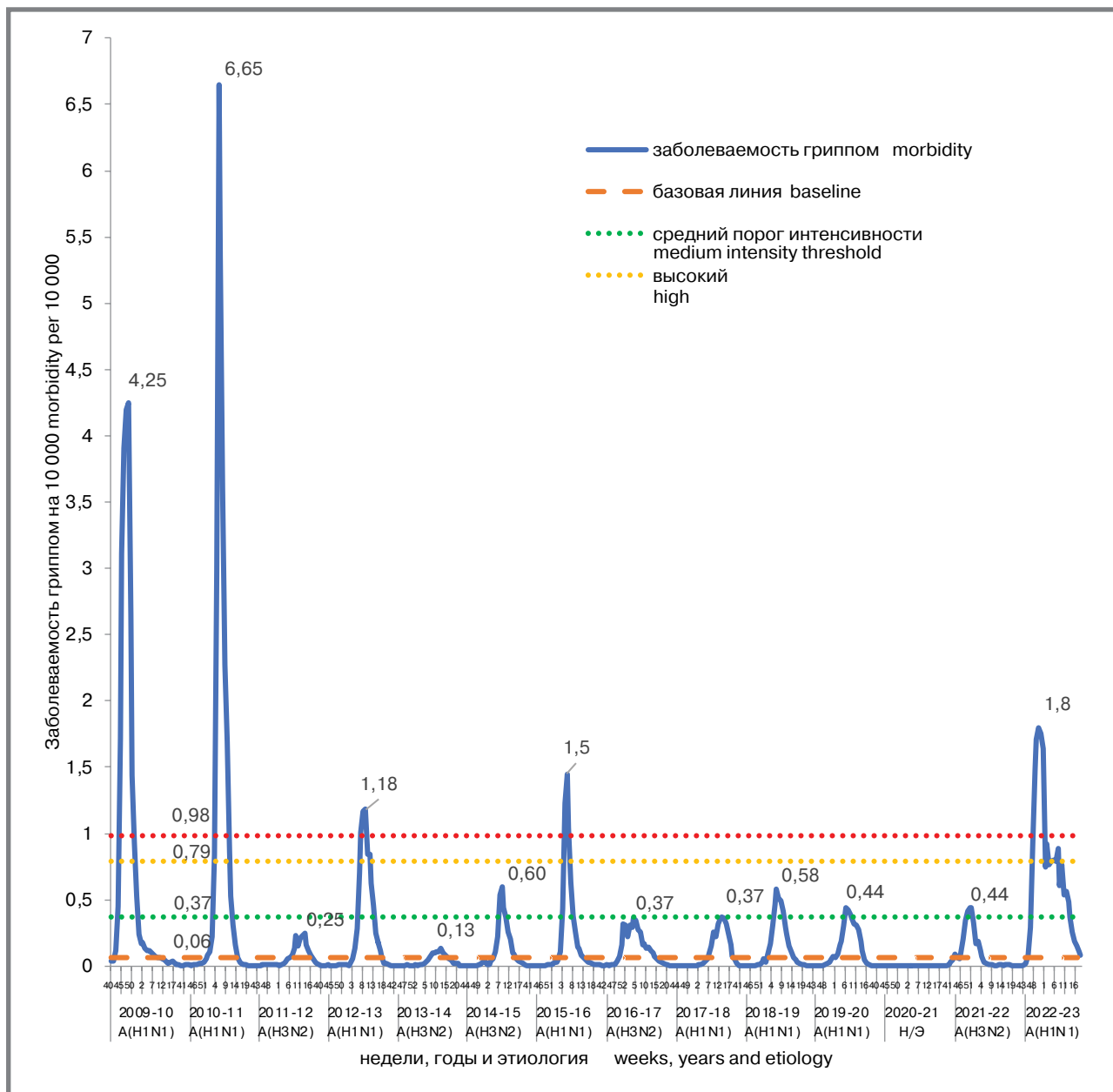


эпидемии не было или эпидемия гриппа была низкой интенсивности (больше среди взрослого населения).

В последнюю эпидемию гриппа в 2022–2023 гг., по сравнению с первой волной гриппа A(H1N1) в эпидсезон 2009–2010 гг., увеличилась вовлеченность в эпидемию детей дошкольного возраста. Так, увеличилось число городов с высокой и очень высокой интенсивностью заболеваемости гриппом детей 0–2 лет до 51 города и 3–6 лет – до 44 городов, и эпидемия регистрировалась во всех городах и затронула все возрастные группы.

Сравнение эффективности базовых линий заболеваемости гриппом для оценки эпидемической ситуации в городах и федеральных округах проведено на примере эпидемии 2022–2023 гг. В том эпидсезоне с помощью базовых линий заболеваемости, рассчитанных для каждого из городов (61 город) и восьми ФО, был определен старт эпидемии гриппа. В большинстве наблюдаемых городов он наступил в одну и ту же неделю. Но базовые линии заболеваемости, установленные для городов, позволили выявить начало эпидемии в городах на одну или две недели раньше: для

Рисунок 7. Интенсивность эпидемий гриппа по заболеваемости клинически диагностированным гриппом населения наблюдаемых городов, в среднем в динамике с 2009 г. по 2023 г.
Figure 7. Intensity of influenza epidemics by incidens clinically diagnosed influenza in the average population of the observed cities in dynamics from 2009 to 2023



всего населения – в 12 городах, для лиц старше 15 лет – в 9 городах, детей 3–6 лет – в 6 городах и 7–14 лет – в 5 городах (рис. 8). С помощью базовой линии заболеваемости для города иногда эпидемию выявляли раньше на 3 недели, например, как это было в г. Новосибирске (касалось населения в целом) и в г. Воронеже (вовлечение в эпидемию детей 3–6 лет). В единичных случаях начало эпидемии определялось с помощью федеральной базовой линии раньше, чем по городской базовой линии, например, в г. Ярославле и г. Калининграде (на одну неделю), вовлечение в эпидемию лиц старше 15 лет – в г. Чите (на 2 недели), детей 7–14 лет – в г. Калининграде (на 2 недели), и детей 0–2 лет в трех городах – Самаре (на 3 недели),

Иркутске (на 2 недели) и Калининграде (на 1 неделю). В том сезоне не было случаев выявления эпидемии только с помощью городской базовой линии, возможно, это связано с высокой интенсивностью эпидемии, которая охватила все города.

Ретроспективный анализ сравнения эффективности городских базовых линий заболеваемости гриппом с базовыми линиями ФО в динамике за 12 предыдущих эпидемий проведен в сезоны 2009–2010 гг. по 2021–2022 гг. (рис. 9). В сезон 2020–2021 гг. с помощью базовых линий для городов и федеральных округов эпидемия не выявлена. Выявить эпидемию только с помощью городской базовой линии удалось в одном городе при высокой и очень высокой заболеваемости гриппом

Таблица 1. Уровни интенсивности заболеваемости гриппом в возрастных группах населения городов в эпидемии гриппа различной этиологии с 2009 г. по 2023 г.

Table 1. Levels of influenza disease intensity in urban age groups in the influenza epidemic of various etiologies from 2009 to 2023

Уровень интенсивности эпидемий The level of intensity of epidemics	Возрастные группы Age groups	Число городов с разным уровнем интенсивности заболеваемости в эпидемии различной этиологии The number of cities with different levels of intensity in the epidemic of various etiologies												
		2009–10 A(H1N1)	2010–11 A(H1N1)	2015–16 A(H1N1)	2012–13 A(H1N1)	2022–23 A(H1N1)	2018–19 A(H1N1)	2017–18 A(H1N1)	2016–17 A(H3N2)	2019–20 A(H1N1)	2014–15 A(H3N2)	2021–22 A(H3N2)	2011–12 A(H3N2)	2013–14 A(H3N2)
очень высокий и высокий very high and high	0–2	35	35	34	30	53	32	20	15	16	14	15	9	3
	3–6	35	33	39	25	44	29	20	15	24	15	16	11	8
	7–14	49	41	23	31	44	21	15	21	29	23	25	9	6
	15 л+	51	47	48	29	48	37	26	29	23	16	8	3	5
средний medium	0–2	10	14	17	11	5	23	26	28	35	24	22	14	18
	3–6	18	15	16	21	14	27	32	32	29	25	22	13	14
	7–14	7	11	24	16	15	32	34	34	28	21	22	18	16
	15 л+	5	7	8	20	12	19	25	29	32	28	21	12	14
низкий low	0–2	9	5	4	11	2	1	11	11	5	10	6	10	17
	3–6	4	6	1	9	2	2	5	7	4	13	11	15	17
	7–14	1	2	8	7	2	4	10	3	2	7	5	10	17
	15 л+	1	2	1	6	1	3	10	3	4	11	20	30	23
нет эпидемий there are no epidemics	0–2	3	3	2	4	0	5	4	7	5	8	18	23	17
	3–6	0	3	1	1	0	3	4	7	4	3	12	17	16
	7–14	0	3	2	2	0	4	2	3	2	5	9	19	16
	15 л+	0	1	0	1	0	2	0	0	2	1	12	11	13

населения в целом, взрослого населения и детей дошкольного возраста; при средней заболеваемости: населения в целом – в двух городах, детей 7–14 лет – в одном, взрослого населения и детей 0–6 лет – в четырех городах; при низком уровне заболеваемости: населения в целом – в 9 городах, взрослого населения – в 4, детей 7–14 – в 6 городах и 0–6 лет в 6 городах.

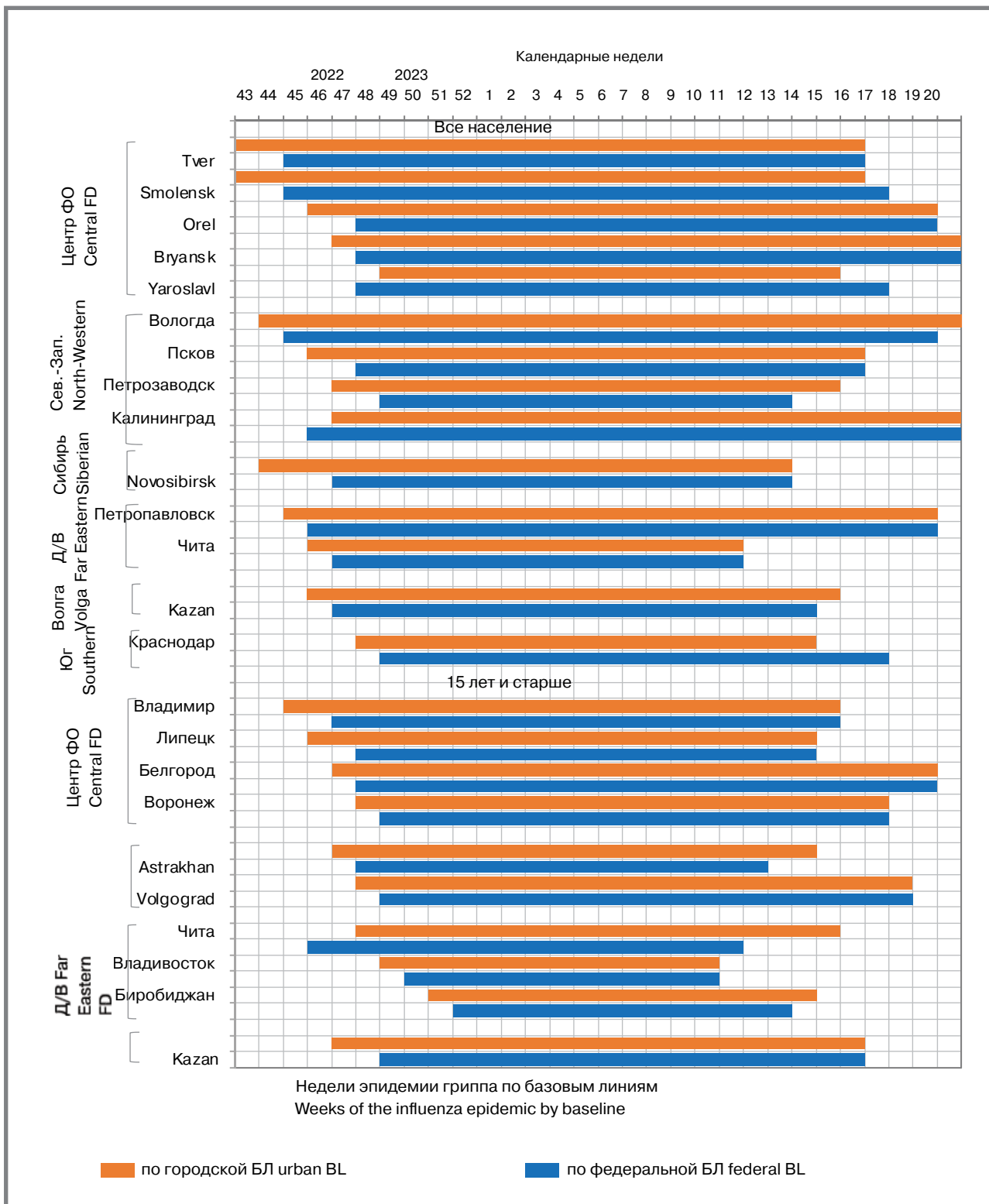
С помощью городской базовой линии эпидемия выявлена раньше, чем при использовании базовой линии заболеваемости, рассчитанной для ФО, в 4 эпидсезона (2009–2010, 2010–2011, 2012–2013 и 2015–2016) с высоким и очень высоким уровнем заболеваемости гриппом населения в целом в 62 городах, взрослого населения – в 33 городах, детей 7–14 лет – в 18 городах и 0–6 лет – в 15 городах; 5 сезонов (2014–2015, 2016–2017, 2017–2018, 2019–2020, 2021–2022) со средним уровнем заболеваемости населения в целом – в 82 городах, взрослого населения – в 69 городах, детей 7–14 лет – в 27 городах и 0–6 лет – в 50 городах; 2 сезона с низким уровнем заболеваемости населения в целом (2011–2012 и 2013–2014) – в 24 городах, взрослого населения – в 21, детей 7–14 лет – в 8 и 0–6 лет – в 5 городах.

За 5 сезонов эпидемии гриппа А(Н3N2) только с помощью городской базовой линии эпидемия

с вовлечением населения в целом выявлена в 11 городах (из них в 9 городах – в сезоны низкой интенсивности гриппа); взрослого населения – в 7 городах (в сезоны средней и низкой интенсивности); детей 7–14 – в 6 городах (в сезоны низкой интенсивности); детей 0–6 лет – в 9 городах (из них в 6 городах при низкой интенсивности). А за 7 сезонов, когда основным возбудителем был вирус гриппа А(Н1N1), эпидемия с вовлечением населения в целом выявлена только в 1 городе (в сезон высокой интенсивности гриппа); взрослого населения – в 2 городах (в сезоны высокой и средней интенсивности); детей 7–14 лет – в одном городе (при средней интенсивности); 0–6 лет – в 4 городах (из них в трех при средней интенсивности).

Таким образом, с помощью городской базовой линии в городах удалось выявить эпидемии, которые не были выявлены с помощью федеральных базовых линий заболеваемости, больше при гриппе А(Н3N2), чем при гриппе А(Н1N1), возможно, потому, что интенсивность эпидемий гриппа А(Н3N2) была меньше. Кроме того, эпидемии выявляли раньше с помощью городских базовых линий, чем с помощью федеральных, особенно при вовлечении в эпидпроцесс детей при низкой интенсивности эпидемий и взрослого населения – при средней.

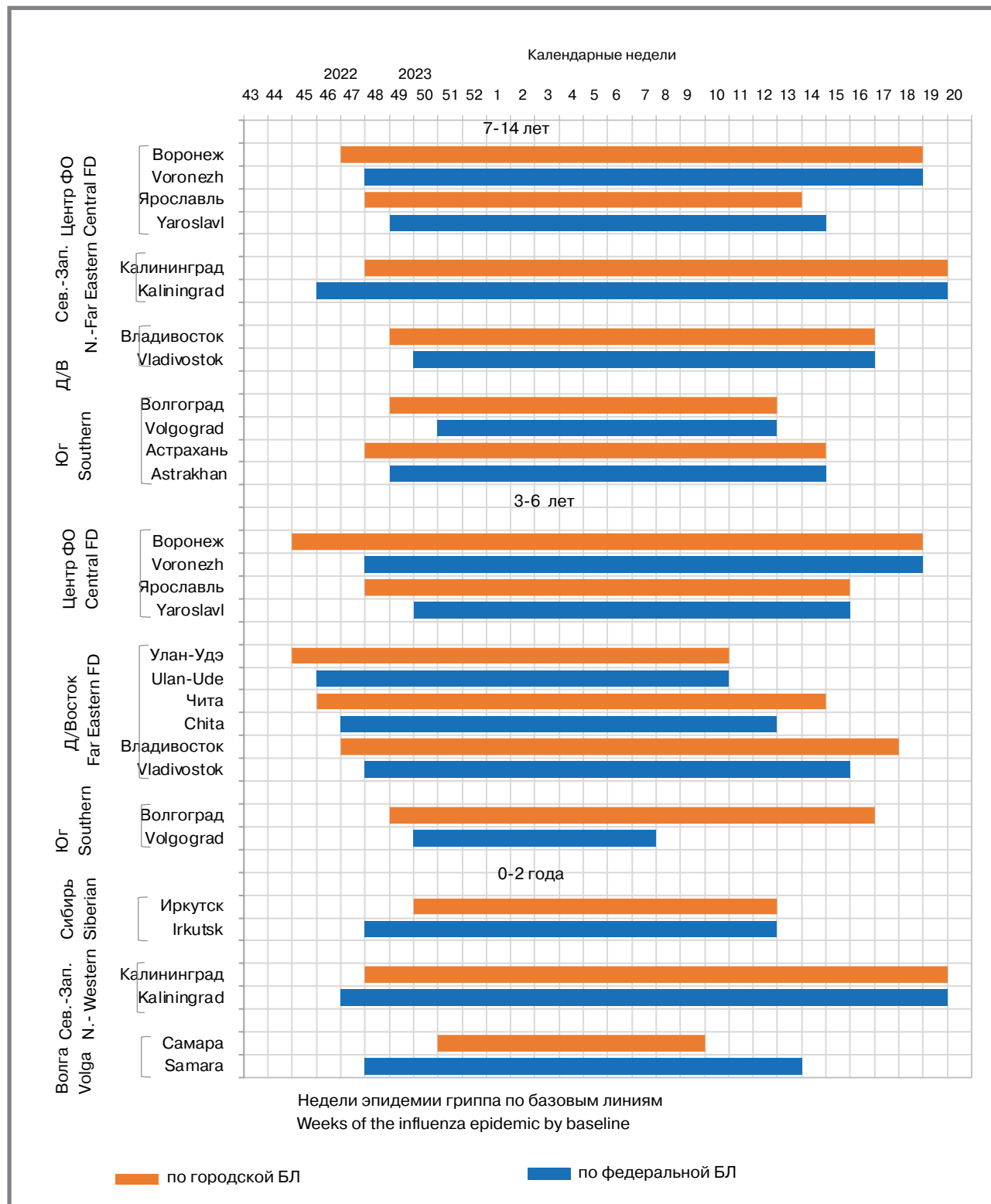
Рисунок 8. Оценка эффективности базовых линий заболеваемости гриппом для городов и федеральных округов для раннего выявления старта вовлечения в эпидемию в сезон 2022–2023 гг. возрастных групп населения
Figure 8. Evaluation of the effectiveness of baselines by cities and federal districts by influenza for early detection of the start of the epidemic in 2022–2023 in the age groups of the population



Результаты, полученные на основании популяционных эпидемиологических данных о заболеваемости гриппом, а именно, новые критерии выявления старта эпидемии в городах, могут быть использованы в органах управления здравоохранением в городах и субъектах Российской Федерации для раннего выявления

эпидемий и принятия управленческих решений: своевременного введения противоэпидемических мероприятий, создания запаса медикаментов. Ожидаемый эффект метода ранней эпидемиологической диагностики эпидемий – снижение заболеваемости и экономических потерь неизбежных при эпидемиях.

Рисунок 8. Оценка эффективности базовых линий заболеваемости гриппом для городов и федеральных округов для раннего выявления старта вовлечения в эпидемию в сезон 2022–2023 гг. возрастных групп населения
Figure 8. Evaluation of the effectiveness of baselines of influenza for early detection of the start of the epidemic in 2022–2023 in the age groups of the population



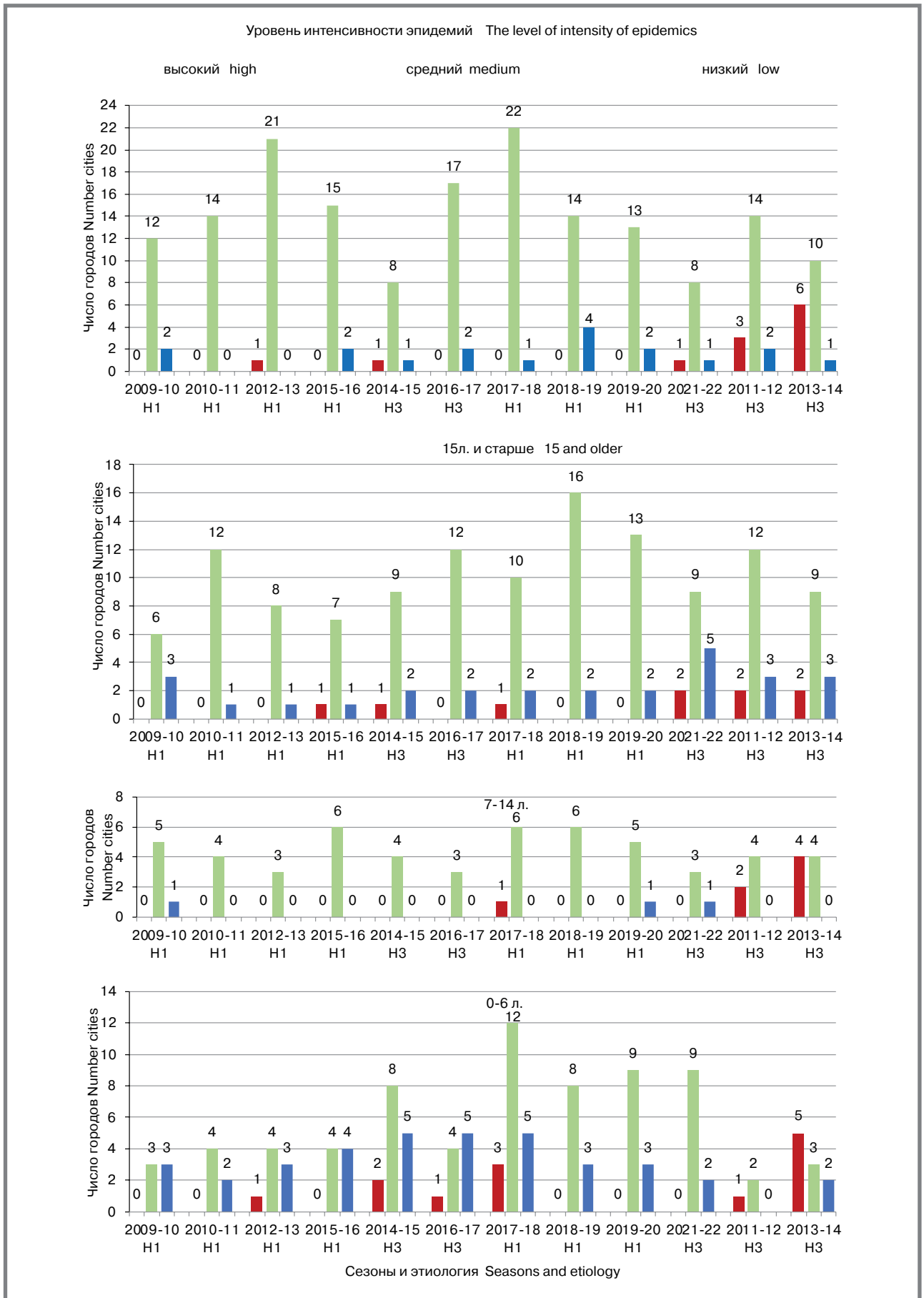
Выводы

1. Применение в сезон 2022–2023 гг. новых критериев определения старта эпидемии (пред- и постэпидемических базовых линий заболеваемости гриппом) позволило

выявить: раннее начало эпидемии гриппа (07–13.11 2022); одновременное начало вовлечения в эпидемию детских возрастных групп; географическое распространение эпидемии с Центрального ФО по всем федеральным округам; очень высокую интенсивность

Рисунок 9. Сравнение эффективности базовых линий заболеваемости гриппом для каждого города с базовыми линиями их федеральных округов в разрезе возрастных групп в эпидсезоны 2009–2022 гг.

Figure 9. Comparison of the effectiveness of baseline influenza incidence lines for each city with the baseline lines of their federal districts by age group in 2009–2022



заболеваемости гриппом на пике эпидемии населения в целом (на 50-й неделе) и в отдельных возрастных группах; резкий подъем госпитализации через неделю от начала эпидемии с пиком очень высокого уровня на 51-й неделе, и уже с 4-й недели – низкого уровня.

2. Эпидемия гриппа А(Н1N1) в сезон 2022–2023 гг. была похожа на эпидемию 2015–2016 гг. по этиологии и очень высокой интенсивности заболеваемости, но отличалась меньшей летальностью. Эпидемия гриппа этого сезона отличалась по этиологии от эпидемий в зарубежных странах, особенно западного полушария, где доминирующим был грипп А(Н3N2).
3. Пороги интенсивности заболеваемости гриппом позволили уточнить уровни интенсивности эпидемий гриппа с 2009 г. по 2023 г. Показано, что пандемический цикл вируса гриппа А(Н1N1) продолжается: в первые 8 лет 4 эпидемии гриппа А(Н1N1) были очень высокой интенсивности, с 2017 по 2022 гг. 3 эпидемии – средней

интенсивности, а в 2022–2023 гг. – эпидемия опять была очень высокой интенсивности.

4. Сравнение эффективности использования городских базовых линий заболеваемости гриппом с федеральными в сезон 2022–2023 гг. показало, что городские базовые линии выявили старт этой эпидемии на 1–3 недели раньше.
5. Ретроспективная оценка эффективности городских и федеральных базовых линий заболеваемости гриппом (2009–2022 гг.) показала их эффективность, как в сезоны с 2009 г. по 2016 г. (до периода, взятого для расчета базовых линий), так и после. Эффективность городских базовых линий для раннего выявления старта эпидемий зависела от этиологии эпидемии – больше была при гриппе А(Н3N2), чем при гриппе А(Н1N1), уровня интенсивности эпидемий и возрастной группы населения (у детей больше при низком уровне интенсивности, а у взрослых – при среднем уровне).

Литература

1. Методические указания по оперативному анализу и прогнозированию эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРЗ. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ГУНИИ гриппа РАМН. Утверждены 25.11.2005г., №0100/10510-03-34. Москва, Санкт-Петербург, 2-е издание, исправленное и дополненное. 2006. 78 с.
2. Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации Методические рекомендации МР 3.1.0005-10. Федеральная Служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Утверждены главным государственным санитарным врачом РФ, Г.Г. Онищенко от 23 июля 2010 года. М. 2010:1–88.
3. Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации Методические рекомендации МР 3.1.2.0118-17 Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой 28 сентября 2017 года. М., 2017.
4. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method // *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(4):546–558.
5. Vega T, Lozano J.E., Meerhoff T., et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015; 9(5):234–246.
6. Карпова Л. С., Соминина А. А., Даниленко Д. М. и др. Оценка эффективности базовых линий и порогов интенсивности эпидемий по результатам традиционного надзора за гриппом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(4):4–13 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-4-13>
7. Карпова Л. С., Волик К. М., Столяров К. А. и др. Особенности эпидемического процесса при группе А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2) в России с 2009 по 2017 годы. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(4):177–184. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-177-184>

References

1. Guidelines for the operational analysis and prediction of the epidemiological situation on influenza and ARI. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. State Research Institute of Influenza RAMS. Approved 25.11.2005, №0100 / 10510-03-34. Moscow, Saint-Petersburg, Second issue corrected and updated, 2006;78. (In Russ).
2. The method of calculation of the epidemic threshold for influenza and acute respiratory viral infections the subjects of the Russian Federation. Metodicheskie rekomendacii MR 3.1.0005-10. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. Utverzhdeny glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF, G.G. Onishhenko ot 23 iyulya 2010 goda. M. 2010:1–88 (in Russ).
3. Methodology for calculating epidemic thresholds for influenza and acute respiratory viral infections in the subjects of the Russian Federation Methodological recommendations MR 3.1.2.0118-17 Approved by the Head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights and Human Well-Being, Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation A.Y. Popova on September 28, 2017. M., 2017. (in Russ).
4. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(4):546–558.
5. Vega T, Lozano J.E., Meerhoff T., et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015; 9(5):234–246.
6. Karpova L.S., Sominina A.A., Danilenko D.M., Volik K.M., Leonenko V.N. Evaluation of the effectiveness of baseline lines and thresholds of epidemic intensity based on the results of traditional influenza surveillance. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2019;18(4):4–13 (In Russ).
7. Karpova L.S., Volik K.M., Stolyarov K.A., et al. Features of the epidemic process in influenza A (H1N1) pdm09 and A (H3N2) in Russia from 2009 to 2017. *Voprosy virusologii*. 2018; 4(63):177–184 (In Russ).

Об авторах

- Людмила Серафимовна Карпова – д. м. н., заведующая лабораторией, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Мария Юрьевна Пелих – науч. сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- Ксения Михайловна Волик – ведущий программист, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава РФ. +7 (911) 913-23-37, vitkasova@rambler.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5557-9318>.

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>.
- 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.

Problem-Solving Article

- **Нина Михайловна Поповцева** – техник, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- **Татьяна Петровна Столярова** – техник, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru.
- **Дмитрий Анатольевич Лиознов** – директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-00, dlioznov@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

Поступила: 07.09.2023. Принята к печати: 07.11.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

- **Ksenia M. Volik** – lead programmer, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (911) 913-23-37, vitkasova@rambler.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5557-9318>.
- **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.
- **Dmitry A. Lioznov** – director, The Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (812) 499-15-00, dlioznov@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

Received: 07.09.2023. Accepted: 07.11.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-19-32>

Клинические проявления COVID-19 в разные периоды пандемии у лиц из профессиональных групп риска инфицирования

Т. А. Платонова*^{1,4}, А. А. Голубкова^{2,3}, М. С. Скляр¹, Е. А. Карбовнича¹,
К. В. Варченко⁵, А. А. Иванова⁵, А. Б. Комиссаров⁵, Д. А. Лиознов^{5,6}

¹ ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург

² ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

⁵ ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁶ ФГБУ «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Одной из наиболее пострадавших от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) групп населения стали медицинские работники, которые имеют высокие риски инфицирования при выполнении профессиональных обязанностей. **Цель.** Проанализировать клинические проявления COVID-19 в разные периоды пандемии у сотрудников медицинских организаций с учетом прививочного статуса и генетической изменчивости циркулирующих штаммов SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Для изучения клинических проявлений коронавирусной инфекции в марте 2022 г. был проведен онлайн-опрос медицинских работников крупного промышленного региона по специально разработанной анонимной анкете. Общее количество респондентов составило 3078. Клинические проявления проанализированы на протяжении пяти эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 с марта 2020 г. по март 2022 г. Для оценки циркулировавших в регионе штаммов вируса SARS-CoV-2 были использованы данные базы GISAID (первая и вторая волны пандемии, n = 298) и результаты ПЦР-исследований в лаборатории ООО «УГМК-Здоровье» (третья – пятая волны, n = 349). **Результаты и обсуждение.** В первый и второй эпидемические подъемы заболеваемости, ассоциированные со штаммами SARS-CoV-2 B.1. и B.1.1, структура клинических форм значительно не различалась: 3,6% и 3,9% составляли бессимптомные формы, 61,3% – варианты острой респираторной инфекции (ОРИ) и 35,1% и 34,8% – пневмонии соответственно. В третий эпидемический подъем, обусловленный вариантом Delta (B.1.617.2), структура клинических форм не претерпела существенных изменений. В четвертый эпидемический подъем заболеваемости, также связанный с распространением варианта Delta, в структуре клинических форм доля ОРИ увеличилась до 77,0%, а пневмонии – уменьшилась до 21,3%. В пятую волну пандемии, вызванную геновариантом Omicron (B.1.1.529), имело место увеличение до 91,3% доли легких клинических форм и снижение до 7,1% форм с поражением легких. Показана высокая клиническая эффективность вакцинации – в части снижения в 3,6 раза шансов развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. **Заключение.** По итогам проведенного исследования получены новые данные об особенностях клинических проявлений COVID-19 в разные периоды пандемии при смене генетических вариантов возбудителя и показана роль вакцинопрофилактики в предупреждении развития среднетяжелых и тяжелых клинических форм инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, медицинские работники, клинические проявления, SARS-CoV-2, генетические варианты, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Платонова Т. А., Голубкова А. А., Скляр М. С. и др. Клинические проявления COVID-19 в разные периоды пандемии у лиц из профессиональных групп риска инфицирования. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):19-32. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-19-32>

Clinical Manifestations of COVID-19 in Different Periods of the Pandemic in Persons from Occupational Risk Groups of Infection

TA Platonova**^{1,4}, AA Golubkova^{2,3}, MS Sklyar¹, EA Karbovnichaya¹, KV Varchenko⁵, AA Ivanova⁵, AB Komissarov⁵, DA Lioznov^{5,6}

* Для переписки: Платонова Татьяна Александровна, к. м. н., заведующий эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, Общество с ограниченной ответственностью «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113. +7 (343) 344-27-67, доб. 1894, +7 (982) 691-88-30, fill. 1990@inbox.ru. © Платонова Т. А. и др.

** For correspondence: Platonova Tatyana A., Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological Department, epidemiologist Limited liability Company "European medical center «UMMC-Health», 113, Sheinkmana str., Yekaterinburg, 620144, Russia. +7 (343) 344-27-67, add. 1894, +7 (982) 691-88-30, fill. 1990@inbox.ru. ©Platonova TA, et al.

¹European medical center «UMMC-Health», Yekaterinburg, Russia

²Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴Ural state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

⁵Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

⁶Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. One of the most affected by the new coronavirus infection (COVID-19) groups of the population were medical workers who have high risks of infection in the performance of professional duties. **Aim.** Analysis the clinical manifestations of COVID-19 in different periods of the pandemic in medical organizations, taking into account the genetic variability of circulating strains of SARS-CoV-2 and vaccination status. **Materials and methods.** To study the clinical manifestations of coronavirus infection, an online survey of medical workers in a large industrial region was conducted in March 2022 using a specially designed anonymous questionnaire. The total number of respondents was 3,078. Clinical manifestations were analyzed during five epidemic rises in the incidence of COVID-19 from March 2020 to March 2022. To assess the SARS-CoV-2 virus strains circulating in the region, data from the GISAID database (the first and second waves of the pandemic, $n = 298$) and the results of PCR studies in the laboratory of UMMC-Health LLC (third - fifth waves, $n = 349$) were used. **Results and discussion.** In the first and second epidemic rises of morbidity associated with SARS-CoV-2 strains B.1. and B.1.1, the structure of clinical forms did not significantly differ: 3.6% and 3.9% were asymptomatic forms, 61.3% – variants of acute respiratory infection (ARI) and 35.1% and 34.8% - pneumonia, accordingly. In the third epidemic upsurge caused by the Delta variant (V.1.617.2), the structure of clinical forms did not undergo significant changes. In the fourth epidemic rise in morbidity, also associated with the spread of the Delta variant, the share of ARI in the structure of clinical forms increased to 77.0%, and pneumonia decreased to 21.3%. In the fifth wave of the pandemic caused by the Omicron gene variant (B.1.1.529), there was an increase to 91.3% of the proportion of mild clinical forms and a decrease to 7.1% of forms with lung damage. The frequency of detection of general infectious symptoms, upper respiratory tract lesions and neurological manifestations of COVID-19 had statistically significant differences in different periods of the pandemic. Whereas the frequency of gastrointestinal disorders did not significantly differ. The high clinical efficacy of vaccination has been shown – in terms of a 3.6-fold reduction in the chances of developing moderate and severe forms of the disease. **Conclusion.** Based on the results of the study, new data were obtained on the features of the clinical manifestations of COVID-19 in different periods of the pandemic with the change of genetic variants of the pathogen and the role of vaccination in preventing the development of moderate and severe clinical forms of infection was shown.

Keywords: COVID-19, medical workers, clinical manifestations, SARS-CoV-2, genetic variants, vaccination
No conflict of interest to declare.

For citation: Platonova TA, Golubkova AA, Sklyar MS, et al. Clinical Manifestations of COVID-19 in Different Periods of the Pandemic in Persons from Occupational Risk Groups of Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):19-32 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-19-32>

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) явилась глобальным вызовом мировому сообществу. Впервые возникнув в Китае в конце 2019 г., всего за несколько месяцев она распространилась по всему миру, приводя к значительным социальным и экономическим последствиям. По официальным данным, на 01.01.2023 г. зарегистрировано уже более 650 млн случаев инфицирования и свыше 6,5 млн летальных исходов [1–4].

Эпидемический процесс COVID-19 характеризовался волнообразным течением. В Российской Федерации было зарегистрировано шесть эпидемических подъемов заболеваемости со специфическими характеристиками. Первая волна пандемии соответствовала весенне-летнему периоду 2020 г., вторая возникла в осенне-зимний период 2020–2021 гг., третья была зарегистрирована летом 2021 г., четвертая – осенью 2021 г., пятая – в начале 2022 г. и шестая – летом – осенью 2022 г. (рис. 1). В настоящее время эпидемический процесс поддерживается циркуляцией некоторых

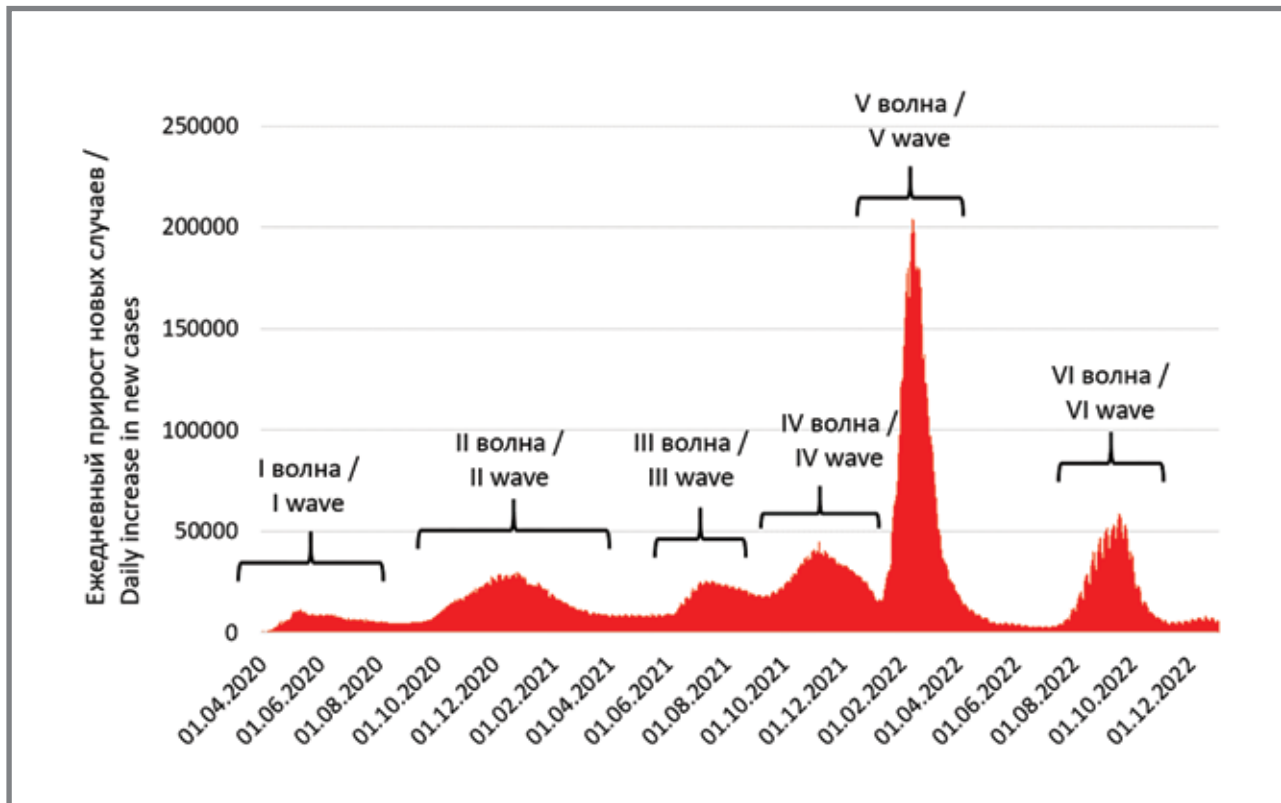
генетических линий штамма Omicron (BA.4, BA.5, BA.2.75) [4–7].

На протяжении всей пандемии наиболее высокие риски заражения COVID-19 имели сотрудники медицинских организаций (МО), заболеваемость которых в несколько раз превышала общепопуляционные показатели. Неоспоримый факт, что обеспечение безопасности персонала МО и разработка наиболее эффективных программ профилактики профессионального заражения являются одной из приоритетных задач здравоохранения в современных условиях [8–11].

В связи с этим, особую актуальность приобретают исследования по оценке клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у медицинских работников, прогнозу течения и исходов заболевания в данной профессиональной группе, что может быть использовано при формировании комплексной системы эпидемиологической безопасности в медицинских организациях.

Цель исследования – проанализировать клинические проявления COVID-19 в разные периоды

Рисунок 1. Эпидемический процесс COVID-19 на территории Российской Федерации в 2020–2022 гг.
Figure 1. The epidemic process of COVID-19 on the territory of the Russian Federation in 2020–2022



пандемии у сотрудников медицинских организаций с учетом прививочного статуса и генетической изменчивости циркулирующих штаммов SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен на заседаниях Локального этического комитета ООО «УГМК-Здоровье» (Протоколы №1э от 02.06.2020г., №7э от 08.02.2022 г.).

Для изучения клинических проявлений коронавирусной инфекции в марте 2022 г. был проведен опрос сотрудников МО крупного промышленного региона Российской Федерации по специально разработанной анонимной онлайн-анкете (https://docs.google.com/forms/d/17jNGUfyc_amLCtHLhwUzjypGagpXrXIPN1am1wNaLRA/edit). Участие в опросе было добровольным. Каждый сотрудник самостоятельно принимал решение о согласии на участие в исследовании и в случае положительного решения заполнял онлайн-анкету. Всего в опросе приняли участие 3078 сотрудников. Пол, стаж работы и должности респондентов представлены в таблице 1.

Среди респондентов 2358, или 76,6%, указали, что к моменту опроса перенесли коронавирусную инфекцию. В анкету был включен вопрос о лабораторном подтверждении клинического диагноза COVID-19 результатом ПЦР-исследования мазков из зева и носа. В связи с отсутствием такого исследования у 364 работников при дальнейшем анализе мы использовали данные только

1994 сотрудников, среди которых 1184 болели однократно, у 810 были повторные подтвержденные эпизоды инфекции (два и более раз). Таким образом, проанализированы 2804 случая заболевания коронавирусной инфекцией у медицинских работников, в том числе в первую волну пандемии – 222, во вторую – 874, в третью – 320, четвертую – 348 и пятую – 1040 человек.

Отдельный блок в онлайн-анкете посвящен оценке прививочного статуса сотрудников медицинских организаций, что было использовано для определения эффективности вакцинации и ее роли в изменении структуры клинических форм заболевания.

Для оценки циркулировавших на территории субъекта штаммов вируса SARS-CoV-2 использовали данные базы GISAID (первая и вторая волны пандемии) и результаты ПЦР-исследований, выполненных в лаборатории ООО «УГМК-Здоровье» (третья – пятая волны).

Проведен анализ мета-данных последовательностей SARS-CoV-2, загруженных в GISAID по состоянию на 01.04.2022 г., с линиями Pango, определенными PANGO-v1.2.133. Агрегация данных выполнена в Python 3.9 с помощью библиотеки Pandas 1.3.5. Было проанализировано 298 загруженных в GISAID последовательностей, в том числе в первый эпидемический подъем заболеваемости – 36, во второй – 262.

Для идентификации генетических вариантов SARS-CoV-2, циркулировавших в последние три

Таблица 1. Характеристика сотрудников медицинских организаций, участвовавших в опросе
Table 1. Characteristics of employees of medical organizations who participated in the survey

Параметр Parameter	Абс. число Ads. n	%
Должность Profession		
Врач Physician	1000	32,5
Средний медперсонал Average medical staff	1416	46,0
Сотрудник администрации Administration employee	156	5,1
Немедицинский персонал Non-medical personnel	506	16,4
Пол Gender		
Мужской Male	584	19,0
Женский Female	2494	81,0
Стаж работы, лет Work experience, years		
До 5 Up to 5	584	19,0
6–10	552	17,9
11–20	774	25,1
Более 20 More than 20	1168	37,9

волны пандемии, были использованы результаты ПЦР-исследований мазков из зева и носа, отобранных с июня 2021 г. по февраль 2022 г. у сотрудников МО, переболевших COVID-19, заполнивших бланк информированного добровольного согласия на участие в данном исследовании. Для ПЦР-диагностики с целью определения SARS-CoV-2 использовали следующие тест-системы: «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (производитель АО «Вектор-Бест»), а также наборы реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 производства ООО «ДНК-Технология ТС» и ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». Для дифференцировки разных генетических вариантов SARS-CoV-2 применяли «Набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 генетических вариантов Omicron и Delta на основе определения характерных для них мутаций в S гене методом полимеразной цепной реакции «АмплиТест® SARS-CoV-2 VOC v.3», серия CV017 (производитель ФГБУ «ЦСП» ФМБА России). Общее количество исследованных в ПЦР образцов составило 349, в том числе в третью волну – 74, четвертую – 79 и пятую – 196.

В исследовании применяли эпидемиологический, клинический, молекулярно-биологический и статистический методы исследования. При анализе

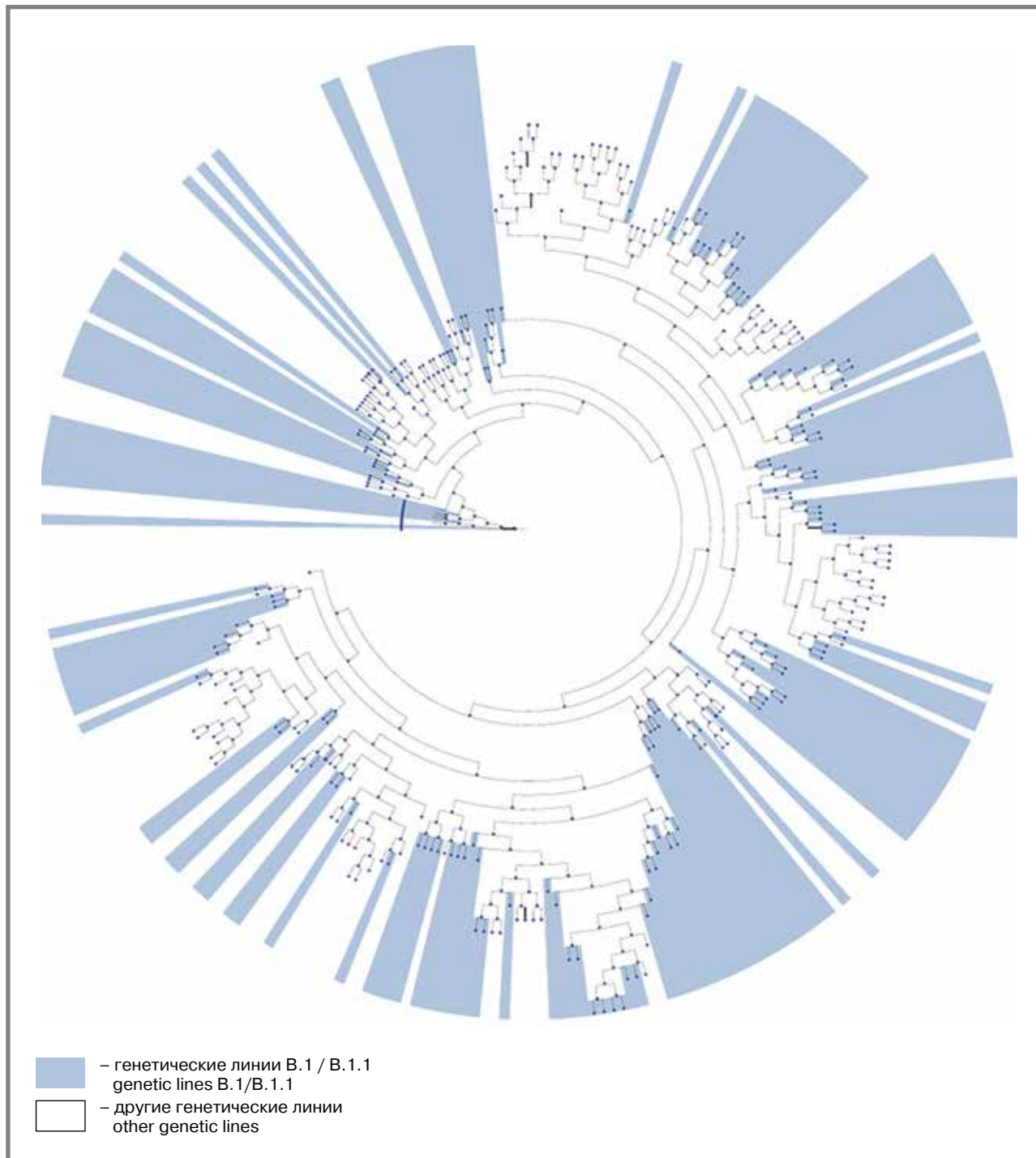
полученных данных использовали общепринятые статистические приемы. Статистическую значимость различий категориальных данных оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. При сравнении частоты клинических проявлений в разные волны пандемии на первом этапе проводился расчет значения «р» в целом для всей выборки и далее – post-hoc анализ для выявления различий между конкретными периодами. Статистическую обработку материала выполняли в программах Microsoft Office 2016 и 26 версии IBM SPSS Statistics. Дополнительно для изучения вероятности развития тяжелых форм COVID-19 в группах с разным прививочным анамнезом составляли четырехпольную таблицу сопряженности в онлайн-калькуляторе на портале <https://medstatistic.ru/> и рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты

В первый и второй эпидемические подъемы заболеваемости преобладающими вариантами вируса SARS-CoV-2 были В.1 и В.1.1. (в первый – 69,4%, во второй – 50,0%, рис. 2).

В третий и четвертый эпидемические подъемы доминирующим был штамм Delta (В.1.617.2):

Рисунок 2. Результаты полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 на территории субъекта в 1–2 волны пандемии (по данным GISAID)
Figure 2. Results of genome-wide sequencing of SARS-CoV-2 on the territory of the subject in 1–2 waves of the pandemic (according to GISAID)



в третий – его доля соответствовала 95,9%, в четвертый – 94,9%. В пятый подъем 70,1% заболеваемости был обусловлен геновариантом Omicron (B.1.1.529). Результаты исследования SARS-CoV-2 соответствовали штаммам, циркулировавшим в Российской Федерации [5].

Свойства доминирующих возбудителей и иммунная структура популяции во многом обусловили клинические проявления коронавирусной инфекции у заболевших (рис. 3). В первый и второй

эпидемические подъемы заболеваемости, вызванные штаммами B.1. и B.1.1, циркулировавшими среди практически интактной популяции, структура клинических форм значительно не различалась ($p < 0,05$): 3,6% и 3,9% составляли бессимптомные формы, 61,3% – острая респираторная инфекция (ОРИ) и 35,1% и 34,8% – пневмония соответственно. Уместно предположить, что более высокая доля бессимптомных форм инфекции по сравнению с другими периодами пандемии во многом может

Рисунок 3. Клинические формы COVID-19 у сотрудников МО в разные периоды пандемии
Figure 3. Clinical forms of COVID-19 in employees of MO in different periods of the pandemic

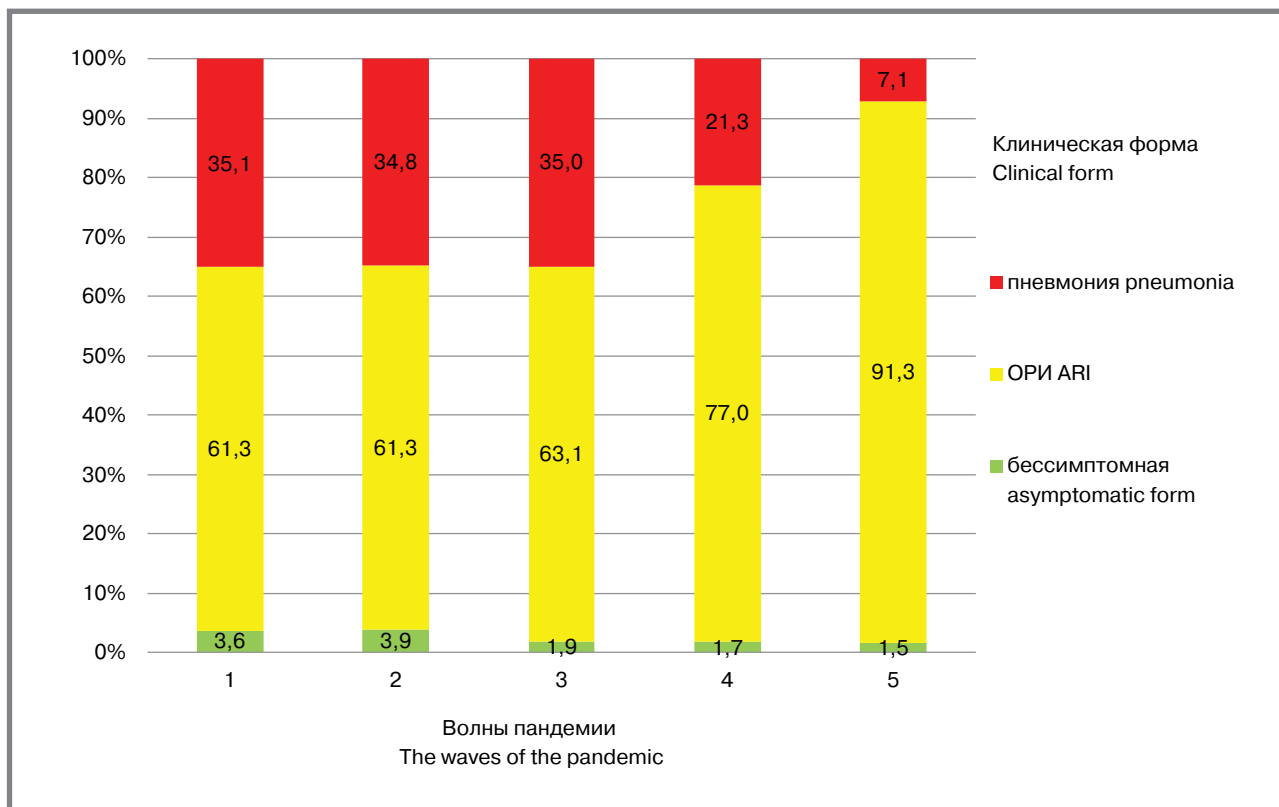


Таблица 1. Характеристика клинических форм коронавирусной инфекции у сотрудников МО в разные периоды пандемии

Table 1. Characteristics of clinical forms of coronavirus infection in employees of the MO in different periods of the pandemic

Клиническая форма / Clinical form	Эпидемический подъем заболеваемости / Epidemic rise in morbidity										p
	I		II		III		IV		V		
	Абс. число / Ads. n	%	Абс. число / Ads. n	%	Абс. число / Ads. n	%	Абс. число / Ads. n	%	Абс. число / Ads. n	%	
Бессимптомная / Asymptomatic form	8	3,6	34	3,9	6	1,9	6	1,7	16	1,5	p = 0,010 p _{I-V} = 0,013
ОРВИ / ARI	136	61,3	536	61,3	202	63,1	268	77,0	950	91,3	p < 0,001 p _{I-IV} < 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-IV} < 0,001 p _{II-V} < 0,001 p _{III-IV} < 0,001 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} < 0,001
Пневмония / Pneumonia	78	35,1	304	34,8	112	35,0	74	21,3	74	7,1	p < 0,001 p _{I-IV} < 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-IV} < 0,001 p _{II-V} < 0,001 p _{III-IV} < 0,001 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} < 0,001

быть объяснена сложностями лабораторной диагностики на ранних этапах пандемии и высокой долей ложноположительных результатов ПЦР-исследований.

В третий эпидемический подъем, обусловленный вариантом Delta, существенных изменений в структуре клинических форм коронавирусной инфекции не произошло, хотя есть данные о более высокой вирулентности штамма Delta [12–14]. Необходимо отметить, что его распространение в тот период происходило в частично иммунной популяции, как за счет реконвалесцентов COVID-19 первой и второй волн пандемии, так и за счет вакцинированных лиц.

В четвертый эпидемический подъем заболеваемости, также связанный с распространением варианта Delta, структура клинических форм изменилась: доля острых респираторных инфекций увеличилась до 77,0%, а пневмонии уменьшилась до 21,3%. Осенне-зимний период 2021 г. характеризовался существенным увеличением охвата профилактическими прививками, введением системы QR-кодов и обязательной вакцинацией отдельных категорий граждан и профессиональных групп, что дает основание предположить, что на увеличение доли более легких клинических форм инфекции могли влиять не только характер возбудителя, но и иммунная структура популяции, в которой циркулировал вирус.

В пятую волну пандемии, ассоциированную с распространением варианта Omicron

и планомерным увеличением охвата населения прививками, имели место дальнейшие изменения в структуре клинических проявлений коронавирусной инфекции. Удельный вес COVID-19 в форме острой респираторной инфекции увеличился до 91,3%, а пневмоний – снизился до 7,1%.

Частота выявления отдельных симптомов коронавирусной инфекции различалась в разные периоды пандемии (табл. 2). Это касалось симптомов поражения верхних дыхательных путей, общеинфекционных симптомов и неврологических проявлений. При этом гастроинтестинальные нарушения в разные волны пандемии значимо не различались.

В процессе исследования особое внимание было уделено сравнительной характеристике клинических проявлений коронавирусной инфекции в группе вакцинированных и не вакцинированных до заболевания лиц ($n = 1386$ и $n = 1418$ соответственно). Бессимптомные формы COVID-19 были у 48 человек, или 3,4% в группе непривитых, и у 22 респондентов, или 1,6% среди привитых ($p = 0,002$). Форма ОРВИ была диагностирована у 898, или 63,3% непривитых и у 1194, или 86,1% вакцинированных ($p < 0,001$). По частоте выявления пневмонии также имели место значимые различия (рис. 4) между 472 (33,3%) не привитыми до заболевания и 170 (12,3%) привитыми ($p < 0,001$). Наблюдалась высокая клиническая эффективность вакцинации – в виде снижения шансов развития более тяжелых форм заболевания,

Рисунок 4. Клинические формы COVID-19 у сотрудников МО с разным прививочным статусом
Figure 4. Clinical forms of COVID-19 in employees of MO with different vaccination status

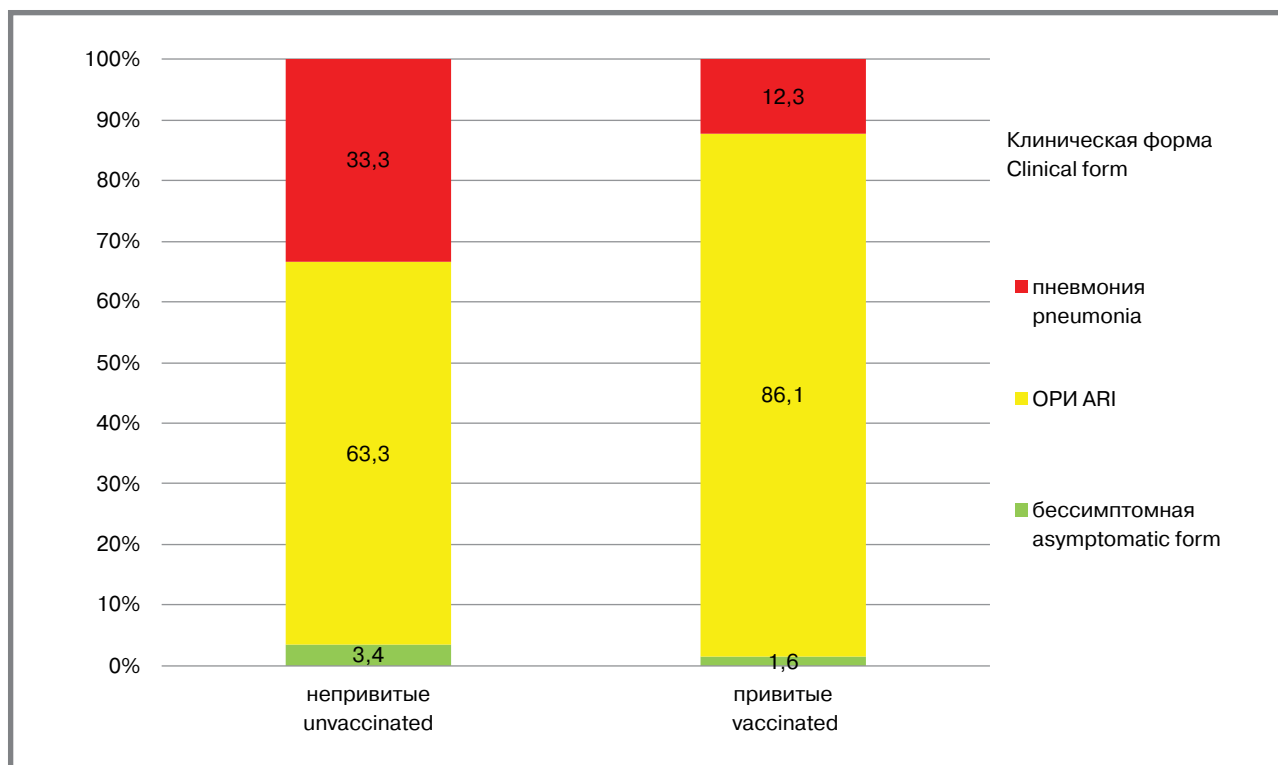


Таблица 2. Характеристика клинических проявлений коронавирусной инфекции у сотрудников МО в разные периоды пандемии
Table 2. Characteristics of clinical manifestations of coronavirus infection in employees of MO in different periods of the pandemic

Симптом The symptom	Эпидемический подъем заболеваемости Epidemic rise in morbidity										p
	I		II		III		IV		V		
	Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	
Симптомы острых респираторных инфекций Symptoms of acute respiratory infections											
Насморк Rhinorrhea	82	36,9	414	47,4	164	51,2	198	56,9	706	67,9	p < 0,001 p _{I-II} = 0,007 p _{I-III} = 0,002 p _{I-IV} < 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-IV} = 0,004 p _{II-V} < 0,001 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} < 0,001
Боль в горле Sore throat	71	32,0	335	38,3	160	50,0	160	46,0	749	72,0	p < 0,001 p _{I-III} < 0,001 p _{I-IV} = 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-III} < 0,001 p _{II-IV} = 0,017 p _{II-V} < 0,001 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} < 0,001
Осиплость голоса Hoarseness of voice	50	22,5	168	19,2	76	23,8	68	19,5	458	44,0	p < 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-V} < 0,001 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} < 0,001
Кашель Cough	96	43,2	474	54,2	182	56,9	210	60,3	674	64,8	p < 0,001 p _{I-II} = 0,007 p _{I-III} = 0,004 p _{I-IV} < 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-V} < 0,004 p _{III-V} = 0,017
Одышка Shortness of breath	74	33,3	308	35,2	120	37,5	102	29,3	150	14,4	p < 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-V} < 0,001 p _{III-IV} = 0,050 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} < 0,001
Чувство сдавленности / боль в грудной клетке Feeling of tightness / chest pain	84	37,8	254	29,1	98	30,6	58	16,7	122	11,7	p < 0,001 p _{I-II} = 0,016 p _{I-III} < 0,001 p _{I-IV} < 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-IV} < 0,001 p _{II-V} < 0,001 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} = 0,022
Общеинфекционные симптомы General infectious symptoms											
Повышение температуры Fever	162	73,0	664	76,0	230	71,9	264	75,9	730	70,2	p = 0,045 p _{II-V} = 0,046

Симптом The symptom	Эпидемический подъем заболеваемости Epidemic rise in morbidity										p
	I		II		III		IV		V		
	Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	
Слабость Weakness	179	80,6	780	89,2	284	88,8	286	82,2	824	79,2	p < 0,001 p _{I-II} = 0,002 p _{I-III} = 0,017 p _{I-IV} = 0,002 p _{I-V} < 0,001 p _{II-IV} = 0,028 p _{III-V} = 0,001
Неврологические симптомы Neurological symptoms											
Головная боль Headache	144	64,9	644	73,7	194	60,6	212	60,9	738	71,0	p < 0,001 p _{I-II} = 0,018 p _{II-III} < 0,001 p _{II-IV} < 0,001 p _{III-V} = 0,001 p _{IV-V} = 0,001
Аносмия / дизосмия Anosmia / dysosmia	131	59,0	623	71,3	214	66,9	248	71,3	159	15,3	p < 0,001 p _{I-II} = 0,001 p _{I-IV} = 0,004 p _{I-V} < 0,001 p _{II-V} < 0,001 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} < 0,001
Агевзия / дисгевзия Agevzia / dysgevzia	107	48,2	417	47,7	168	52,5	182	52,3	113	10,9	p < 0,001 p _{I-V} < 0,001 p _{II-V} < 0,001 p _{III-V} < 0,001 p _{IV-V} < 0,001
Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта Symptoms of gastrointestinal tract damage											
Боль в животе Stomach pain	14	6,3	52	5,9	20	6,3	16	4,6	64	6,2	p = 0,858
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	14	6,3	50	5,7	24	7,5	18	5,2	70	6,7	p = 0,670
Диарея Diarrhea	40	18,0	116	13,3	40	12,5	44	12,6	118	11,3	p = 0,107

а именно – пневмонии у привитых медицинских работников в 3,571 раза (ОШ = 0,280; 95% ДИ: 0,231–0,340), p < 0,001).

Частота выявления разных симптомов коронавирусной инфекции различалась у привитых и непривитых (табл. 3). Так, у вакцинированных чаще наблюдали проявления со стороны верхних дыхательных путей легкой степени тяжести (насморк, боль в горле, осиплость голоса). У непривитых чаще отмечали поражение легочной ткани на фоне выраженных проявлений инфекционного токсикоза (одышка, чувство сдавленности в грудной клетке, слабость) и неврологической симптоматики (головная боль, потеря обоняния или искаженное восприятие запахов, нарушение вкусовых ощущений).

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в сравниваемых группах практически не различались.

Обсуждение

В этом исследовании в динамике в разные периоды пандемии, с учетом циркулировавших штаммов вируса и иммунной структуры населения были проанализированы клинические проявления COVID-19 у сотрудников МО как группы высокого профессионального риска инфицирования SARS-CoV-2. Продемонстрировано постепенное изменение структуры клинических форм COVID-19 в течение волн пандемии. Показана высокая клиническая эффективность вакцинации,

Таблица 3. Характеристика клинических проявлений коронавирусной инфекции у сотрудников МО с разным прививочным статусом

Table 3. Characteristics of clinical manifestations of coronavirus infection in employees of MO with different vaccination status

№	Симптом The symptom	До заболевания Before the disease				p
		не вакцинированы not vaccinated (n = 1418)		вакцинированы vaccinated (n = 1386)		
		Абс. число Abs. n	%	Абс. число Abs. n	%	
1	Симптомы острых респираторных инфекций Symptoms of acute respiratory infections					
1.1	Насморк Rhinitis	682	48,1	882	63,6	<0,001
1.2	Боль в горле Sore throat	622	43,9	853	61,5	<0,001
1.3	Осиплость голоса Hoarseness of voice	310	21,9	510	36,8	<0,001
1.4	Кашель Cough	780	55,0	856	61,8	<0,001
1.5	Одышка Shortness of breath	466	32,9	288	20,8	<0,001
1.6	Чувство сдавленности/боль в грудной клетке Feeling of tightness/chest pain	416	29,3	200	14,4	<0,001
2	Общепаразитарные симптомы General infectious symptoms					
2.1	Повышение температуры Fever	1050	74,0	1000	72,2	0,257
2.2	Слабость Weakness	1221	86,1	1132	81,7	0,001
3	Неврологические симптомы Neurological symptoms					
3.1	Головная боль Headache	1020	71,9	912	65,8	<0,001
3.2	Аносмия/дисносмия Anosmia/dysosmia	894	63,0	481	34,7	<0,001
3.3	Агевзия/дисгевзия Agevzia/dysgevia	636	44,9	351	25,3	<0,001
4	Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта Symptoms of gastrointestinal tract damage					
4.1	Боль в животе Stomach pain	96	6,8	70	5,1	0,054
4.2	Тошнота, рвота Nausea, vomiting	78	5,5	98	7,1	0,087
4.3	Диарея Diarrhea	200	14,1	158	11,4	0,032

проявляющаяся в существенном снижении частоты среднетяжелых и тяжелых форм болезни у вакцинированных лиц.

Аналогичные результаты были получены в ряде исследований других авторов. Так, в работе Christensen P.A. et al. [15] проанализированы клинические проявления коронавирусной инфекции у пациентов сети медицинских учреждений The

Methodist Hospital System в Хьюстоне (США, штат Техас). Авторы сравнивали особенности заболевания у пациентов с тремя идентифицированными генетическими вариантами SARS-CoV-2 – Alpha, Delta и Omicron. В исследовании показано, что лица, инфицированные вариантом Omicron, реже нуждались в госпитализации, а если и были госпитализированы в стационар, то проводили там намного

меньше времени: 3,2 дня вместо 5,1 дня в случае «британского» варианта и 5,4 дня для «индийского» варианта. Пациенты с вариантом Omicron реже нуждались в интенсивной респираторной поддержке. У 99,1% пациентов, инфицированных Omicron, исходом заболевания стало выздоровление, в то время у пациентов с Alpha-штаммом – 94,6%, Delta – 94,7%. При этом в исследовании делается акцент на том, что среди заболевших во время волны, ассоциированной с Omicron, было значительно больше привитых, чем в предыдущие периоды пандемии, что также могло повлиять на клинические проявления инфекции. Полученные в исследовании результаты во многом согласуются с нашими данными.

В публикации Брико Н. И. с соавт. [16] была представлена сравнительная характеристика пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии (с марта 2020 г. по март 2022 г.) в Москве, с общим количеством наблюдений 34 354. В исследовании показано, что доля тяжелых и крайне тяжелых форм среди пациентов, госпитализированных в различные периоды, оставалась относительно стабильной: 7,7% (6,6–8,8%) и 5,5% (4,4–6,6%) соответственно. Наиболее высокий уровень летальности наблюдался при штамме Delta, низкий – при штамме Omicron. Более старший возраст и наличие хронических заболеваний во все периоды пандемии оставались фактором риска более тяжелых клинических форм болезни и частоты неблагоприятных исходов.

В исследовании Iuliano A.D. et al. [17] были изучены материалы из нескольких баз данных здравоохранения США с целью оценки заболеваемости, особенностей течения болезни, частоты госпитализаций, летальности в течение трех периодов активного распространения SARS-CoV-2: 1 декабря 2020 г. – 28 февраля 2021 г., 15 июля – 31 октября 2021 г. (с преобладанием Delta-варианта) и 19 декабря 2021 г. – 15 января 2022 г. (Omicron). Самое высокое среднее 7-дневное число случаев заражений, обращений в отделения неотложной помощи и госпитализаций было зарегистрировано в течение периода, связанного с распространением варианта Omicron, однако в этот же период было самое низкое среднее 7-дневное количество летальных случаев. Кроме того, по данным из 199 больниц США, средний показатель продолжительности пребывания в больнице и доля госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ), количество находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и умерших были ниже в течение периода преобладания Omicron-штамма. Представленные характеристики соотносятся с полученными нами данными относительно тяжести клинических форм, изменения их структуры в период пандемии, ассоциированной с распространением геноварианта Omicron. Авторы считают, что тяжесть COVID-19 в период с декабря 2021 г. по январь 2022 г. была

ниже по сравнению с предыдущими периодами подъема заболеваемости в связи с меньшей вирулентностью варианта Omicron, а также поствакцинальным и постинфекционным иммунитетом у населения за счет высокого охвата прививками и перенесенного в предыдущие периоды заболевания, что соответствует нашим выводам. При этом авторы акцентируют внимание на том, что несмотря на более легкое течение заболевания, крайне высокая контагиозность Omicron-варианта приводит к большому количеству обращений за медицинской помощью, что существенно повышает нагрузку на систему здравоохранения. Это подчеркивает важность национальной готовности к чрезвычайным ситуациям, в частности необходимости оценки резервных мощностей больниц и способности адекватно укомплектовывать местные системы здравоохранения персоналом, а также ставит задачи по поддержанию высокого охвата населения прививками, в том числе бустерными дозами.

В другом исследовании, выполненном Modes M.E. et al. в одной из больниц в Калифорнии [18], было проведено сравнение клинических характеристик и исходов COVID-19 у взрослых, госпитализированных с лабораторно подтвержденным диагнозом, в периоды преобладания вариантов B.1.617.2 (15 июля – 23 сентября 2021 г., $n = 339$ пациентов) и B.1.1.529 (21 декабря 2021 г. – 27 января 2022 г., $n = 737$). Авторы установили, что во второй анализируемый период пациентам реже требовался перевод в ОИТ и ИВЛ, а также было меньше случаев смерти в стационаре. В этом исследовании также отмечено, что среди госпитализированных пациентов в период распространения Delta-варианта доля привитых соответствовала 25,1%, Omicron-варианта – 39,6%. Однако при стратификации по статусу вакцинации никаких существенных различий в госпитализации в ОИТ или потребности в ИВЛ в сравниваемые периоды не выявлено, хотя зафиксировано, что среди вакцинированных пациентов в период распространения варианта Delta доля летальных исходов составляла 10,6%, а в период преобладания Omicron – 3,4%. Данные факты затрудняют представление об Omicron-штамме как о генетическом варианте SARS-CoV-2 с существенно сниженной вирулентностью и обращают внимание на оценку роли вакцинации в предупреждении тяжелых клинических форм коронавирусной инфекции.

В проведенном нами исследовании была продемонстрирована высокая эффективность вакцинации, проявляющаяся в снижении вероятности развития тяжелых форм заболевания у привитых. В исследовании Modes M.E. et al. среди пациентов с Omicron-вариантом SARS-CoV-2 вакцинация была ассоциирована с более низкой вероятностью госпитализации в отделение интенсивной терапии, а среди взрослых в возрасте ≥ 65 лет – с более низкой вероятностью смерти в стационаре. Авторы подчеркивают, что риск перевода в отделение

Original Articles

интенсивной терапии и смерти был самым низким среди взрослых, получивших бустерные дозы вакцины.

В публикации Luring A.S. et al. [19] представлена оценка эффективности вакцинации мРНК-вакцинами в предотвращении госпитализации при трех вариантах SARS-CoV-2: Alpha (с 11 марта по 3 июля 2021 г.), Delta (с 4 июля по 25 декабря 2021 г.), Omicron (с 26 декабря 2021 г. по 14 января 2022 г.). Исследование проведено на базе 21 больницы в США с участием 11 690 взрослых. Установлено, что оцениваемая эффективность вакцинации составила 85% (95% ДИ: 82–88%) при введении двух доз вакцины против Alpha -варианта, 85% (95% ДИ: 83–87%) при двух дозах и 94% (95% ДИ: 92–95%) при трех дозах против Delta, 65% (95% ДИ: 51–75%) при двух дозах и 86% (95% ДИ: 77–91%) при трех дозах против варианта Omicron. Госпитальная летальность составила 7,6% (81/1060) для Alpha, 12,2% (461/3788) для Delta и 7,1% (40/565) для Omicron. Таким образом, мРНК-вакцины оказались высокоэффективными в предотвращении госпитализаций, связанных с COVID-19. Стоит отметить, что для снижения риска госпитализации было необходимо введение двух доз против Alpha- и Delta-вариантов и не менее трех доз вакцины – при инфицировании штаммом Omicron. Помимо этого, Luring AS et al. констатируют, что у вакцинированных пациентов, поступивших в стационар с COVID-19, болезнь протекала значительно легче, чем у невакцинированных, при всех анализируемых генетических вариантах SARS-CoV-2.

В публикации Danza P. et al. [20], где представлены результаты исследования, организованного Департаментом общественного здравоохранения округа Лос-Анджелес с использованием данных системы эпиднадзора за COVID-19 и Калифорнийского регистра иммунизации 2 (CAIR2), была подчеркнута клиническая эффективность вакцинации и ревакцинации. Авторы установили, что показатели заболеваемости

и госпитализации были неизменно самыми высокими среди невакцинированных и самыми низкими среди полностью вакцинированных лиц с ревакцинацией, что еще раз подтверждает факт, что своевременная вакцинация против COVID-19 имеет решающее значение в борьбе с этой инфекцией.

Результаты исследований других авторов по большинству позиций совпадают с нашими, как в отношении динамики изменения клинических форм COVID-19 на фоне смены циркулировавших вариантов возбудителя инфекции, так и клинической эффективности вакцинации. Однако нам в открытой печати не удалось найти исследований, посвященных детальной оценке динамики конкретных симптомов заболевания в разные периоды пандемии, что не позволило сопоставить результаты проведенного нами исследования с данными других авторов.

Заключение

Таким образом, по итогам проведенного исследования получены данные о клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции в группе высокого профессионального риска инфицирования SARS-CoV-2 в крупном промышленном регионе Российской Федерации, в динамике в разные периоды пандемии, с учетом циркулировавших штаммов вируса. Показана динамика изменения преобладающих клинических форм COVID-19, с большей частотой выявления во время пятой волны пандемии легких форм в виде острых респираторных инфекций. Подтверждена высокая клиническая эффективность вакцинации, проявляющаяся в существенном снижении частоты инфекций средней и тяжелой степени тяжести у привитых. Полученные данные могут быть использованы при определении траектории профилактических и противоэпидемических мероприятий, в том числе при создании комплексной системы эпидемиологической безопасности в МО, а также при формировании программ повышения приверженности вакцинопрофилактике и снижения коммуникативных рисков.

Литература

1. Гоми Р., Асгары Н., Хаджихейдари А. и др. Пандемия COVID-19: систематический обзор современных данных. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(4):655–663.
2. Акимкин В. Г., Кузин С. Н., Семененко Т. А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(4):412–422. <https://doi.org/10.15690/vramn1505>.
3. Брико Н. И., Каграманян И. Н., Никифоров В. В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>.
4. Статистика по коронавирусной инфекции в мире. Портал GOGOV [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата обращения 01.10.2022).
5. 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;99(3):269–286. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>.
6. 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):416. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16>.
7. База данных EpiCov GISAID [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.gisaid.org> (дата обращения 01.04.2022).
8. Hunter E., Price D.A., Murphy E., et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2020;395(10234): e77–e78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30970-3.
9. Chou R., Dana T., Buckley D.I., et al. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(2):120–136. doi: 10.7326/M20-1632.
10. Сисин Е. И., Голубкова А. А., Козлова И. И. и др. Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией медицинских работников и оценка эффективности отдельных технологий их защиты на разных этапах пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):27–36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-27-36>

11. Смирнова С. С., Егоров И. А., Жуйков Н. Н. и др. Сравнительная оценка рисков инфицирования SARS-CoV-2 у работников медицинских организаций крупного промышленного города в период пандемии. Анализ риска здоровью. 2022;2:139–150. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.13
12. Taylor CA, Patel K, Pham H, et al. Severity of Disease Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 Before and During the Period of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Predominance – COVID-NET, 14 States, January–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(43):1513–1519. doi: 10.15585/mmwr.mm7043e1.
13. Olsen RJ, Christensen PA, Long SW, et al. Trajectory of Growth of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants in Houston, Texas, January through May 2021, Based on 12,476 Genome Sequences. *Am J Pathol.* 2021;191(10):1754–1773. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.07.002.
14. Duong BV, Larpruenrudee P, Fang T, et al. Is the SARS CoV-2 Omicron Variant Deadlier and More Transmissible Than Delta Variant? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(8):4586. doi: 10.3390/ijerph19084586.
15. Christensen PA, Olsen RJ, Long SW, et al. Signals of Significantly Increased Vaccine Breakthrough, Decreased Hospitalization Rates, and Less Severe Disease in Patients with Coronavirus Disease 2019 Caused by the Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Houston, Texas. *Am J Pathol.* 2022;192(4):642–652. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.01.007.
16. Брико Н. И., Коршунов В. А., Краснова С. В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022;99(3):287–299. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>
17. Luliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods – United States, December 2020–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):146–152. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e4.
18. Modes ME, Directo MP, Melgar M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection During Periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance – One Hospital, California, July 15–September 23, 2021, and December 21, 2021–January 27, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(6):217–223. doi: 10.15585/mmwr.mm7106e2.
19. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ.* 2022;376:e069761. doi: 10.1136/bmj-2021-069761.
20. Danza P, Koo TH, Haddix M, et al. SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged ≥18 Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance – Los Angeles County, California, November 7, 2021–January 8, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(5):177–181. doi: 10.15585/mmwr.mm7105e1.

References

1. Ghomi R, Asgari N, Hajiheydari A, et al. The COVID-19 pandemic: a systematic review of the current evidence. *Russian Journal of Infection and Immunity (Infektsiya i immunitet).* 2020;10(4):655–663. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TCP-1508> (In Russ.).
2. Akimkin VG, Kuzin SN, Semencko TA, et al. Characteristics of the epidemiological situation in the Russian Federation in 2020. *Annals of the Russian Academy of medical sciences (Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk).* 2021;76(4):412–422. <https://doi.org/10.15690/vramn1505> (In Russ.).
3. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., et al. COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(2):4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12> (In Russ.).
4. Statistics on coronavirus infection in the world. GOGOV. [Electronic resource] Mode of access: <https://gogov.ru/covid-19/world> (accessed 01.10.2022) (In Russ.).
5. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Ploskireva 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> (In Russ.).
6. Karpova L.S., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., et al. 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. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16> (In Russ.).
7. Database EpiCov GISAIID [Electronic resource] Mode of access: <https://www.gisaid.org> (accessed 01.04.2022).
8. Hunter E, Price D.A., Murphy E, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet.* 2020;395(10234): e77–e78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30970-3.
9. Chou R, Dana T, Buckley D.I., Selph S, Fu R, Totten A.M. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(2):120–136. doi: 10.7326/M20-1632.
10. Sisin E.I., Golubkova A.A., Kozlova I.I., et al. The Incidence of a New Coronavirus Infection in Medical Workers and the Evaluation of the Effectiveness of Individual Technologies for their Protection at Different Stages of the Pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(4):27–36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-27-36> (In Russ.).
11. Smirnova S.S., Egorov I.A., Zhuikov N.N., et al. Risks of becoming infected with SARS-CoV-2 for medical personnel in a large industrial city during the pandemic: comparative assessment. *Health Risk Analysis.* 2022;2:139–150. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.13.eng (In Russ.).
12. Taylor CA, Patel K, Pham H, et al. Severity of Disease Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 Before and During the Period of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Predominance – COVID-NET, 14 States, January–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(43):1513–1519. doi: 10.15585/mmwr.mm7043e1.
13. Olsen RJ, Christensen PA, Long SW, et al. Trajectory of Growth of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants in Houston, Texas, January through May 2021, Based on 12,476 Genome Sequences. *Am J Pathol.* 2021;191(10):1754–1773. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.07.002.
14. Duong BV, Larpruenrudee P, Fang T, et al. Is the SARS CoV-2 Omicron Variant Deadlier and More Transmissible Than Delta Variant? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(8):4586. doi: 10.3390/ijerph19084586.
15. Christensen PA, Olsen RJ, Long SW, et al. Signals of Significantly Increased Vaccine Breakthrough, Decreased Hospitalization Rates, and Less Severe Disease in Patients with Coronavirus Disease 2019 Caused by the Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Houston, Texas. *Am J Pathol.* 2022;192(4):642–652. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.01.007.
16. Briko N.I., Korshunov V.A., Krasnova S.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2022;99(3):287–299. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272> (In Russ.).
17. Luliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods – United States, December 2020–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):146–152. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e4.
18. Modes ME, Directo MP, Melgar M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection During Periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance – One Hospital, California, July 15–September 23, 2021, and December 21, 2021–January 27, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(6):217–223. doi: 10.15585/mmwr.mm7106e2.
19. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ.* 2022;376:e069761. doi: 10.1136/bmj-2021-069761.
20. Danza P, Koo TH, Haddix M, et al. SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged ≥18 Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance – Los Angeles County, California, November 7, 2021–January 8, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(5):177–181. doi: 10.15585/mmwr.mm7105e1.

Об авторах

- **Татьяна Александровна Платонова** – к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом – врач-эпидемиолог ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д.113; ассистент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госнадзоров ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург +7 (343) 344-27-67, доб. 1894, +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Алла Александровна Голубкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО

About the authors

- **Tatyana A. Platonova** – Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological Department - epidemiologist of the limited liability company «European medical center «UMMC-Health», 113, Sheinkmana str., Yekaterinburg, 620144, Russia; assistant of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of the state sanitary and epidemiological service of Ural state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg +7 (343) 344-27-67, add. 1894, +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Alla A. Golubkova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the laboratory of infections associated with the provision of medical care of the Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; professor of the Department of Epidemiology of the Russian Medical Academy

Original Articles

- «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Михаил Семенович Скляр** – д. м. н., генеральный директор ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113. +7 (343) 344-27-67, доб.1000, info@ugmk-clinic.ru. ORCID: 0000-0003-1692-522X.
 - **Елена Александровна Карбовнича** – заведующая клинико-диагностической лабораторией ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д.113. +7 (343) 344-27-67, доб.1940, +7 (909) 008-15-50, KarbovnichaiaEA@ugmk-clinic.ru. ORCID: 0000-0001-6236-4916.
 - **Кирилл Вадимович Варченко** – ведущий программист отдела этиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17. +7 (911) 176-25-75, kirill.varchenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3273-0660.
 - **Анна Андреевна Иванова** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17. +7 (911) 758-44-84, anna.e.svobodniy@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3495-4393.
 - **Андрей Борисович Комиссаров** – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17. +7 (812) 499-15-20, +7 (921) 927-37-29, a.b.komissarov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1733-1255.
 - **Дмитрий Анатольевич Лиознов** – д. м. н., директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. +7 (812) 499-15-00, office@influenza.spb.ru. ORCID: 0000-0003-3643-7354.
- of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, building 1, 2/1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Mikhail S. Sklyar** – Dr. Sci. (Med.), General Director of the limited liability company «European medical center «UMMC-Health», 113 Sheinkmana str., Yekaterinburg, 620144, Russia. +7 (343) 344-27-67, add. 1000, info@ugmk-clinic.ru. ORCID: 0000-0003-1692-522X.
 - **Elena A. Karbovnichaya** – Head of the clinical and diagnostic laboratory of the limited liability company «European medical center «UMMC-Health», 113 Sheinkmana str., Yekaterinburg, 620144, Russia. +7 (343) 344-27-67, add. 1940, +7 (909) 008-15-50, KarbovnichaiaEA@ugmk-clinic.ru. ORCID: 0000-0001-6236-4916.
 - **Kirill V. Varchenko** – leading programmer of department of etiology and epidemiology of Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15/17 Prof. Popova str., St. Petersburg, 197376, Russia. +7 (911) 176-25-75, kirill.varchenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3273-0660.
 - **Anna A. Ivanova** – junior researcher at the Laboratory of Molecular Virology of the Smorodintsev Influenza Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15/17 Prof. Popova str., St. Petersburg, 197376, Russia. +7 (911) 758-44-84, anna.e.svobodniy@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3495-4393.
 - **Andrey B. Komissarov** – head of the Laboratory of Molecular Virology of the Smorodintsev Influenza Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15/17 Prof. Popova str., St. Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-20, +7 (921) 927-37-29, a.b.komissarov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1733-1255.
 - **Dmitry A. Lioznov** – Dr. Sci. (Med.), Director of the Smorodintsev Influenza Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15/17 Prof. Popova str., St. Petersburg, 197376, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia. +7 (812) 499-15-00, office@influenza.spb.ru. ORCID: 0000-0003-3643-7354.

Поступила: 01.01.2023. Принята к печати: 02.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 01.01.2023. Accepted: 02.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-33-43>

Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) населения Алтайского края (Сообщение 1. Особенности многолетней и внутригодовой динамики заболеваемости ОРИ в 2011–2021 гг.)

А. И. Блох^{1,2}, Н. А. Пеньевская*^{1,2}, Н. В. Рудаков^{1,2}, О. Ф. Егорова³, Х. А. Манохина³, Л. В. Абдрашитова¹, Д. А. Савельев^{1,2}

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, г. Омск

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

³Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю, г. Барнаул

Резюме

Актуальность. Алтайский край (АК) входит в число наименее благополучных субъектов Российской Федерации по заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ). **Цель.** Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости ОРИ населения Алтайского края на основе оценки многолетней и внутригодовой динамики эпидемического процесса ОРИ в 2011–2021 гг. **Материалы и методы.** В ходе ретроспективного эпидемиологического исследования по данным годовых форм № 2 государственного статистического наблюдения (ГСН) за 2011–2021 гг. проведен сравнительный анализ заболеваемости ОРИ и внебольничными пневмониями (ВБП) различных групп населения АК, Сибирского федерального округа (СФО) и населения РФ в целом. Данные за 2020–2021 гг. («ковидный» период) анализировали отдельно в сравнении с доковидным периодом 2011–2019 гг. Внутригодовую динамику заболеваемости ОРИ и ВБП в АК изучали с использованием метода тренд-сезонной декомпозиции по данным помесечных форм № 2 ГСН. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что в 2011–2021 гг. для эпидемического процесса ОРИ в АК характерны более высокая по сравнению со средней общероссийской и по СФО заболеваемость и темпы ее роста во всех группах населения (взрослых и детей, городского и сельского); более высокая доля детей, несмотря на то, что удельный вес детского населения не превышает (или несколько меньше), чем в других регионах; отсутствие снижения заболеваемости детей ОРИ в 2020–2021 гг.; наличие в доковидный период тренда к росту заболеваемости ОРИ как городских, так и сельских жителей; более высокая, чем в целом по РФ или по СФО, заболеваемость сельского населения в 2011–2019 гг. Выявлена менее выраженная сезонность в регистрации ВБП, по сравнению с ОРИ. В отдельные годы наблюдалось увеличение регистрации ВБП в весенне-летний период. Для 2020–2021 гг. отмечено близкое совпадение кривых внутригодовой динамики регистрируемой заболеваемости совокупного населения ОРИ и COVID-19, ВБП и COVID-19. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости изучения возможного влияния на формирование высокой заболеваемости ОРИ в Алтайском крае экологических факторов, а также недостатков в расшифровке этиологии инфекций и дифференциальной диагностике некоторых природно-очаговых и зоонозных инфекций, протекающих с лихорадкой и респираторными симптомами.

Ключевые слова: Алтайский край, острые респираторные инфекции, COVID-19, эпидемический процесс, внебольничные пневмонии, заболеваемость

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Блох А. И., Пеньевская Н. А., Рудаков Н. В. и др. Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) населения Алтайского края. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):33-43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-33-43>

* Для переписки: Пеньевская Наталья Александровна, д. м. н., зам. директора по научной работе ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 644080, г. Омск, Проспект Мира, 7. 8 (3812) 60-62-81, par20052005@yandex.ru. ©Блох А. И. и др.

Analysis of the Causes and Conditions for the Formation of a High Incidence of Acute Respiratory Infections (ARI) in the Population of the Altai Krai (Part 1. Features of Long-Term and Intra-Annual Dynamics of ARI Incidence in 2011–2021)AI Blokh^{1,2}, NA Pen`evskaya^{*1,2}, NV Rudakov^{1,2}, OF Egorova³, KhA Manokhina³, LV Abdrashitova¹, DA Saveliev^{1,2}¹ Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rospotrebnadzor, Omsk, Russia² Omsk State Medical University, Omsk, Russia³ Department of Rospotrebnadzor for the Altai Territory, Barnaul, Russia**Abstract**

Relevance. The Altai Krai (AK) is among the least prosperous subjects of the Russian Federation in terms of the incidence of acute respiratory infections (ARI). **Aim:** to analyze the causes and conditions for the formation of a high incidence of ARI among the population of the Altai Krai based on an assessment of the long-term and intra-annual dynamics of the epidemic process in 2011–2021. **Materials and methods.** In the course of a retrospective epidemiological study according to the annual forms No. 2 of the state statistical observation (SOS) for 2011–2021 a comparative analysis of the incidence of ARI and community-acquired pneumonia (CAP) in various groups of the population of the AK, the Siberian federal district (SFD) and the population of the Russian Federation as a whole was carried out. Data for 2020–2021 («covid» period) was analyzed separately in comparison with the pre-covid period of 2011–2019. The intra-annual dynamics of the incidence of ARI and CAP in the AK were studied using the method of trend-seasonal decomposition according to the monthly forms No. 2 of the SOS. **Results and discussion.** It is established that in 2011–2021. the epidemic process of ARI in the AK was characterized by a higher level and rate of increase in the incidence of all population groups (adults and children, urban and rural) compared to the all-Russian and average for the Siberian Federal District; a higher proportion of children in the overall structure of ARI cases, despite the fact that the proportion of the child population did not exceed (or was even less) than in other regions; no decrease in the incidence of ARI in children in the period 2020–2021; the presence of a trend towards an increase in the incidence of ARI in both urban and rural residents in the pre-covid period; higher incidence in the rural population in 2011–2019 compared to the whole of the Russian Federation or the Siberian Federal District. A less pronounced role of the seasonal component in the registration of CAP was revealed, in comparison with ARI. In some years, an increase in the registration of CAP was observed in the spring-summer period. For 2020–2021 there was a close coincidence of the curves of the intra-annual dynamics of the registered incidence of ARI and COVID-19 among the general population, CAP and COVID-19. **Conclusion.** The obtained results indicate the need to study the possible impact of environmental factors, as well as the shortcomings of the etiological interpretation and differential diagnosis of some natural focal and zoonotic infections that occur with fever and respiratory symptoms on the formation of a high incidence of ARI in the Altai Territory.

Keywords: Altai Krai, acute respiratory infections, COVID-19, epidemic process, community-acquired pneumonia, incidence
No conflict of interest to declare.

For citation: Blokh AI, Pen`evskaya NA, Rudakov NV, et al. Analysis of the causes and conditions for the formation of a high incidence of acute respiratory infections (ARI) in the population of the Altai Krai. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):33-43 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-33-43>

Введение

Острые респираторные заболевания/инфекции (ОРЗ/ОРИ) – группа многочисленных самостоятельных заболеваний, характеризующихся катаральным воспалением слизистой оболочки дыхательных путей, сопровождающихся лихорадкой с нарушением общего самочувствия и клиническими синдромами поражения различных отделов дыхательного тракта [1]. Поскольку наиболее частыми этиологическими агентами острых респираторных заболеваний становятся вирусы различных родов и видов, эту группу болезней часто называют острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), однако причиной ОРИ могут быть и микроорганизмы другой природы (бактерии и грибки). В форме государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» ОРИ, не входящие

в специализированные разделы (грипп, COVID-19, коклюш и пр.), регистрируют в разделе «острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации». Это самые распространенные заболевания в Российской Федерации и в мире. Экономический ущерб от данной нозологической группы – наибольший среди всех острых и впервые выявленных инфекционных заболеваний и, в отличие от гриппа, ежегодно растет, превысив 758 млрд руб. в 2021 г. [2–4].

Уровень заболеваемости ОРИ на территориях РФ значительно варьирует, однако публикаций, посвященных изучению причин данного обстоятельства, относительно немного. В частности, на примере административных территорий Ростовской области установлена прямая корреляционная связь средней силы (ранговый коэффициент корреляции Пирсона составил 0,49)

* For correspondence: Penevskaya Natalya A., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rospotrebnadzor, 7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russia. 8 (3812) 60-62-81, mail@oniipi.org. ©Blokh AI, et al.

между плотностью населения и заболеваемостью населения ОРВИ [5]. В результате анализа динамики заболеваемости ОРВИ в 85 субъектах РФ за 1-е полугодие 2020 г. в сравнении с аналогичным периодом 2016–2019 гг. установлена слабая значимая связь между численностью населения и ростом заболеваемости ОРВИ при отсутствии влияния среднегодовой температуры воздуха [6]. В качестве объяснения региональных различий в заболеваемости ОРВИ можно рассматривать климатогеографические, экологические, демографические, социально-экономические и другие особенности территорий [6–17]. Однако точные механизмы формирования значимых различий в интенсивности эпидемического процесса ОРВИ между регионами и между муниципальными образованиями внутри одного региона нуждаются в дальнейшем изучении.

Алтайский край на протяжении последних 25 лет занимает лидирующие (первое или второе) места по уровню общей заболеваемости населения, в структуре которой наибольший удельный вес (20%) приходится на болезни органов дыхания [18]. Среди всех субъектов Российской Федерации Алтайский край входит в число наименее благополучных территорий по заболеваемости ОРВИ, как по среднемуголетнему показателю (СМП) 2010–2019 гг., который превышает общероссийский в 1,3 раза, так и по показателю 2021 г., превосходящему общероссийский в 1,7 раза. Среди регионов РФ с наибольшей заболеваемостью ОРВИ Алтайский край по кратности роста показателей в «ковидном» 2021 г. относительно СМП доковидного периода (2010–2019 гг.) занял второе место, уступив только Курганской области, где инцидентность ОРВИ выросла в 2,2 раза [2]. Однако сложная ситуация по заболеваемости ОРВИ населения Алтайского края крайне редко привлекала внимание ученых-эпидемиологов. Вместе с тем очевидна необходимость выявления причин и условий, способствующих формированию высокого уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения Алтайского края, для адекватного планирования и эффективного осуществления предупредительных мероприятий. Вышеизложенное требует всестороннего изучения причин высокой заболеваемости ОРВИ в Алтайском крае.

Цель – анализ причин и условий формирования высокого уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения Алтайского края на основе оценки многолетней и внутригодовой динамики эпидемического процесса в 2011–2021 гг.

Материалы и методы

В ходе ретроспективного эпидемиологического исследования проведен сравнительный анализ заболеваемости населения Алтайского края, Сибирского федерального округа (СФО) и РФ в целом острыми респираторными инфекциями,

а также, учитывая некоторую общность этиологических факторов, внебольничными пневмониями (ВБП). Материалом для исследования послужили данные форм государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (годовым) по регионам России и районам Алтайского края с 2011 г. по 2021 г. Учитывая определенные сложности в регистрации заболеваний на фоне пандемии COVID-19 [4,19,20], данные за 2020–2021 гг. анализировали отдельно в сравнении с 2011–2019 гг.

Рассчитывали среднемуголетние показатели (СМП) заболеваемости ОРВИ, ВБП на 100 тыс. ($^{\circ}/_{0000}$) всего населения, а также показатели заболеваемости городского и сельского населения, взрослых и детей на 100 тыс. населения соответствующего контингента. Для оценки многолетней тенденции по временным рядам показателей вычисляли темп прироста/снижения ($T_{\text{пр./сн.}}$) заболеваемости. Сравнение показателей заболеваемости выполняли с помощью Z критерия. Оценку силы связи между заболеваемостью ОРВИ и ВБП в субъектах Российской Федерации в допандемическом периоде и в первые годы пандемии COVID-19 проводили с помощью коэффициента корреляции Кендалла. Во всех случаях проверки статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Для изучения внутригодовой динамики использовали данные помесечных форм государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2011–2021 гг. Выполнена тренд-сезонная декомпозиция временного ряда с помощью алгоритма STL (season-trend decomposition) локальной линейной модели сглаживания (LOcally Estimated Scatterplot Smoothing – LOESS) [21], позволявшая выделить трендовый, сезонный и случайный компоненты ряда. Метод декомпозиции включал: вычисление тренд-периодического компонента с помощью скользящей линейной регрессии (с длиной окна 36 месяцев для выявления только устойчивых тенденций), позволяющего судить о среднем уровне ряда на определенном временном промежутке; затем удаление тренд-периодического компонента из данных и вычисление по оставшимся данным среднемесячных значений (сезонный компонент), после удаления которых остаются лишь случайные колебания. Дополнительно вносили поправку на число дней в месяце.

Для обработки данных и иллюстраций полученных результатов использовали язык статистического программирования R 4.2.1 в среде R Studio 2022.02.3+492 «Prairie Trillium» с использованием библиотек data.table, stlplus, ggplot2.

Результаты и обсуждение

Среди субъектов РФ Алтайский край по заболеваемости ОРВИ совокупного населения, занимая

Original Articles

17-е место в 2011–2019 гг. ($28293,8 \text{ ‰}$ населения против $20785,2 \text{ ‰}$ в целом по РФ и $22477,45 \text{ ‰}$ в целом по СФО), вышел в 2020–2021 гг. на 6-е место ($38019,3 \text{ ‰}$ против $24555,1 \text{ ‰}$ в целом по РФ и $28131,99 \text{ ‰}$ по СФО) (рис. 1). Среди регионов СФО на протяжении последнего десятилетия Алтайский край устойчиво занимает первое место по заболеваемости ОРИ совокупного населения. На 2-м и 3-м месте по СМП_{2011–2019 гг.} Иркутская область ($26062,38 \text{ ‰}$) и Новосибирская область ($24920,77 \text{ ‰}$) соответственно; по СМП_{2020–2021} 2-е место заняла Новосибирская область ($31224,34 \text{ ‰}$), 3-е место – Иркутская область ($30541,74 \text{ ‰}$).

На протяжении доковидных 2011–2019 гг. многолетняя динамика заболеваемости ОРИ совокупного населения как РФ, так и СФО была стабильной ($T_{\text{пр.}} = 0,15\%$ и $T_{\text{пр.}} = 0,36\%$ соответственно), тогда как для Алтайского края была характерна умеренная тенденция к росту ($T_{\text{пр.}} = 2,6\%$). Среди регионов СФО только Республика Тыва ($T_{\text{пр.}} = 4,1\%$) превосходила Алтайский край по данному показателю. В половине регионов СФО заболеваемость ОРИ имела тенденцию к снижению или была стабильной, а в трех регионах темп прироста был менее 2%.

По заболеваемости совокупного населения ВБП в 2011–2019 гг. Алтайский край занимал только 36-е место среди субъектов РФ, а среди субъектов СФО – 4-е место (СМП_{2011–2019} = $434,52 \text{ ‰}$), уступая Кемеровской области ($604,83 \text{ ‰}$), Иркутской области ($529,87 \text{ ‰}$) и Красноярскому краю ($510,65 \text{ ‰}$).

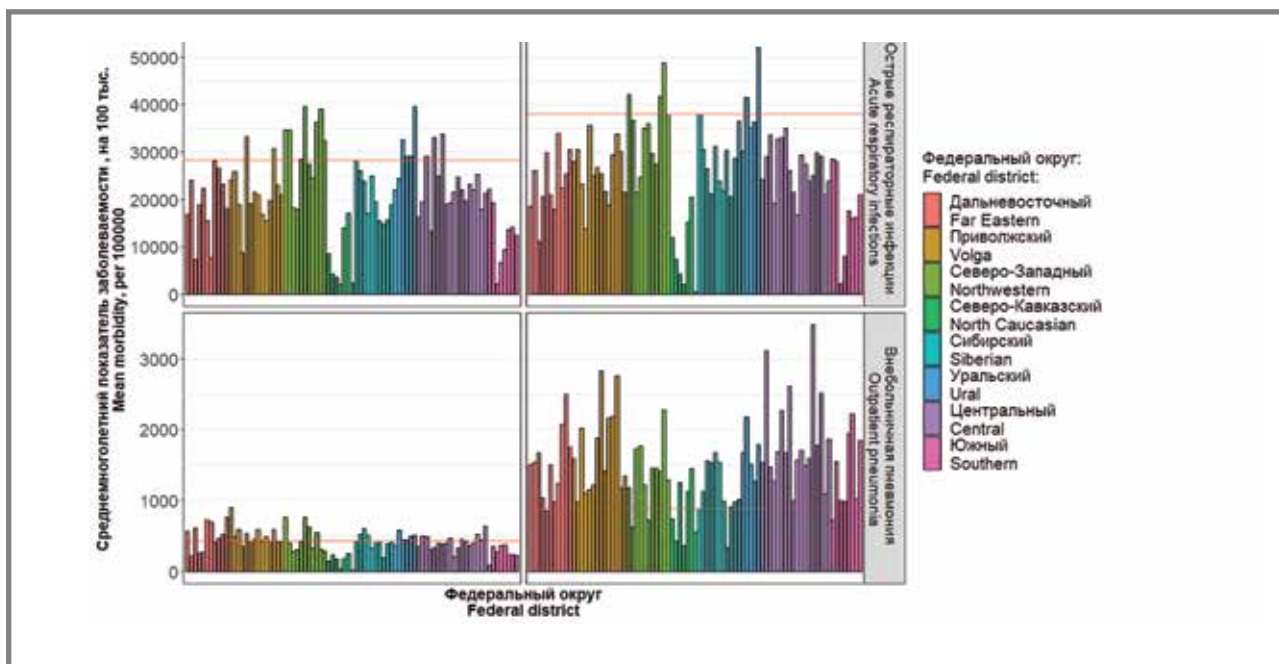
В «ковидный» период (2020–2021 гг.) Алтайский край по инцидентности ВБП опустился на 76-е место

среди всех регионов РФ (СМП_{2020–2021} = $888,49 \text{ ‰}$), а среди субъектов СФО – на 9-е место. При этом на протяжении доковидного периода в Алтайском крае имел место выраженный и максимальный среди субъектов СФО темп прироста заболеваемости ВБП ($T_{\text{пр.}} = 15,02\%$), превышающий темп прироста в Новосибирской области ($T_{\text{пр.}} = 10,12\%$), занявшей 1-е место среди субъектов СФО по уровню инцидентности ВБП в 2020–2021 гг. В целом по РФ темп прироста заболеваемости ВБП в 2011–2019 гг. составлял 5,77%, а по СФО – 6,62%.

Следует отметить, что заболеваемость ОРИ и ВБП в субъектах Российской Федерации были слабо, но статистически значимо связаны в допандемическом периоде ($\tau = 0,2667$; $p = 0,0003$), тогда как с началом пандемии COVID-19 связь утратила статистически значимый характер ($\tau = 0,0969$; $p = 0,1891$). Представляется вероятным, что на уровень регистрации ОРИ и ВБП влияли не только региональные особенности интенсивности эпидемического процесса COVID-19, но и различия в эффективности лабораторной верификации новой коронавирусной инфекции на конкретных территориях, что наглядно демонстрирует различное соотношение обусловленной и не обусловленной COVID-19 избыточной смертности в регионах России [22].

В возрастной структуре населения Алтайского края в 2011–2019 гг. доля детей составляла 20,1% (19,6% – в РФ и 21,1% – в СФО), в 2020–2021 гг. – 21,1% (20,8% – в РФ и 22,4% – в СФО); доля городских жителей в доковидный период – 56,2% (74,2% – РФ и 73,8 в СФО), в «ковидный»

Рисунок 1. Среднемноголетняя заболеваемость ОРИ и ВБП населения Алтайского края (красная горизонтальная линия) в сравнении с другими регионами Российской Федерации в 2011–2019 гг. и 2020–2021 гг.
Figure 1. Average long-term incidence rates of ARI and community-acquired pneumonia among the population of Altai Krai (red horizontal line) in comparison to other regions of the Russian Federation in 2011–2019 and 2020–2021



период – 57,2% (против 74,7% – РФ и 74,3% – в СФО).

Установлен ряд отличий в динамике и уровне заболеваемости ОРИ и ВБП детей и взрослых, а также городских и сельских жителей Алтайского края (табл. 1).

В 2011–2019 гг. в Алтайском крае заболеваемость ОРИ имела умеренную статистически значимую тенденцию к росту среди совокупного населения за счет взрослого и городского населения (темпы прироста составили 2,6%, 2,8% и 2,8% соответственно), что не наблюдалось среди детей и сельского населения. В 2020–2021 гг. произошло статистически значимое увеличение заболеваемости ОРИ населения Алтайского края. При этом, если заболеваемость населения в целом, а также городских и сельских жителей выросла в 1,3–1,4 раза, взрослого населения – в 2,2 раза, то заболеваемость детей не претерпела заметных изменений. По уровню

заболеваемости ОРИ детского населения Алтайский край в доковидный период занимал 17-е место в рейтинге всех регионов РФ и первое место в среде субъектов СФО, а в 2020–2021 гг. поднялся на 5-е место в рейтинге РФ, сохранив первое место в СФО. Показатель заболеваемости ОРИ среди детского населения Алтайского края в доковидный период превышал общероссийский в 1,4 раза, а средний показатель по СФО – в 1,3 раза, тогда как в «ковидные» 2020–2021 гг. превышение составило 1,7 и 1,6 раза соответственно. Доля детей в общей структуре случаев ОРИ в 2011–2019 гг. достигала 76,1% (72,3% – в РФ и 75,5 – в СФО), а в 2020–2021 гг. – 60,6% (53,7% – в РФ и 56% – в СФО). В отличие от РФ в целом и СФО, где в 2011–2019 гг. наметилась тенденция к снижению заболеваемости детей ОРИ ($T_{пр./сн.} = -1,26\%$ и $T_{пр./сн.} = -1,46\%$ соответственно), в Алтайском крае тенденция была обратной ($T_{пр./сн.} = 1,12\%$).

Таблица 1. Динамика заболеваемости острыми респираторными инфекциями и внебольничной пневмонией в отдельных группах населения Алтайского края в 2011–2019 гг. и 2020–2021 гг.
Table 1. Dynamics of incidence rates of acute respiratory infections and community-acquired pneumonia in some groups of the population of the Altai Krai in 2011–2019 and 2020–2021

Группы населения Population group		2011–2019 гг.				2020–2021 гг.		Кратность повышения заболеваемости в 2020–2021 гг. относительно 2011–2019 гг. Increase in 2020–2021 to 2011–2019
		СМП на 100 тыс. населения Mean incidence per 100 000	$T_{пр./сн.} \%$ $T_{inc/dec} \%$	p (тренд) p (trend)	Ранг* Rank*	СМП на 100 тыс. населения Mean incidence per 100 000	Ранг* Rank*	
Острые респираторные инфекции Acute respiratory infections								
Общее население General population		28293,8	2,6	0,0011	17	38019,3	6	1,34
в т.ч. including	взрослое adults	8468,2	2,8	0,0111	23	19010,7	14	2,24
	детское children	107063,3	1,1	0,1212	17	109050,7	5	1,02
в т.ч. including	городское urban	36477,3	2,8	0,0001	9	47972,0	5	1,32
	сельское rural	17887,3	1,7	0,0727	20	24727,9	10	1,38
Внебольничная пневмония Community-acquired pneumonia								
Общее население General population		434,5	15,1	0,0012	36	888,5	76	2,04
в т.ч. including	взрослое adults	384,7	15,3	0,0004	27	1026,4	76	2,67
	детское children	632,5	14,2	0,013	58	373,2	67	0,59
в т.ч. including	городское urban	429,2	16,1	0,0025	44	747,3	79	1,74
	сельское rural	441,4	13,9	0,0007	18	1077,0	54	2,44

Примечание: *ранговое место среди всех субъектов РФ.
Note: *rank among all subjects of Russian Federation

Original Articles

При этом важно отметить, что как в целом по РФ, так и по СФО заболеваемость детей ОРИ в 2020–2021 гг. относительно 2011–2019 гг. снизилась (в 1,2 и 1,14 раза соответственно), тогда как в Алтайском крае даже несколько превысила прежний уровень (см. табл. 1). Кроме Алтайского края, среди всех регионов СФО повышение заболеваемости детей ОРИ в «ковидный» период отмечено только в двух субъектах: Республике Тыва и Томской области.

По заболеваемости детского населения ВБП, в отличие от ОРИ, Алтайский край далек от лидирующего положения, как в РФ, так и в СФО (в РФ – 58-е место в 2011–2019 гг. и 67-е – в 2020–2021 гг., в СФО – 6-е место в доковидный период и 7-е место – в «ковидный»). В отличие от ОРИ, заболеваемость детского населения ВБП в Алтайском крае в «ковидный» период снизилась, как и в большинстве других субъектов СФО и РФ в целом. Вместе с тем темп прироста заболеваемости детей ВБП в 2011–2019 гг. в Алтайском крае (14,22%) более чем в 2 раза превышал аналогичный показатель по РФ и СФО (6,18% и 6,16% соответственно).

Заболеваемость взрослых ОРИ в Алтайском крае значительно ниже, чем детей (в 12,6 раза в доковидный и в 5,7 раза в «ковидный» периоды), однако динамика заболеваемости ОРИ взрослых в 2020–2021 гг. имела более неблагоприятный характер: с учетом умеренной тенденции к росту еще в 2011–2019 гг., в 2020–2021 гг. инцидентность выросла в 2,24 раза (против 2,01 раза в целом по РФ и 2,29 раза по СФО), а доля взрослых в общей структуре случаев ОРИ выросла с 23,9% до 39,4%. Темп прироста заболеваемости ОРИ взрослых (также, как и детей) в Алтайском крае в доковидном периоде превышал аналогичные показатели в РФ и СФО – 2,8%, 0,3% и 1,3% соответственно.

Взрослые в доковидный период в Алтайском крае болели ВБП в 1,6 раза реже, чем дети, а в «ковидный» период – в 2,75 раза чаще (см. табл. 1). Темп прироста заболеваемости взрослых ВБП в 2011–2019 гг. составлял 15,3%, что более чем в 2 раза выше аналогичного показателя в целом по РФ (5,1%) и СФО (6,5%). Таким образом, в доковидном периоде в Алтайском крае особенности динамики многолетней заболеваемости ВБП и ОРИ у взрослых и детей совпадали. Однако, в отличие от детей, у взрослых в 2020–2021 гг. заболеваемость ВБП выросла в 2,67 раза, тогда как детей – снизилась. Доля взрослых в структуре случаев ВБП выросла с 71,7% до 91,1%.

Рост регистрации ВБП в 2020–2021 гг. у взрослых, в отличие от детей, может быть связан с известным повышением риска заболеть COVID-19 в старших возрастных группах, в том числе в тяжелой форме (в период пандемии до появления варианта SARS-CoV-2 «Омикрон») [23,24], и отсутствием (по разным причинам) его лабораторного подтверждения. Кроме того, по-видимому, эффективность карантинно-ограничительных мероприятий в отношении детского

населения была выше, в частности за счет дистанционного формата образовательного процесса.

Среднемноголетний показатель заболеваемости ОРИ городского населения Алтайского края в 2011–2019 гг. (см. табл. 1) выше общероссийского показателя в 1,5 раза, СФО – в 1,4 раза, в 2020–2021 гг. превышение составило 1,7 и 1,5 раза соответственно.

Заболеваемость ОРИ сельского населения Алтайского края, как и городского, была выше, чем в целом по РФ и по СФО в 2011–2019 гг., соответственно в 1,6 и 1,3 раза, в 2020–2021 гг. – в 1,9 и 1,4 раза. В отличие от РФ в целом и СФО, где в доковидный период отсутствовала тенденция к изменению показателей заболеваемости ОРИ как городского, так и сельского населения, то в Алтайском крае темп прироста заболеваемости ОРИ составил 2,8% среди городских жителей и 1,66% – среди сельских.

В Алтайском крае, как и в целом по РФ и СФО, на протяжении всего анализируемого периода заболеваемость ОРИ городского населения выше, чем сельского, в 2 раза. Это можно объяснить более высокой плотностью населения в городах и более высокой частотой рабочих контактов в крупных коллективах. Кратность увеличения заболеваемости ОРИ в «ковидном» периоде по сравнению с доковидным примерно одинакова для городского и сельского населения (1,32 и 1,38 раза соответственно), поэтому удельный вес сельского населения в общей структуре случаев ВБП не изменился, составляя 27,8% на всем протяжении последнего десятилетия.

Среднемноголетний показатель заболеваемости ВБП городского населения в Алтайском крае в 2011–2019 гг. (429,2 ‰) незначительно отличался от аналогичного показателя в целом по РФ (420,2 ‰) и СФО (478,62 ‰). Однако СМП^{2011–2019} заболеваемости ВБП сельских жителей Алтайского края (441,4 ‰) выше общероссийского в 1,3 раза, а показателя СФО – в 1,1 раза.

Многолетняя динамика заболеваемости ВБП городского и сельского населения в 2011–2019 гг. как в целом по РФ и СФО, так и в Алтайском крае, характеризовалась тенденцией к росту, однако в последнем темп прироста заболеваемости (16,1%) городского населения был выше, чем в РФ и СФО в 2,8 раза и 2,5 раза, а сельского (13,9%) – в 2,3 и 1,8 раза соответственно.

Показатели заболеваемости ВБП сельского и городского населения Алтайского края в доковидном периоде отличались между собой незначительно (441,4 ‰ против 429,2 ‰), тогда как в 2020–2021 гг. заболеваемость сельских жителей была в 1,44 раза выше, чем городских, что может быть связано с меньшей доступностью квалифицированной медицинской помощи в сельских районах в период распространения COVID-19. Доля случаев ВБП среди сельского населения в Алтайском крае выросла с 44,7% до 51,9%.

Для выявления внутригодовых особенностей и многолетних тенденций динамики заболеваемости выполнена STL-декомпозиция временного ряда помесечного числа случаев ОРВИ (рис. 2) и ВБП (рис. 3).

Установлено, что сезонный компонент объясняет 77,2% дисперсии данных по распространению ОРВИ, что указывает на приемлемое качество декомпозиции. Наглядно видно изменение линии тренда в сторону ускорения роста регистрации случаев в 2020 г., что может объясняться как истощением иммунной к ОРВИ прослойки в Алтайском крае вследствие введенных в первой половине 2020 г. режимно-ограничительных мероприятий, так и неполным выявлением случаев COVID-19, выливающимся в гипердиагностику ОРВИ, что усиливалось со все более широким распространением COVID-19. Интересной особенностью сезонного компонента регистрации ОРВИ в Алтайском крае в 2011–2019 гг. является наличие двух пиков – в октябре (меньший) и феврале (большой) – и двух снижений заболеваемости – в декабре (меньшее)

и июле (большее). При этом на протяжении периода наблюдения сезонный компонент регистрации ОРВИ изменялся: максимальная нагрузка переместилась с февраля на октябрь в 2020–2021 гг., что во многом совпало с характером динамики распространения COVID-19 (см. красная прерывистая линия на рис. 2).

Таким образом, представляется вполне обоснованной возможность гиперрегистрации ОРВИ в связи с гиподиагностикой COVID-19 в 2020–2021 гг., усилившейся на фоне распространения новой коронавирусной инфекции.

При STL-декомпозиции временного ряда помесечных показателей регистрации внебольничной пневмонии в Алтайском крае (рис. 3) за счет сезонного компонента удалось объяснить лишь 34,3% дисперсии и 40,0% дисперсии за счет тренд-циклического компонента, что в целом указывает на менее выраженную роль сезонного компонента в регистрации ВБП. В первые три анализируемых года сезонность была слабо выраженной с нетипичными пиками в июне 2011 г. и в марте 2013 г.,

Рисунок 2. Тренд-сезонная декомпозиция помесечных данных регистрации заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения Алтайского края в 2011–2021 годах

Примечание: Красная прерывистая линия – динамика регистрации случаев COVID-19.

Figure 2. Trend-seasonal decomposition of monthly data on the incidence of acute respiratory infections among the population of Altai Krai in 2011–2021, abs.

Note: The red broken line – COVID-19 cases registration trend.

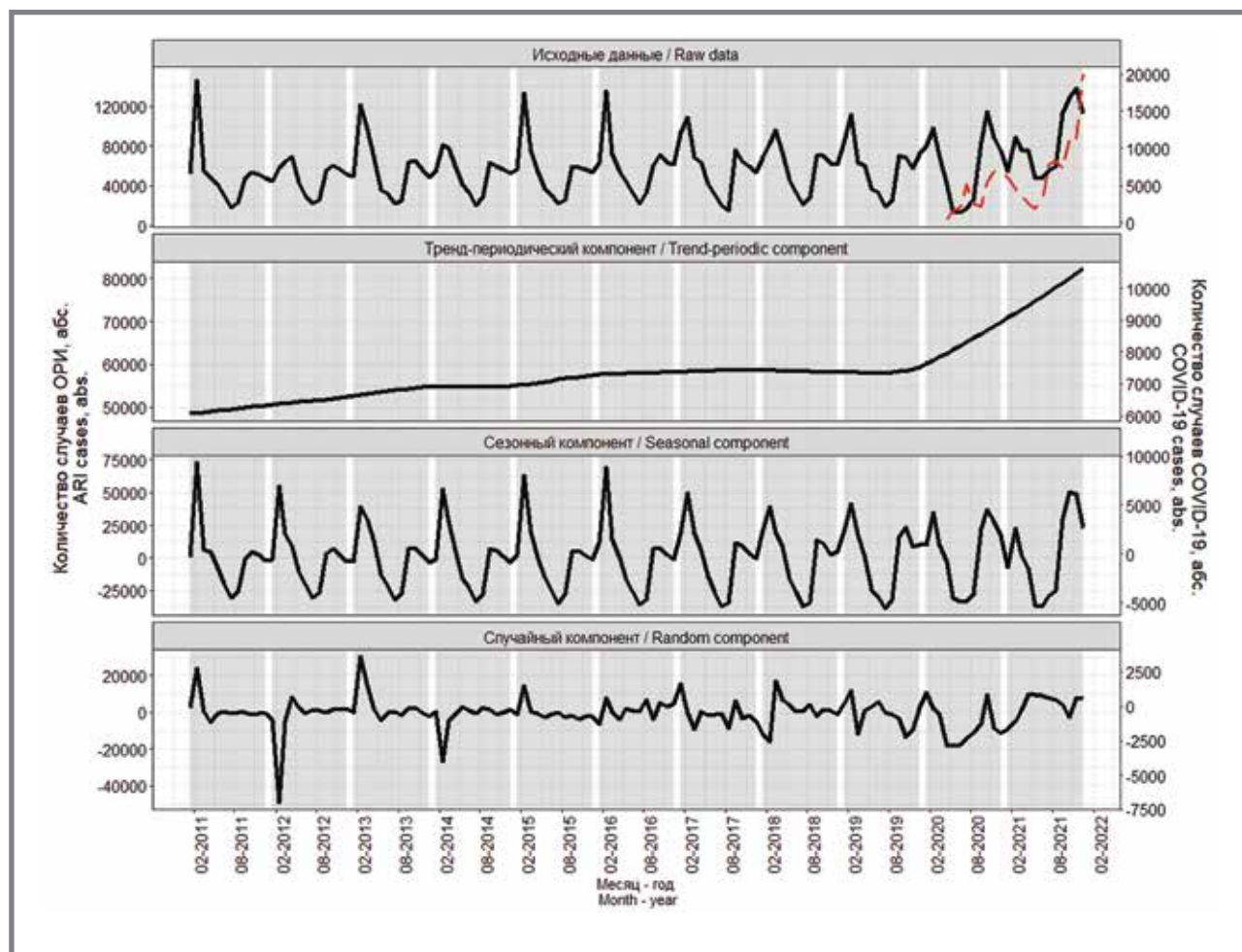
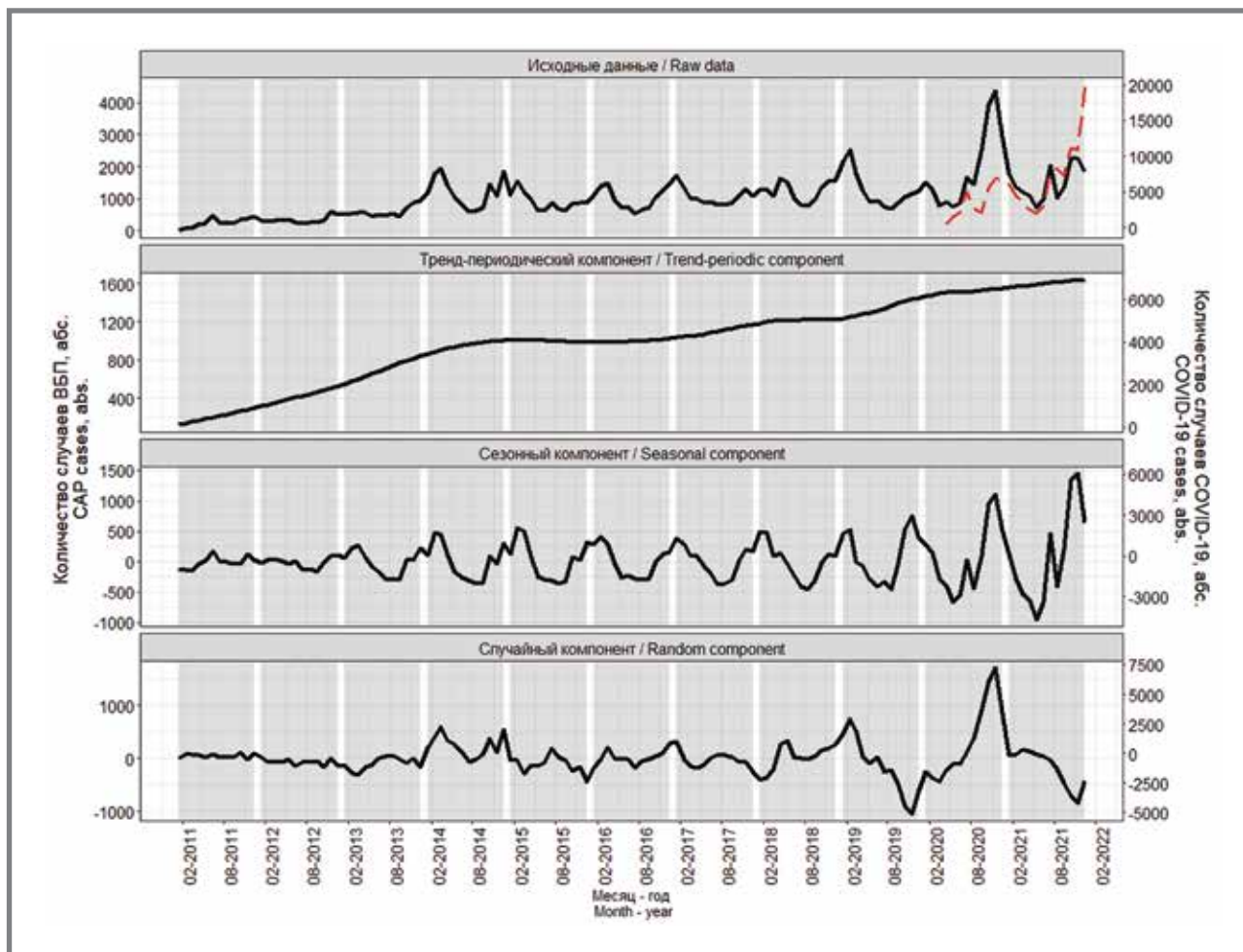


Рисунок 3. Тренд-сезонная декомпозиция помесечных данных регистрации заболеваемости внебольничной пневмонией населения Алтайского края в 2011–2021 годах, абс.

Figure 3. Trend-seasonal decomposition of monthly data on the incidence of community-acquired pneumonia among the population of Altai Krai in 2011–2021, abs.



Примечание: Красная прерывистая линия - динамика регистрации случаев COVID-19.
Note: The red broken line – COVID-19 cases registration trend.

в дальнейшем сезонный компонент имел максимальный пик в зимние месяцы, смещающийся с февраля 2014 г. на ноябрь 2019 г. Вместе с тем, в 2015–2019 гг. в весенне-летний период линия сезонного компонента ВБП (в отличие от ОРВИ) теряет прямолинейность.

По-видимому, в доковидный период имело место постепенное улучшение регистрации ВБП, либо можно предположить занос в популяцию какого-либо патогена, который придал наблюдаемому течению эпидемического процесса отсутствовавшую ранее сезонность. Следует отметить, что наличие пика регистрации ВБП в весенне-летний сезон 2011 г. и 2013 г. и слабые колебания линии сезонного компонента в этот же период 2015–2019 гг. дают основание предполагать влияние некоторых недиагностированных природно-очаговых и зоонозных инфекций на регистрируемую заболеваемость ВБП.

С распространением COVID-19 в 2020–2021 гг. тенденция к росту амплитуды сезонных колебаний регистрации ВБП стала более выраженной:

с 2012 г. по 2019 г. она выросла от 268 до 1204 случаев (т.е. в среднем на 60% в год), тогда как за два года распространения новой коронавирусной инфекции – почти двукратно (до 2395 случаев в 2021 г.). Важно отметить, что характер динамики распространения COVID-19 (см. красная прерывистая линия на рис. 3) еще более точно совпадает с распространением ВБП по сравнению с ОРВИ (см. рис. 2), что подтверждает вероятность влияния гиподиагностики COVID-19 на уровень регистрации ВБП.

Заключение

Подводя итоги вышесказанному, можно заключить, что Алтайский край имеет ряд особенностей характера и динамики регистрируемой в 2011–2021 гг. заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Более высокие (по сравнению с данными по РФ и по СФО) уровень и темпы роста заболеваемости ОРВИ во всех группах населения (взрослых и детей до 17 лет, городского и сельского) на протяжении всего периода наблюдения

обусловили включение Алтайского края в число самых неблагоприятных территорий по ОРВИ.

В группу риска по ОРВИ и ВБП входят, прежде всего, дети, их заболеваемость во много раз выше, чем взрослых, что характерно и для РФ в целом, и для СФО. Вместе с тем доля детей в структуре заболеваемости ОРВИ в крае выше, чем в РФ или СФО, несмотря на то, что удельный вес детского населения не превышает (или несколько меньше), чем в других регионах. Кроме того, в отличие от большинства других регионов РФ, в 2020–2021 гг. заболеваемость детей в АК не только не снизилась, но и несколько превысила доковидный уровень, что наводит на мысль о наличии в данном регионе дополнительных (отличных от других территорий) факторов риска ОРВИ, особенно для детского населения. Известно, что уровень здоровья детей – высокочувствительный показатель состояния окружающей среды, а наиболее распространенные инфекционные заболевания в условиях загрязненного атмосферного воздуха – это острые респираторные инфекции [25]. Алтайский край входит в число регионов РФ с наиболее высоким уровнем загрязнения воздуха [26]. По-видимому, не случайно в доковидном периоде в Алтайском крае болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости детей 0–14 лет составляли 60%, детей 15–17 лет – 37%, а взрослых – 11% [18].

Кроме детей, в группу риска по ОРВИ в Алтайском крае входят жители городов, что, с одной стороны может быть объяснено более высокой плотностью населения и более высокой частотой контактов в рабочих коллективах, а с другой стороны – экологически неблагоприятными воздействиями городской среды. Более высокая заболеваемость ОРВИ населения городов характерна и для подавляющего большинства регионов РФ, однако отличительной особенностью Алтайского края является наличие тренда к росту заболеваемости ОРВИ как городских, так и сельских жителей, еще в доковидный период, тогда как в целом по России и по СФО тенденции изменения заболеваемости ОРВИ в этих группах отсутствовали. Данный факт подтверждает предположение о существовании особых факторов риска распространения ОРВИ (возможно, с кумулятивным эффектом) в Алтайском крае.

COVID-19 значительным образом повлиял на характер динамики регистрируемой заболеваемости ОРВИ и ВБП в 2020–2021 гг. В «ковидный» период рост регистрируемой заболеваемости совокупного

населения ОРВИ в значительной степени был обусловлен ростом заболеваемости взрослых новой коронавирусной инфекцией, которая в силу различных причин не была лабораторно верифицирована как COVID-19. Эти же обстоятельства, а также недостаточный уровень доступности квалифицированной медицинской помощи в сельских районах в «ковидный» период и высокая (по сравнению с другими регионами) доля жителей сельских поселений, способствовали высокому росту регистрируемой заболеваемости ВБП совокупного населения Алтайского края в 2020–2021 гг.

Очевидно, что в доковидном периоде доступность квалифицированной медицинской помощи в городах и сельских поселениях существенно не отличалась и не оказывала влияния на заболеваемость ВБП. Однако обращает на себя внимание факт, что ВБП в 2011–2019 гг. чаще регистрировалась у сельских жителей по сравнению с городскими и чем в целом по РФ или по СФО. Данное обстоятельство, а также увеличение регистрации ВБП в весенне-летний сезон в отдельные годы дают основание предполагать участие некоторых недиагностированных природно-очаговых и зоонозных инфекций в формировании регистрируемой заболеваемости ВБП, что требует специального изучения. Например, известно, что клинические проявления коксиеллеза на фоне лихорадки могут варьировать от относительно легких респираторных явлений до развития пневмонии. В отсутствие лабораторной верификации диагноза лихорадочные состояния при некоторых клещевых трансмиссивных инфекциях порой регистрируют как заболевание верхних или нижних дыхательных путей [27].

Изложенные в настоящем сообщении результаты изучения особенностей многолетней и внутригодовой динамики заболеваемости ОРВИ и ВБП различных групп населения Алтайского края определили дальнейшее направление исследований. В следующем сообщении в качестве причин и условий формирования высокой регистрируемой заболеваемости ОРВИ в Алтайском крае будут рассмотрены возможности гипердиагностики ОРВИ в связи с несовершенством этиологической расшифровки и дифференциальной диагностики некоторых природно-очаговых и зоонозных заболеваний, протекающих с лихорадкой и симптомами поражения респираторного тракта, а также возможное неблагоприятное воздействие загрязнения атмосферного воздуха.

Литература

1. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. *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.
3. Салтыкова Т. С., Жигарловский Б. А., Иваненко А. В. и др. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы // *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11, №2. С. 124–132. doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132.
4. Семенов Т. А., Акимкин В. Г., Бурцева Е. И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022. Т.21, №4. С.4–15. https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15.
5. Спись С. С., Ковалев Е. В., Кононенко А. А. и др. Особенности многолетней динамики заболеваемости населения Ростовской области острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом // *Здоровье населения и среда обитания*. 2021. № 1 (334). С. 63–70. doi: 10.35627/2219-5238/2021-334-1-63-70.

Original Articles

6. Пшеничная Н. Ю., Журавлев Г. Ю., Лизинфельд И. А. и др. Влияние численности населения и географических факторов на заболеваемость острыми респираторными инфекциями в 1 полугодии 2020 г. в регионах Российской Федерации в период пандемии COVID-19. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. №2. С.6–12. DOI:<https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.6-12>.
7. Armstrong JRM., Campbell H. Indoor air pollution exposure and lower respiratory infections in young Gambian children. *International Journal of Epidemiology*. 1991. Vol. 20, N2. P.424–429. <https://doi.org/10.1093/ije/20.2.424>.
8. Cohen S. Social Status and Susceptibility to Respiratory Infections // *Annals of New York Academy of Sciences*. 1999. Vol.896, N1. P.246–253. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08119.x.
9. Smith K.R., Samet J.M., Romieu I., et al. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax*. 2000. Vol.55, N6. P.518–532. doi: 10.1136/thorax.55.6.518.
10. Monto A.S. Epidemiology of Viral Respiratory Infections. *The American Journal of Medicine*. 2002. Vol.112, N6 (Suppl). P.4–12. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)01058-0
11. Heikkinen T., Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003. Vol.361, N9351. P.51–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9).
12. Mehta S., Shin H., Burnett R., et al. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2013. N6. P.69–83. doi: 10.1007/s11869-011-0146-3.
13. Brugha R., Grigg J. Urban Air Pollution and Respiratory Infections. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014. Vol.15, N2. P.194–199. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.03.001>
14. Chen Y, Williams E, Kirk M. Risk Factors for Acute Respiratory Infection in the Australian Community. *PLoS ONE*. 2014. Vol.9, N7. P. e101440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101440>
15. Tang S, Yan Q, Shi W, et al. Measuring the impact of air pollution on respiratory infection risk in China. *Environmental Pollution*. 2018. Vol.232, January. P.477–486. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.071>.
16. Xia X, Zhang A, Liang S, et al. The Association between Air Pollution and Population Health Risk for Respiratory Infection: A Case Study of Shenzhen, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017. Vol.14, N9. P.950. doi: 10.3390/ijerph14090950.
17. Loaiza-Ceballos M.C., Marin-Palma D., Zapata W., et al. Viral respiratory infections and air pollutants. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2022. N15. P.105–114. <https://doi.org/10.1007/s11869-021-01088-6>.
18. Савина А. А., Леонов С. А., Сон И. М., и др. Тенденции показателей заболеваемости населения Алтайского края. Социальные аспекты здоровья населения. 2019. Т.65, №3. С.4. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-3-4.
19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021.
20. Рудакова С. А., Пенъевская Н. А., Блох А. И. и др. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2020 гг. и прогноз на 2021 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2021. №2. С.52–61. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>
21. Cleveland R.B., Cleveland W.S., McRae J.E., et al. STL: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Loess. *Journal of Official Statistics*. 1990. Vol.6, N1. P.3–33. Доступно на: <https://wessa.net/download/stl.pdf>. Ссылка активна на 19 июня 2023 г.
22. Блох А. И., Пасечник О. А., Кравченко Е. И. и др. Подходы к оценке избыточной смертности населения в регионах РФ в период пандемии COVID-19. *Медицинский альманах*. 2022. №1(70). С.57–65.
23. González-García N, Castilla-Peón M.F., Solórzano Santos F, et al. Covid-19 Incidence and Mortality by Age Strata and Comorbidities in Mexico City: A Focus in the Pediatric Population // *Front. Public Health*. 2021. N9. P.738423. doi: 10.3389/fpubh.2021.738423.
24. Akimkin, V.G. COVID-19 Epidemiology and Diagnosis: Monitoring Evolutionary Changes in the SARS-COV-2 Virus. *Her. Russ. Acad. Sci.* 2022. N92. P.392–397. <https://doi.org/10.1134/S1019331622040013>.
25. Киклевич В.Т., Ильина С.В., Томиллов В.Г. и др. Клинические особенности течения ОРВИ у детей в условиях техногенного загрязнения атмосферного воздуха. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2000. Т.21, №2. С.53–55.
26. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 году». М.: Минприроды России; НПП «Кадастр». 2019. Доступно на: https://www.mnr.gov.ru/docs/gosudarstvennyy_doklady/PAGEN_2=2. Ссылка активна на 19 июня 2023 г.
27. Пенъевская Н. А., Рудаков Н. В., Абрамова Н. В. и др. Клинико-эпидемиологический анализ результатов выявления антител к различным видам риккетсий у больных с подозрением на клещевую нейроринфекцию в северных районах Омской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009. Т.91, №8. С.48–53.

References

1. Iushchuk ND, Vengerov Iula. *Infekcijny`e bolezni: nacional`noe rukovodstvo*. М.: GE`OTAR-Media; 2009. (In Russ).
2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2022. (In Russ).
3. Saltykova TS, Zhigarlovsky BA, Ivanenko AV, et al. Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infection and influenza in Russian Federation and Moscow. *Journal Infectology*. 2019;11(2):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132>.
4. Semenenko TA., Akimkin VG, Burtseva EI, et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
5. Slis SS, Kovalev EV, Kononenko AA, et al. Features of Long-Term Incidence Rates of Acute Viral Upper Respiratory Tract Infections and Influenza in the Population of the Rostov Region. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(1):63–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-334-1-63-70>
6. Pshenichnaya NYu, Zhuravlev GYu, Lizinfeld IA, et al. The impact of population size and geographical factors on the incidence of acute respiratory infections in the first half of 2020 in the regions of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and infectious diseases*. Current items 2021; 11(2): 6–12 (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.6-12>
7. Armstrong JRM, Campbell H. Indoor air pollution exposure and lower respiratory infections in young Gambian children. *International Journal of Epidemiology*. 1991 Jun;20(2):424–9. doi: 10.1093/ije/20.2.424.
8. Cohen S. Social Status and Susceptibility to Respiratory Infections. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 896: 246–53. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08119.x.
9. Smith KR, Samet JM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax*. 2000 Jun;55(6):518–32. doi: 10.1136/thorax.55.6.518.
10. Monto A.S. Epidemiology of Viral Respiratory Infections. *The American Journal of Medicine*. 2002;112 (6A):1–12. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)01058-0
11. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003; 361(9351):51–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9).
12. Mehta S, Shin H, Burnett R, et al. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2013; 6:69–83. doi: 10.1007/s11869-011-0146-3
13. Brugha R., Grigg J. Urban air pollution and respiratory infections. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014;15(2):194–199. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.03.001>.
14. Chen Y, Williams E, Kirk M. Risk Factors for Acute Respiratory Infection in the Australian Community. *PLoS ONE*. 2014; 9(7): e101440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101440>
15. Tang S, Yan Q, Shi W, et al. Measuring the impact of air pollution on respiratory infection risk in China. *Environmental Pollution*. 2018; 232, January: 477–486. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.071>.
16. Xia X, Zhang A, Liang S, Qi Q, Jiang L, Ye Y. The Association between Air Pollution and Population Health Risk for Respiratory Infection: A Case Study of Shenzhen, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017; 14(9):950. <https://doi.org/10.3390/ijerph14090950>
17. Loaiza-Ceballos MC, Marin-Palma D, Zapata W, et al. Viral respiratory infections and air pollutants. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2022; 15:105–114. <https://doi.org/10.1007/s11869-021-01088-6>
18. Savina AA, Leonov SA, Son IM, et al/ Trends of indicators of morbidity of the population of the Altai territory. *Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya / Social aspects of population health [serial online]* 2019; 65(3). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1073/30/lang,ru/> (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-3-4.
19. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2021. (In Russ).
20. Rudakova S.A., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., et al. Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Russian Federation in 2010–2020 and Prognosis for 2021. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021;(2):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>
21. Cleveland RB, Cleveland WS, McRae JE, et al. STL: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Loess. *Journal of Official Statistics*. 1990;6(1):3-33. Available at: <https://wessa.net/download/stl.pdf>. Accessed 19 June 2023 г.
22. Blokh AI, Pasechnik OA, Kravchenko EI et al. Approaches to excess mortality in the regions of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy almanah*. 2022. 1(70):57–65. (In Russ)
23. González-García N, Castilla-Peón MF, Solórzano Santos F, et al. Covid-19 Incidence and Mortality by Age Strata and Comorbidities in Mexico City: A Focus in the Pediatric Population. *Front Public Health*. 2021; 9: 738423. doi: 10.3389/fpubh.2021.738423.
24. Akimkin, V.G. COVID-19 Epidemiology and Diagnosis: Monitoring Evolutionary Changes in the SARS-COV-2 Virus. *Her. Russ. Acad. Sci.* 2022;92:392–397. <https://doi.org/10.1134/S1019331622040013>.
25. Kiklevich V.T., Il'ina S.V., Tomilov V.G., et al. Klinicheskie osobennosti techeniya ORVI u detej v usloviyax texnogenogo zagryazneniya atmosfernogo vozduxa. *Sibirskij medicinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2000;21(2):53–55. (In Russ).

26. Gosudarstvennyy j doklad «O sostoyanii i ob oxrane okruzhayushhej srede` Rossijskoj Federacii v 2018 godu». M.: Minprirody` Rossii; NPP «Kadastr»; 2019. (In Russ)/ Available at: https://www.mnr.gov.ru/docs/gosudarstvennye_doklady/?PAGEN_2=2. Accessed 19 June 2023.
27. Pen`evskaya N.A., Rudakov N.V., Abramova N.V., et al. Kliniko-e`pidemiologicheskij analiz rezul`tatov vy`yavleniya antitel k razlichny`m vidam rikketsij u bol`ny`x s podozreniem na kleshhevuyu nejroinfekciju v severny`x rajonax Omskoj oblasti. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2009;91(8):48–53. (In Russ).

Об авторах

- **Алексей Игоревич Блох** – к. м. н., руководитель Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. 8 (3812) 60-54-43, blokh_ai@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-0756-2271.
- **Наталья Александровна Пеньевская** – д. м. н., замдиректора по научной работе ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. 8 (3812) 60-62-81, nap20052005@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7220-4366.
- **Николай Викторович Рудаков** – д. м. н., профессор, директор ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. 8 (3812) 65-16-33, mail@oniipi.org. ORCID: 0000-0001-9566-9214.
- **Ольга Федоровна Егорова** – начальник отдела эпидемиологического надзора и санитарной охраны территорий Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, г. Барнаул. 8 (385) 266-54-35, Egorova_OF@22.rospotrebnadzor.ru. ORCID: 0009-0000-0343-1488.
- **Христина Александровна Манохина** – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора и санитарной охраны территорий Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, г. Барнаул. 8 (385) 224-99-66, Manohina_HA@22.rospotrebnadzor.ru. ORCID: 0009-0006-1135-720X.
- **Людмила Валерьевна Абдрашитова** – эпидемиолог Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. 8 (3812) 65-13-77, mail@oniipi.org. ORCID: 0009-0002-1036-3967.
- **Дмитрий Александрович Савельев** – врач-методист научно-организационного отдела ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. 8 (3812) 65-15-22, mail@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-0920-0100.

Поступила: 24.07.2023. Принята к печати: 17.08.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Aleksey I. Blokh** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Siberian Federal District Center for Prevention and Control of AIDS Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosпотrebnadzor. 8 (3812) 60-54-43, blokh_ai@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-0756-2271.
- **Natalya A. Penevskaya** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosпотrebnadzor. 8 (3812) 60-62-81, nap20052005@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7220-4366.
- **Nikolay V. Rudakov** – Dr. Sci. (Med.), professor, director of the Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosпотrebnadzor. 8 (3812) 65-16-33, mail@oniipi.org. ORCID: 0000-0001-9566-9214.
- **Olga F. Egorova** – Head of the department of epidemiological surveillance and sanitary protection of territories of the Office of Rosпотrebnadzor for the Altai Krai, Barnaul. 8 (385) 266-54-35, Egorova_OF@22.rospotrebnadzor.ru. ORCID: 0009-0000-0343-1488.
- **Khristina A. Manokhina** – chief specialist-expert of the department of epidemiological surveillance and sanitary protection of territories of the Office of Rosпотrebnadzor for the Altai Krai, Barnaul. 8 (385) 224-99-66, Manohina_HA@22.rospotrebnadzor.ru. ORCID: 0009-0006-1135-720X.
- **Lyudmila V. Abdrashitova** – epidemiologist of the Siberian Federal Regional Center for the Prevention and Control of AIDS Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosпотrebnadzor. 8 (3812) 65-13-77, mail@oniipi.org. ORCID: 0009-0002-1036-3967.
- **Dmitry A. Savelyev** – methodologist of the scientific and organizational department Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosпотrebnadzor. 8 (3812) 65-15-22, mail@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-0920-0100.

Received: 24.07.2023. Accepted: 17.08.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Подход к выбору врачами реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших Covid-19

К. С. Ломоносов*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрав России (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. По данным ВОЗ, в мире с января 2020 г. по март 2023 г. число переболевших COVID-19 составило более 676 млн человек. Очевидно, что внушительное количество пациентов с последствиями COVID-19 будут нуждаться в медицинской реабилитации. Рациональный выбор реабилитационных мер важен как в медицинском, так и в экономическом аспектах, **Цель.** Изучить подход к выбору врачами реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших COVID-19. **Материалы и методы.** Проведен анализ 1832 историй болезни пациентов, находившихся в 2020–2022 гг. на лечении в одном из временных ковидных госпиталей Москвы. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.3 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Прогностические модели, моделирующие выбор врачами каждого из реабилитационных мероприятий, представленных в выписных эпикризах, разрабатывались с помощью метода бинарной логистической регрессии. **Результаты и обсуждения.** Врачи назначали пациентам реабилитационные мероприятия, как требующие, так и не требующие консультации узкого специалиста: дыхательную гимнастику – 69,2% пациентов, физические упражнения – 75,7%; консультации: пульмонолога – 61,5% пациентов, эндокринолога – 19,9%, кардиолога – 34%. Консультация кардиолога достоверно чаще назначалась пациентам мужского пола, при наличии у них ожирения, а также сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Число консультаций кардиолога увеличивалось в 6 раз при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний или атеросклероза и в 10 раз – при наличии обеих патологий одновременно. Если больной COVID-19 страдал одышкой или компьютерная томография показывала поражение легких, то вероятность назначения консультации пульмонолога была достоверно выше и увеличивалась в 3 раза при бронхиальной астме в анамнезе. Отсутствие сахарного диабета снижает в 11 раз вероятность выбора консультации эндокринолога. **Выводы.** Анализ предикторов статистически значимых регрессионных моделей показал, что при принятии решения о назначении реабилитационных мероприятий или консультации при выписке пациента из стационара врачи чаще опираются на патологии, уже имевшиеся у пациентов до заболевания COVID-19, без учета возникновения возможной патологии после перенесенной болезни. Поэтому в настоящее время необходимым является выстраивание четкого алгоритма выбора реабилитационных мер и разработка минимального стандарта реабилитационной помощи всем пациентам, перенесшим COVID-19 с учетом патологических процессов, происходящих во время заболевания, и наиболее поражаемых органов мишеней, то есть с учетом степени повреждения легочной ткани, сердца, сосудов и других тканей и органов.

Ключевые слова: COVID-19, реабилитация, постковидный синдром, дыхательная гимнастика, физические нагрузки, логистическая регрессия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ломоносов К. С. Подход к выбору врачами реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших Covid-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):44-53. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-44-53>

Doctors' Choice of Rehabilitation Measures for Patients Who Have Suffered Covid-19

KS Lomonosov**

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

Abstract

Relevance. According to WHO, the number of patients with a new coronavirus infection amounted to more than 676 million people for the period from January 2020 to January 2023. It is obvious that the consequences of COVID-19 will prevail in medical practice in the coming years, so medical rehabilitation should be the focus of attention when providing medical care to patients with coronavirus infection. **Aims.** To investigate the approach to physicians' selection of rehabilitation interventions for patients who have undergone Covid-19. **Materials and methods.** The analysis of 1832 case histories of patients of one of the temporary covid hospitals in Moscow, who are being treated in the hospital in 2020–2022, was carried out. Statistical analysis was carried out using

* Для переписки: Ломоносов Кирилл Сергеевич, аспирант, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 143435, Москва, Большая Пироговская ул., 2с2. +7 (925) 569-93-60, lomonosov_k_s@student.sechenov.ru. © Ломоносов К. С.

** For correspondence: Lomonosov Kirill S., graduate student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 2/2, Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 143435, Russia. +7 (925) 569-93-60, lomonosov_k_s@student.sechenov.ru. ©Lomonosov KS.

the StatTech v. 3.1.3 program (developed by Stattech LLC, Russia). Predictive models characterizing adherence to rehabilitation measures were developed using the logistic regression method. **Results and discussions.** The analysis of predictors of statistically significant regression models showed that when deciding on the appointment of rehabilitation measures or additional consultation when a patient is discharged from the hospital, doctors rely on pathologies already present in patients before COVID-19 disease, without taking into account the occurrence of possible pathology after a new coronavirus infection in any organ system. For example, the appointment of a cardiologist's consultation increases 6 times in the presence of a history of cardiovascular diseases or atherosclerosis and 10 times in the presence of cardiovascular diseases and atherosclerosis at the same time. The presence of bronchial asthma increased the probability of consulting a pulmonologist by almost 3 times, and in the absence of diabetes mellitus, the probability of getting additional advice from an endocrinologist decreased by 11 times. **Conclusions.** An individual rehabilitation plan should take into account the severity of the COVID-19 disease, the degree of damage to the lung tissue, heart, blood vessels and other organs. The regression models can be used for economic analysis in order to identify the need for working hours and the number of medical workers necessary to ensure the optimal volume and effectiveness of rehabilitation measures for patients who have suffered a new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, rehabilitation, post-covid syndrome, respiratory gymnastics, physical activity, logistic regression
No conflict of interest to declare.

For citation: Lomonosov KS. Doctors' Choice of Rehabilitation Measures for Patients Who Have Suffered Covid-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):44-53 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-44-53>

Введение

По данным ВОЗ, число пациентов, переболевших COVID-19 с января 2020 г. до марта 2023 г. составило более 676 млн человек [1]. Очевидно, что внушительное количество пациентов с последствиями COVID-19 будут нуждаться в медицинской реабилитации. Поэтому в настоящее время необходимым является выстраивание четкого алгоритма реабилитационной помощи пациентам, перенесшим COVID-19, с учетом патологических процессов, развившихся в процессе болезни и уже имевшихся.

Чаще всего течение COVID-19 делят на три основных периода: острый COVID-19 (до 4 недель), пост-острый COVID-19 (от 4 до 12 недель), пост-COVID (от 12 недель до 6 месяцев) [2]. Если в начале пандемии внимание медиков было сосредоточено на острой фазе, то по прошествии времени стало появляться все больше информации о том, что клинические проявления могут или сохраняться более 6 месяцев с момента перенесенного заболевания, или возникать как отдаленные осложнения в течение нескольких недель после клинического выздоровления [3,4]. В настоящее время пост-COVID, характеризующийся развитием отдаленных последствий, которые могут носить самый разнообразный, в том числе мультисистемный характер, называют постковидным синдромом. При этом следует отметить, что постковидный синдром может проявляться не только у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме [5,6].

Существуют исследования, в которых изучались симптомы, наиболее часто встречающиеся в рамках постковидного синдрома. В одном из этих исследований было установлено, что среди госпитализированных пациентов спустя 2 месяца после начала заболевания у 53% госпитализированных появлялись жалобы на усталость, у 43% – одышка и у 22% – боль в груди. По данным S.J. Halpin

и соавт., через 4–8 недель от начала заболевания самыми распространенными были жалобы на повышенную утомляемость (72%), одышку (65,6%) и эмоциональные нарушения (46,9%) [7].

Также большое значение имеет коморбидность, присущая многим пациентам. У пациента, страдающего артериальной гипертензией, воспалительный процесс протекает тяжелее, а также повышается риск летального исхода от COVID-19 по сравнению с пациентами без гипертензии [8]. Ко всему прочему, имеющиеся в анамнезе пациентов хронические заболевания и возникшие симптомы постковидного синдрома могут иметь общие факторы риска (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, ожирение и др.), в связи с чем установить связь между коронавирусной инфекцией и симптомами, возникающими после острой фазы заболевания, представляется затруднительным.

При анализе научной литературы, касающейся медицинской реабилитации при COVID-19, а также с учетом временных методических рекомендаций Минздрава России «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» нами было обращено внимание, что к медицинской реабилитации относят респираторную поддержку, респираторную и кардиологическую реабилитации (при наличии поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем) [11]. В методических рекомендациях указано, что в программах медицинской реабилитации больных, перенесших COVID-19, важно учитывать и внелегочные поражения, которые могут замедлить темпы функционального восстановления больного. Для разработки программы реабилитационных мероприятий необходимо привлекать профильных специалистов, а значит, при выписке из стационара пациентов необходимо направлять на консультации врачей-специалистов. Пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются

в комплексном обследовании для планирования индивидуальной программы медицинской реабилитации и оценки безопасности предполагаемых реабилитационных мер. Также следует отметить, что наличие назначения консультации в выписном эпикризе пациента является аргументом для обращения пациента к профильному специалисту.

Несмотря на то, что у пациентов наиболее часто встречаются проблемы с дыхательной системой (до 90% всех осложнений), клиника других патологических изменений весьма разнообразна, и они касаются функции многих органов и систем. Так, в 75% случаев COVID-19 отмечается поражение нервной системы (синдром хронической усталости, бессонница, тревожные и депрессивные состояния) и сердечно-сосудистой системы (инфаркт, аритмия, сердечная недостаточность, тромбоз и эмболия) [9,10]. Реже страдают иммунная система, костный мозг и кровь (до 65% случаев), еще реже – опорно-двигательный аппарат (12–22%).

При большом числе людей, страдающих постковидным синдромом, очень важен четкий алгоритм, критерии выбора реабилитационных мероприятий, направленных как на предотвращение развития возможных последствий COVID-19, так и на лечение постковидного синдрома. Создание такого алгоритма позволит, кроме всего, оценить объем работы и количестве медицинских работников, необходимых для реабилитации пациентов. Для создания алгоритма необходимо оценить существующий выбор реабилитационных мер.

Цель – изучить подход к выбору врачами реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Проведен анализ 1832 историй болезни пациентов, находившихся в 2020–2022 гг. на лечении в одном из временных ковидных госпиталей Москвы. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.3 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Медиана возраста пациента составила 69 лет (Q_1 – Q_3 = 57–79, min 18 лет, max 99 лет), из них 40,7% пациентов были мужского пола (n = 745), 283 пациента (15,4%) относились к работающему населению, 1549 (84,6%) пациентов на момент госпитализации не были официально трудоустроены. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение двух групп при нормальном распределении, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном – U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному

показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

Построение прогностических моделей, характеризующих мотивацию выбора реабилитационных мероприятий, выполнялось с помощью метода бинарной логистической регрессии. В ходе логистического анализа мы оценивали влияние независимых переменных, являющихся характеристиками состояния здоровья пациентов (наличие кашля или одышки, повышение температуры и др.) и сопутствующих патологий в анамнезе на вероятность назначения после выздоровления и на моменте выписки пациентов из стационара таких реабилитационных мероприятий, как дыхательная гимнастика, физические упражнения, мониторинг уровня глюкозы и специализированная диета, а также вероятность назначения консультаций профильных специалистов для разработки индивидуальной программы реабилитационных мероприятий. В статье представлены только статистически значимые модели. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Результаты

На момент госпитализации положительный тест-ПЦР COVID-19 был у 1601 пациента (87,4%), у остальных пациентов тест показал отрицательный результат. Тяжесть течения болезни определялась по результатам компьютерной томографии легких, у половины (44,9%) пациентов выявлена степень КТ-2, КТ-1 – у 29,7%, КТ-3 – у 18,8%, КТ-4 – у 5,5%. Срок нахождения большинства пациентов (70,8%) на лечении в стационаре составлял до 2 недель. Из 1832 пациентов, выздоровело 1637, переведены в другие медицинские организации 49 пациентов, у 146 пациентов COVID-19 закончился летальным исходом.

Далее нами была проведена оценка наличия у пациентов в анамнезе хронических патологий. Наибольший вклад в коморбидный фон вносят заболевания сердечно-сосудистой системы, а именно артериальная гипертензия IV степени (31,2%), III степени (20,3%), ишемическая болезнь сердца (18,2%), атеросклероз (17,9%), гипертоническая болезнь II стадии (17,5%). На втором месте по частоте встречаемости идут заболевания эндокринной системы: ожирение 1-й стадии (7,7%), сахарный диабет 2-го типа (16,3%). Также у части пациентов были выявлены заболевания органов дыхательной системы: бронхиальная астма (4,9%) и хроническая обструктивная болезнь легких (4,2%).

При анализе выписных эпикризов нами была проведена оценка содержания в них рекомендаций

о реабилитационных мероприятиях и частоты назначения консультаций профильных специалистов (табл. 1). При оценке частоты назначения консультаций при выписке после выздоровления получили направления к врачу-пульмонологу 61,5% пациентов, к эндокринологу – 19,9%, к кардиологу – 34%. Контроль уровня глюкозы в крови был назначен 23,2% и специальная диета – 55% пациентов. Обращает на себя внимание, что чаще всего врачи назначают пациентам реабилитационные меры, которые не требуют финансирования: дыхательную гимнастику (69,2%, или 1137 пациентов) и физические упражнения (75,7%, или 1240 пациентов).

Полученные результаты отражают резюмирующий тезис временных методических рекомендаций по реабилитации после COVID-19, согласно которым нормализация паттерна дыхания, физической активности и стабильной работы остальных органов и систем является приоритетной задачей реабилитации после перенесенной COVID-19 [11]. Отказ от респираторной реабилитации может привести перенесшего коронавирусную инфекцию к усугублению последствий повреждения легочной ткани, вызванного вирусом. Немаловажную роль

играет также физическая реабилитация больных, однако эксперты советуют с осторожностью подходить к выбору интенсивности и объема дыхательных и физических упражнений, в особенности в начале реабилитации. У больных из группы риска, с тяжелой формой COVID-19 или массивным повреждением легких имеется тенденция к падению сатурации и ухудшению состояния даже при малых физических нагрузках. Поэтому физические занятия проводятся под контролем специалиста по лечебной физкультуре и реабилитационной медицине, исходно в щадящем режиме с постепенным повышением их интенсивности.

Далее нами был проведен сравнительный анализ того, как состояние здоровья пациента соотносится с вероятностью назначения при выписке консультации профильного специалиста (табл. 2). Для анализа мы выбрали специалистов по наиболее распространенным патологиям, выявляемым у пациентов, в том числе в постковидном периоде.

Обращает на себя внимание факт, что при принятии решения о назначении консультации при выписке пациента из стационара врачи опираются на патологии, уже имеющиеся у пациентов

Таблица 1. Анализ реабилитационных мероприятий, внесенных в эпикриз пациента
Table 1. Analysis of the content of rehabilitation measures in patients' epicrisis

Реабилитационные мероприятия Rehabilitation measures	Категории Categories	%	Абс. Abs	95% ДИ 95% CL
Дыхательная гимнастика breathing exercises	Да Yes	69,2	1137	66,9–71,5
	Нет No	30,8	505	28,5–33,1
Физические упражнения Physical activity	Да Yes	75,7	1240	73,6–77,8
	Нет No	24,3	397	22,2–26,4
Мониторинг уровня глюкозы крови Blood glucose monitoring	Да Yes	23,2	379	21,1–25,3
	Нет No	76,8	1258	74,7–78,9
Консультация эндокринолога Endocrinology consultation	Да Yes	19,9	326	18,0–21,9
	Нет No	80,1	1311	78,1–82,0
Консультация пульмонолога Pulmonology consultation	Да Yes	61,5	1007	59,1–63,9
	Нет No	38,5	630	36,1–40,9
Консультация кардиолога Cardiology consultation	Да Yes	34	556	31,7–36,3
	Нет No	66	1081	63,7–68,3
Специальные диеты Special diet	Да Yes	55	901	52,6–57,5
	Нет No	45	736	42,5–47,4

Таблица 2. Вероятность назначения консультации врача-специалиста в зависимости от состояния здоровья пациента при выписке из стационара (абсолютные значения (%))

Table 2. Comparative analysis of the characteristics of patients who are more likely to contribute to the appointment of an additional consultation with narrow specialists at discharge

Показатель Indicator	Категории Categories	Кардиолог Cardiologist		p	Пульмонолог Pulmonologist		p
		Да Yes	Нет No		Да Yes	Нет No	
Пол Gender	Женский Female	308 (55,4)	672 (62,2)	< 0,008*	593 (58,9)	387 (61,4)	< 0,308
	Мужской Male	248 (44,6)	409 (37,8)		414 (41,1)	243 (38,6)	
Повышение температуры Fever	Да Yes	481 (86,5)	939 (86,9)	< 0,94	898 (89,2)	522 (82,9)	< 0,001*
	Нет No	66 (11,9)	123 (11,4)		91 (9,0)	98 (15,6)	
	Нет данных No data available	9 (1,6)	19 (1,8)		18 (1,8)	10 (1,6)	
Ишемическая болезнь сердца Coronary disease	Да Yes	180 (32,4)	109 (10,1)	< 0,001*	168 (16,7)	121 (19,2)	< 0,193
	Нет No	376 (67,6)	972 (89,9)		839 (83,3)	509 (80,8)	
Гипертоническая болезнь Hypertension	1 стадии 1 stages	8 (1,4)	22 (2,0)	< 0,001*	17 (1,7)	13 (2,1)	< 0,005*
	2 стадии 2 stages	119 (21,4)	171 (15,8)		157 (15,6)	133 (21,1)	
	3 стадии 3 stages	129 (23,2)	132 (12,2)		151 (15,0)	110 (17,5)	
	Нет No	300 (54,0)	756 (69,9)		682 (67,7)	374 (59,4)	
Сердечно-сосудистые расстройства Cardiovascular disorders	1 степень 1 degree	2 (0,4)	34 (5,4)	< 0,001*	2 (0,2)	6 (1,0)	< 0,019*
	2 степень 2 degree	40 (7,2)	65 (6,0)		68 (6,8)	37 (5,9)	
	3 степень 3 degree	161 (29,0)	166 (15,4)		214 (21,3)	113 (17,9)	
	4 степень 4 degree	240 (43,2)	254 (23,5)		315 (31,3)	179 (28,4)	
	Нет No	113 (20,3)	590 (54,6)		408 (40,5)	295 (46,8)	
Ожирение Fatness	1 стадии 1 stages	54 (9,7)	72 (6,7)	< 0,023*	90 (8,9)	36 (5,7)	< 0,101
	2 стадии 2 stages	40 (7,2)	54 (5,0)		60 (6,0)	34 (5,4)	
	3 стадии 3 stages	20 (3,6)	27 (2,5)		25 (2,5)	22 (3,5)	
	Нет No	437 (78,6)	921 (85,2)		826 (82,0)	532 (84,4)	
	Избыточная масса тела Excess body weight	5 (0,9)	7 (0,6)		6 (0,6)	6 (1,0)	

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Показатель Indicator	Категории Categories	Кардиолог Cardiologist		p	Пульмонолог Pulmonologist		p
		Да Yes	Нет No		Да Yes	Нет No	
Кашель Cough	Да Yes	419 (75,4)	817 (75,6)	< 0,995	762 (75,7)	474 (75,2)	< 0,975
	Нет No	127 (22,8)	245 (22,7)		227 (22,5)	145 (23,0)	
	Нет данных No data available	10 (1,8)	19 (1,8)		18 (1,8)	11 (1,7)	
Бронхиальная астма Bronchial asthma	Да Yes	30 (5,4)	51 (4,7)	< 0,549	65 (6,5)	16 (2,5)	< 0,001*
	Нет No	526 (94,6)	1030 (95,3)		942 (93,5)	614 (97,5)	
Одышка при физических нагрузках Shortness of breath during physical exertion	Да Yes	310 (55,8)	576 (53,3)	< 0,576	22 (2,2)	11 (1,7)	< 0,001*
	Нет No	234 (42,1)	484 (44,8)		65 (6,5)	16 (2,5)	
	Нет данных No data available	12 (2,2)	21 (1,9)		942 (93,5)	614 (97,5)	
Одышка в покое Shortness of breath at rest	Да Yes	247 (44,4)	445 (41,2)	< 0,406	413 (41,0)	279 (44,3)	< 0,385
	Нет No	297 (53,4)	615 (56,9)		572 (56,8)	340 (54,0)	
	Нет данных No data available	12 (2,2)	21 (1,9)		22 (2,2)	11 (1,7)	
КТ/степень тяжести	Normal	8 (1,4)	12 (1,1)	< 0,49	6 (0,6)	14 (2,2)	< 0,001*
	СТ 1	166 (29,9)	354 (32,7)		289 (28,7)	231 (36,7)	
	СТ 2	263 (47,3)	504 (46,6)		456 (45,3)	311 (49,4)	
	СТ 3	106 (19,1)	178 (16,5)		221 (21,9)	63 (10,0)	
	СТ 4	13 (2,3)	33 (3,1)		35 (3,5)	11 (1,7)	

до заболевания COVID-19 без учета осложнений, возникших после болезни. Так, была выявлена достоверная связь между назначением консультации кардиолога и наличием сердечно-сосудистой патологии (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, высокий сердечно-сосудистый риск), ожирением и также мужским полом, который, как известно, чаще подвержен риску развития заболеваний сердца. Вероятность назначения консультации пульмонолога была достоверно чаще пациентам с бронхиальной астмой в анамнезе, а также при наличии во время болезни одышки или поражения легких по результатам компьютерной томографии.

Далее на заключительном этапе нашего исследования мы разработали прогностические

модели на каждое из реабилитационных мероприятий в выписных эпикризах для определения тех характеристик здоровья пациентов, которые будут повышать вероятность назначения реабилитационных мероприятий. В процессе работы нами не было получено статистически значимых моделей для оценки тактики назначения врачами в реабилитационном периоде таких мероприятий, как дыхательная гимнастика, физические упражнения, мониторинг уровня глюкозы и специальной диеты (при наличии кашля или одышки, повышении температуры и др.) и сопутствующих патологий в анамнезе.

В связи с этим ниже представлены только статистически значимые модели, оценивающие вероятность назначения консультации профильных

Original Articles

специалистов для индивидуального подбора мероприятий в реабилитационном периоде.

Модель № 1 оценивает характеристики здоровья пациентов, при которых более вероятно при выписке назначение консультации эндокринолога. Число наблюдений составило 1621. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^z) \times 100\%$$

$$z = 1,950 - 0,286X_{2ct} + 0,032X_{3ct} + 0,595X_{1ct} - 1,116X_{ИМТ} - 2,415X_{СД} - 0,488X_{ССЗ/атеросклероз} - 0,924X_{ССЗ+атеросклероз}$$

где P – вероятность отсутствия назначения консультации эндокринолога, предикторы модели:

X_{2ct} – ожирение (0 – нет, 1 – 2 степень),

X_{3ct} – ожирение (0 – нет, 1 – 3 степень),

X_{1ct} – ожирение (0 – нет, 1 – 1 степень),

$X_{ИМТ}$ – ожирение (0 – нет, 1 – избыточная масса тела (ИМТ)),

$X_{СД}$ – сахарный диабет (0 – нет СД, 1 – есть СД),

$X_{ССЗ/атеросклероз}$ – сердечно-сосудистая патология или атеросклероз (0 – нет, 1 – да),

$X_{ССЗ+атеросклероз}$ – заболевания сердца и атеросклероз (0 – нет, 1 – да)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 29,3% вероятности назначения консультации эндокринолога. При отсутствии у пациента ожирения вероятность назначения

консультации эндокринолога снижалась в 1,8 раза, а при отсутствии сахарного диабета – в 11,2 раза. При оценке влияния сердечно-сосудистой патологии или атеросклероза в анамнезе вероятность получить консультацию эндокринолога увеличивалась в 1,6 раза (при наличии одного из указанных заболеваний), а при двух указанных патологиях – в 2,5 раза. В таблице 3 показана достоверная связь с такими предикторами модели как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания сердца (ССЗ) или/и атеросклероз.

Прогностическая модель № 2 определяет вероятность назначения консультации пульмонолога. Число наблюдений составило 1637. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^z) \times 100\%$$

$$z = -0,115 + 1,020X_{БА} - 1,081X_{КТ1} - 1,246X_{КТ2} - 2,128X_{КТ3} - 2,013X_{КТ4}$$

где P – вероятность отсутствия назначения консультации пульмонолога, предикторы модели:

$X_{БА}$ – бронхиальная астма (0 – Есть, 1 – Нет),

$X_{КТ1}$ – наличие степени КТ1 (0 – норма, 1 – да),

$X_{КТ2}$ – наличие степени КТ2 (0 – норма, 1 – да),

$X_{КТ3}$ – наличие степени КТ3 (0 – норма, 1 – да),

$X_{КТ4}$ – наличие степени КТ4 (0 – норма, 1 – да)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 5,8% наблюдаемой дисперсии вероятности назначения консультации

Таблица 3. Оценка значимости предикторов модели № 1 – модель пациента для анализа вероятности назначения консультации эндокринолога в реабилитационном периоде

Table 3. Evaluation of the significance of predictors of model N 1 – patient model for analyzing the probability of appointment of an endocrinologist consultation in the rehabilitation period

Предикторы Predictors	Нестандартизованный Unadjusted		Стандартизованный Adjusted	
	COR; 95% ДИ COR; 95% CI	p	AOR; 95% ДИ AOR; 95% CI	p
Ожирение: 2 ст Obesity: 2 st	0,658; 0,373–1,160	0,148	0,751; 0,388–1,454	0,396
Ожирение: 3 ст Obesity: 3 st	0,670; 0,332–1,351	0,263	1,032; 0,44–2,382	0,941
Ожирение: 1 ст Obesity: 1 st	2,033; 1,351–3,062	0,001*	1,812; 1,131–2,904	0,013*
Ожирение: избыточный вес Obesity: overweight	0,582; 0,174–1,952	0,381	0,328; 0,090–1,188	0,089
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,077; 0,057–0,105	< 0,001*	0,089; 0,065–0,123	< 0,001*
ССЗ или атеросклероз Cardiovascular diseases or atherosclerosis	0,347; 0,252–0,479	< 0,001*	0,614; 0,431–0,874	0,007*
ССЗ + атеросклероз Cardiovascular diseases+atherosclerosis	0,262; 0,175–0,393	< 0,001*	0,397; 0,253–0,622	< 0,001*

Примечание: *влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).
Note: *the influence of the predictor is statistically significant ($p < 0,05$).

пульмонолога. Наличие бронхиальной астмы увеличивало вероятность консультации пульмонолога в 2,7 раза, поражение легких (подтвержденное компьютерной томографией) также увеличивало вероятность консультации пульмонолога после выписки: КТ1 – в 3 раза, КТ2 – в 3,5 раза, КТ3 – в 8 раз, КТ4 в – 7,5 раз. Анализ значимости предикторов показал достоверную связь с наличием в анамнезе у пациента бронхиальной астмы, а также со степенью поражения легких по КТ (табл. 4).

Логистическая регрессионная модель № 3 была разработана для определения вероятности назначения консультации кардиолога. Число наблюдений составило 1621. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 3,567 - 0,018X_{\text{возраст на момент пребывания}} - 0,584X_{\text{пол}} - 1,768X_{\text{ССЗ/атеросклероз}} - 2,311X_{\text{ССЗ+атеросклероз}}$$

где P – вероятность отсутствия рекомендации консультации кардиолога,

предикторы модели:

$X_{\text{возраст на момент пребывания}}$ – Возраст на момент пребывания, годы

$X_{\text{пол}}$ – Пол пациента (0 – Женский, 1 – Мужской),

$X_{\text{ССЗ/атеросклероз}}$ – ССЗ или атеросклероз (0 – нет, 1 – да),

$X_{\text{ССЗ+атеросклероз}}$ – ССЗ+атеросклероз (0 – нет, 1 – да)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 23,2% наблюдаемой дисперсии вероятности рекомендации посещения кардиолога. У лиц старше 18 лет при увеличении возраста вероятность назначения консультации кардиолога была незначительной, но увеличивалась в 1,02 раза на каждый год пациента, мужчины получали направление на консультацию в 1,8 раза чаще, чем женщины, ССЗ или атеросклероз

повышали вероятность назначения консультации в 5,9 раза, при наличии двух патологий одновременно – в 10,1 раза. Модель показала достоверную связь зависимости между возрастом пациента на момент госпитализации, его полом и наличием у него патологий сердечно-сосудистой системы (таблица 5).

Таким образом, полученные нами модели подтверждают, что зачастую при выписке из стационара пациентам реабилитационные мероприятия назначаются по паттернам симптомов хронических заболеваний, имеющих у пациентов в анамнезе до заболеваемости COVID-19. Поэтому в настоящее время необходимым является выстраивание четкого алгоритма реабилитационной траектории пациентам, перенесшим COVID-19, на основе разработки минимального стандарта реабилитационной помощи с учетом патологических процессов, происходивших во время болезни, и наиболее поражаемых органов мишеней. На практике представленные в исследовании регрессионные модели могут быть использованы при экономическом анализе затрат на обеспечение оптимального и эффективности объема реабилитационных мероприятий, рекомендуемых пациентам, перенесшим COVID-19 [12].

Заключение

Очевидно, что последствия COVID-19 будут занимать существенное место в медицинской практике, а реабилитационные мероприятия являются ключевой составляющей медицинской помощи перенесшим COVID-19 [13]. Анализ предикторов, выявленных статистически значимыми регрессионными моделями, показал, что при принятии решения о назначении реабилитационных мероприятий или консультации специалистов при выписке пациента из стационара врачи чаще опираются

Таблица 4. Оценка значимости предикторов модели № 2 – модель пациента для анализа вероятности назначения консультации пульмонолога в реабилитационном периоде
Table 4. Evaluation of the significance of predictors of model No. 2 - patient model for analyzing the probability of appointment of a pulmonologist consultation in the rehabilitation period

Предикторы Predictors	Нестандартизованный Unadjusted		Стандартизованный Adjusted	
	COR; 95% ДИ COR; 95% CI	p	AOR; 95% ДИ AOR; 95% CI	p
Бронхиальная астма отсутствует There is no bronchial asthma	2,648; 1,517–4,618	0,001*	2,773; 1,581 – 4,870	< 0,001*
КТ1 СТ1	0,343; 0,130–0,906	0,031*	0,339; 0,128–0,903	0,030*
КТ2 СТ2	0,292; 0,111–0,769	0,013*	0,288; 0,109–0,762	0,012*
КТ3 СТ3	0,122; 0,045–0,331	< 0,001*	0,119; 0,044–0,325	< 0,001*
КТ4 СТ4	0,135; 0,042–0,435	0,001*	0,134; 0,041–0,434	0,001*

Примечание: *влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).
 Note: *the influence of the predictor is statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 5. Оценка значимости предикторов модели № 3 – модель пациента для анализа вероятности назначения консультации кардиолога в реабилитационном периоде**Table 5. Assessment of the significance of predictors of model No. 3 – patient model for analyzing the probability of appointment of a cardiologist consultation in the rehabilitation period**

Предикторы Predictors	Нестандартизованный Unadjusted		Стандартизованный Adjusted	
	COR; 95% ДИ COR; 95% CI	p	AOR; 95% ДИ AOR; 95% CI	p
Возраст на момент пребывания Age at the time of stay	0,959; 0,951–0,967	< 0,001*	0,982; 0,972–0,991	< 0,001*
Мужской пол Male gender	0,758; 0,616–0,934	0,009*	0,558; 0,440–0,705	< 0,001*
ССЗ или атеросклероз Cardiovascular diseases/ atherosclerosis	0,148; 0,108–0,201	< 0,001*	0,171; 0,122–0,239	< 0,001*
ССЗ + атеросклероз Cardiovascular diseases+atherosclerosis	0,072; 0,049–0,107	< 0,001*	0,099; 0,064–0,153	< 0,001*

Примечание: *влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).
Note: *the influence of the predictor is statistically significant ($p < 0,05$).

на патологии, уже имеющиеся у пациентов до заболевания COVID-19 или на нарушения, возникающие в разгаре заболевания практически (наличие одышки и степень тяжести по КТ), но без учета возможных осложнений болезни. В индивидуальном плане реабилитационных мероприятий, составленном при участии специалистов (кардиологов, пульмонологов, эндокринологов и др.) необходимо учитывать тяжесть перенесенного заболевания, степень повреждения легочной ткани, сердца, сосудов и других органов, последствия лечения (пребывания на инвазивной вентиляции легких), физические, нейрокогнитивные и психологические нарушения, состояние опорно-двигательного аппарата, снижение массы тела и мышечной массы, нутритивный статус, наличие таких симптомов, как

утомляемость, астения и миалгии (постCOVID-19-синдрома с хронической утомляемостью), а также субъективные жалобы самого пациента. В заключение следует отметить, что, учитывая распространенность коронавирусной инфекции и выраженное снижение функций организма у перенесших это заболевание, необходима разработка алгоритма для врачей с включением четких критериев и показаний для назначения различных видов реабилитационных мероприятий для пациентов в восстановительном периоде после перенесенной инфекции COVID-19 с учетом патологических процессов, происходящих во время течения заболевания и наиболее поражаемых органов-мишеней, то есть с учетом степени повреждения легочной ткани, сердца, сосудов и других органов.

Литература

1. Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ инфекции [Интернет]. EPБ ВОЗ с информацией о COVID-19. Доступно на: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>. Ссылка активна на 24 мая 2023.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 — NICE, RCGP, and SIGN [Internet]. Publishing, version history and subscription 1.20 published on 03.11.2022. Доступно на: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. Ссылка активна на 25 мая 2023.
3. Старичкова А. А., Цыганкова О. В., Хидирова Л. Д. и др. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. Лечащий врач. 2022. №3. С. 49–58.
4. Шавловская О. А., Бокова И. А., Шавловский Н. И. Постковидный болевой синдром: обзор международных наблюдений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022. Т. 14, №2. С. 91–97.
5. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. J Infect. 2021. Vol. 82, N3. P. 378–383.
6. Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Муркамилова Ж. А. и др. Постковидный синдром: частота, клинический спектр и проблемы для амбулаторной службы. Практическая медицина. 2021. Т. 19, №5. С. 15–20.
7. Михайлова А. С., Мещерякова Н. Н., Белевский А. С. Подходы к лечению и реабилитации пациентов с постковидным синдромом (клинический пример). Практическая пульмонология. 2020. №4. С. 29–32.
8. Иванников А. А., Эсауленко А. Н., Васильченко М. К. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021. Т. 10, №2. С. 248–258.
9. Амиров Н. Б., Давлетшина Э. И., Васильева А. Г. и др. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14, №6. С. 94–104.
10. Беляков Н. А., Симакина О. Е., Трофимова Т. Н. Природа и последствия постковидного синдрома. Вестник НовГУ. 2022. Т. 126, №1. С. 25–31.
11. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Интернет]. Версия 3 (01.11.2022) Временные методические рекомендации (утв. Министерством здравоохранения РФ 1 ноября 2022 г.). Версия 3 (01.11.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/061/202/original/BKR_MP_COVID_19_версия_07112022_без_правок.pdf?1669800267. Ссылка активна на 24 мая 2023.
12. Menges D., Ballouz T., Anagnostopoulos A., et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study. PLoS One. 2021. Vol. 16, N7. P. e0254523.

13. Бубнова М. Г., Шляхто Е. В., Аронов Д. М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, №5. С. 4487.

References

1. The situation with COVID-19 in the WHO European Region of infection [Internet]. WHO/Europe with information about COVID-19. Available at: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>. Accessed: 24 May 2023.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. NICE, RCGP, and SIGN. Publishing, version history and subscription 1.20 published on 03.11.2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. Accessed: 25 May 2023.
3. Starichkova AA, Tsygankova OV, Khidirova LD, et al. Cardiometabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;3:49–58 (In Russ.). doi: 10.51793/OS.2022.25.3.008
4. Shavlovskaya OA, Bokova IA, Shavlovskiy NI. Post-COVID pain syndrome: a review of international observations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):91–97 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-91-97
5. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM. COVID19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
6. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZhA, et al. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum and challenges for primary health care professionals. *Practical medicine*. 2021;19(5):15–20. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-91-9710.32000/2072-1757-2021-5-15-20.
7. Mikhailova AS, Mescheryakova NN, Belevskiy AS. Approaches to the Treatment and Rehabilitation of Patients with Post-COVID-19 Syndrome (Clinical Case). *Practical pulmonology*. 2020;4:29–32.
8. Ivannikov AA, Esaulenko AN, Vasilchenko MK, et al. COVID-19 and Cardiovascular System. Part II. Post-COVID Syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2021;10(2):248–258 (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258
9. Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, et al. Postcovid syndrome: multisystem «deficits». *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(6):94–104 (In Russ.). doi: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94–104
10. Belyakov NA, Simakina OE, Trofimova TN. Nature and consequences of post-covid-19 syndrome. *Vestnik NovSU*. 2022;126(1):25–31 (In Russ.). doi: 10.34680/2076-8052.2022.1(126).25-31
11. Medicinskaya rehabilitatsiya pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). [Internet]. Versiya 3 (01.11.2022) Vremennye metodicheskie rekomendatsii (utv. Ministerstvom zdorovohraneniya RF 1 noyabrya 2022 g.). Versiya 3 (01.11.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/202/original/VKR_MR_COVID_19_versiya_07112022_bez_pravok.pdf?1669800267. Accessed: 24 May 2023.
12. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254523. doi: 10.1371/journal.pone.0254523
13. Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4487 (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4487

Об авторе

- **Кирилл Сергеевич Ломоносов** – аспирант, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (925) 569-93-60, lomonosov_k_s@student.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-7207-5306.

Поступила: 28.05.2023. Принята к печати: 05.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Kirill S. Lomonosov** – graduate student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (925) 569-93-60, lomonosov_k_s@student.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-7207-5306.

Received: 28.05.2023. Accepted:

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эпидемический процесс COVID-19 в учреждениях долговременного ухода Москвы

Н. Г. Давидова,* С. В. Углева, С. В. Шабалина

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

Резюме

Актуальность. COVID-19 остается актуальным заболеванием для закрытых учреждений долговременного ухода (ЗУДУ), так как локальные вспышки COVID-19 продолжают регистрироваться в 2022 г. и в 2023 г. **Цель.** Изучение эпидемического процесса COVID-19 в 2020–2022 гг. в ЗУДУ (домов престарелых, психоневрологических интернатов), расположенных на территории Москвы. **Материалы и методы.** Анализ эпидемического процесса COVID-19 в учреждениях долговременного ухода проводился за период 2020–2022 гг. Использовались данные АИС «ОРУИБ» о 5390 заболевших COVID-19 жителей и сотрудников 28 учреждений Москвы и 3 239 617 жителей Москвы; 15 актов эпидемиологического расследования очага инфекционной болезни за трехлетний период (с 2020 г. по 2022 г.). **Результаты.** Всего в ЗУДУ было зарегистрировано 9 подъемов заболеваемости COVID-19. Первый подъем был самым интенсивным, что отразилось на заболеваемости (81,14 на 1000 коек за неделю), на показателях активности эпидемических очагов (КО – 100%, ИО – 21,08, R – 20,08), смертности (2020 г. – 32,6%). В первый подъем заболеваемости в домах престарелых отмечалась прямая корреляционная связь высокой силы с заболеваемостью населения Москвы ($r = 0,906$), а за последующие подъемы заметная связь ($r = 0,580$) при $p < 0,05$. С 2-го по 9-й подъемы заболеваемость имела тенденцию к снижению. Все подъемы COVID-19 происходили за счет формирования очагов в учреждениях, где источником инфекции являлись сотрудники. На 2020–2022 гг. среди жителей удельный вес тяжелых случаев инфекции с летальным исходом колебался от $14,6 \pm 6,7\%$ до $31,8 \pm 6,5\%$. **Заключение.** Анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 в учреждениях долговременного ухода Москвы за 2020–2022 гг. позволил выделить два этапа заболеваемости.

Ключевые слова: COVID-19, очаговая заболеваемость, долговременный уход, дома престарелых, пожилые люди, интернаты
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Давидова Н. Г., Углева С. В., Шабалина С. В. Эпидемический процесс COVID-19 в учреждениях долговременного ухода Москвы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):54-65. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-54-65>

The COVID-19 Epidemic Process in Long-Term Care Facilities in Moscow

NG Davidova,** SV Ugleva, SV Shabalina

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. COVID-19 remains an urgent disease for long-term care institutions (LTCI), because local outbreaks of COVID-19 continue to be registered in 2022 and in 2023. **Aims.** To study the epidemic process of COVID-19 in LTCI (nursing homes, neuropsychiatric boarding schools) in Moscow for 2020–2022. **Materials and methods.** The analysis of the epidemic process of COVID-19 in LTCI was carried out for the period 2020–2022. Data of Automatic information system «Department of Registration and Accounting of Infectious Diseases» was used: 5390 COVID-19 residents and employees of 28 institutions in Moscow and 3,239,617 residents of Moscow; 15 acts of epidemiological investigation of the focus of infectious disease in the period from 2020 to 2022. **Results.** In total, 9 increases in the incidence of COVID-19 were registered. The first rise was the most intense, which affected morbidity (81.14 per 1,000 beds per week), indicators of activity of epidemic foci (KO – 100%, IO – 21.08, R – 20.08), mortality (for 2020 – 32.6%). In the first rise of morbidity in nursing homes, there is a direct correlation of a high degree of connection with the morbidity of the population of Moscow ($r = 0.906$), and for subsequent rises there is a noticeable relationship ($r = 0.580$) at $p < 0.05$. From 2 to 9 rises, the incidence tended to decrease. All the rises of COVID-19 occurred due to the formation of foci in institutions where the source of infection was employees. For 2020–2022, the proportion of severe cases of infection with a fatal outcome among residents ranged from $14.6 \pm 6.7\%$ to $31.8 \pm 6.5\%$. **Conclusion.** The analysis of the manifestations of the COVID-19 epidemic process in long-term care institutions in Moscow for 2020–2022 allowed us to distinguish two stages of morbidity.

Keywords: COVID-19, outbreak morbidity, long-term care, nursing homes, elderly people, boarding schools
No conflict of interest to declare.

* Для переписки: Давидова Наталья Георгиевна, аспирант ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Новогиреевская ул., д.3а. +7 (495) 672-10-69, факс: +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ©Давидова Н. Г. и др.

** For correspondence: Davidova Natalia G., postgraduate student of FBSI «Central Research Institute of Epidemiology» of Rosпотребнадзор, 3а, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-10-69, fax: +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ©Davidova NG, et al.

For citation: Davidova NG, Ugleva SV, Shabalina SV The COVID-19 epidemic process in long-term care facilities in Moscow. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):54-65 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-54-65>

Введение

Закрытые учреждения долговременного ухода (ЗУДУ), такие как дома престарелых, психоневрологические интернаты, геронтологические центры, дома ветеранов предназначены для проживания инвалидов 1-й и 2-й групп, утративших по состоянию здоровья способность к самообслуживанию, и оказания им комплексной медико-социальной помощи. Жителей ЗУДУ относят к группе повышенного риска, так как показатели, характеризующие эпидемический процесс, имеют более высокие значения при любых инфекциях в этих коллективах по сравнению с пожилым населением общей популяции [1–3]. Особенности проживающих в этих учреждениях, включающие пожилой возраст, функциональное снижение иммунной системы, психические заболевания, ограниченные физические и умственные возможности, множественные сопутствующие патологии, являются факторами риска тяжелого течения любого инфекционного заболевания [4–7].

В марте-апреле 2020 г. началась регистрация первых случаев заболевания и смерти от COVID-19 в российских ЗУДУ. К третьему мая 2020 г. очаги COVID-19 регистрировались во многих десятках ЗУДУ в 20 регионах России [8–11]. Анализ эпидемиологической ситуации в странах Европейского союза и США показал, что заболеваемость и летальность от COVID-19 в закрытых учреждениях длительного ухода имеют волнообразный характер и в декабре 2022 г. продолжалась регистрация вспышек и отдельных случаев заболевания. В большинстве стран наибольшее число случаев COVID-19 в ЗУДУ пришлось на январь-март 2022 г., когда произошел 5-й подъем заболеваемости COVID-19 во всем мире, а наименьшее – в мае-июле 2021 г. Количество смертей со временем значительно уменьшилось, и к 2022 г. их число стабилизировалось на низком уровне [9].

К сожалению, COVID-19 по-прежнему остается актуальным заболеванием для рассматриваемого контингента, потому что эпидемический процесс COVID-19 в ЗУДУ определяют локальные вспышки этой инфекции, которые продолжают регистрироваться и в 2023 г. [12].

Для разработки эффективных противоэпидемических мероприятий в отношении COVID-19 в ЗУДУ необходимо анализировать динамику эпидемического процесса, оценивать заболеваемость, степень тяжести клинических проявлений, смертность и другие характеристики эпидемической ситуации, как в ЗУДУ, так и в мегаполисе.

Цель – изучение эпидемического процесса COVID-19 в 2020–2022 гг. в учреждениях долговременного ухода (домах престарелых,

психоневрологических интернатах), расположенных на территории Москвы.

Материалы и методы

Проводился ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 с 2020 г. по 2022 г. в 26 государственных и 2 частных закрытых учреждениях долговременного ухода. Вошедшие в исследование 28 ЗУДУ включали 8 домов ветеранов, 12 социальных домов, 6 геронтологических центров, 2 пансионата для пожилых. Общая коечная мощность составила 13 692 койки. По данным Росстата, в Москве на конец 2021 г. функционировало 34 организации длительного ухода с 15 948 проживающих и 17 105 коек [13]. Данное исследование охватывает 85,8% от общего количества коек ЗУДУ Москвы.

В работе использовались 5390 электронных карт заболевших COVID-19 жителей и сотрудников 28 ЗУДУ Москвы и 3 239 617 электронных карт заболевших COVID-19 жителей Москвы, оформленных в автоматизированной информационной системе Отдела Регистрации и Учета Инфекционных Болезней (АИС «ОРУИБ») и 15 актов эпидемиологического расследования очагов COVID-19 в ЗУДУ Москвы с 2020 г. по 2022 г. оформленные на.

Изучили инцидентность, динамику заболеваемости, смертность. Расчет показателей заболеваемости/смертности за изучаемый период времени (за неделю/за подъем заболеваемости/за год) проводилось на 1000 коек.

В графиках недельной заболеваемости по оси абсцисс указывали даты – это последний день календарной недели, за которую рассчитывали показатель заболеваемости. Был проведен расчет средних величин, проведен анализ графических изображений. Рассчитывали среднюю ошибку (m) полученных интенсивных показателей оценивали и долей.

Сглаживание показателей с помощью скользящих средних производилось путем замены ими имеющихся фактических показателей. Скользящие средние получали путем суммирования показателей фактической недельной заболеваемости с 2020 г. по 2022 г. и деления полученной суммы на число суммированных недель. Затем период расчетов сдвигался на одну неделю и расчет средней величины повторялся. При этом периоды определения средней величины каждый раз были одинаковыми – за 3 недели.

Для оценки активности эпидемических очагов COVID-19 рассчитывали индекс (ИО) и коэффициент очаговости (КО), показатель воспроизводства инфекции (репродуктивный показатель R_0). КО рассчитывался как доля (%) очагов с вторичными

заболеваниями к общему числу зарегистрированных очагов. ИО определялся как среднее число заболеваний в одном очаге. R_0 определялся путем деления суммы вторичных случаев на число очагов с распространением.

Статистический анализ, в том числе корреляционный и корреляционно-регрессионный, проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. (США), программы StatTech v. 2.3.0 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Динамика заболеваемости

За указанный период наблюдения в 28 ЗУДУ Москвы было зарегистрировано 5390 случаев COVID-19 среди жителей и сотрудников (94% – жители, сотрудники – 6%). На рисунке 1 (на основной оси) представлена понедельная заболеваемость COVID-19 на 1000 коек в 28 ЗУДУ и в Москве на 100 тыс. населения с марта 2020 г. по декабрь 2022 г. Заболеваемость в Москве на 100 тыс. населения представлена (на вспомогательной оси) для наглядности и оценки временных периодов подъёмов заболеваемости среди всего населения. На оси абсцисс представлены даты, которые являются последним днем недели, за которую рассчитаны показатели заболеваемости на 1000 коек. Так, например, 29.03.2020 г. – последний день 13-ю календарной недели в 2020 г., показатель за 13-ю неделю 2020 г. на 1000 коек составил 0,58.

В 28 ЗУДУ Москвы регистрация первых случаев COVID-19 произошла 24.03.2020 г. Эпидемический

подъём заболеваемости отмечен с 13-й недели (23–29.03.2020 г.) и к 18-й неделе (27.04–03.05.2020 г.) показатель заболеваемости достиг максимального значения за весь период наблюдения 81,14 на 1000 коек.

Первый подъём заболеваемости был самый интенсивный и регистрировался с 13 по 24 неделю (29.03–14.06.2020 г.), всего за этот период было 3794 случая COVID-19 среди жителей и сотрудников ЗУДУ Москвы. Начиная с 19 недели (04.05.2020) регистрация новых случаев резко пошла на убыль, снизившись к 31.05.2020 г. на 81,2%, а к 14.06.2020 г. – на 91,4% от максимального значения.

Следующие подъёмы заболеваемости среди жителей и сотрудников ЗУДУ характеризовались меньшей интенсивностью, чем первый, хотя все подъёмы заболеваемости в этих коллективах связаны со вспышечной заболеваемостью (рис. 2).

С 14.06.2020 г. по 31.12.2022 г. можно выделить 8 подъёмов заболеваемости (II–IX), которые отличались от подъёмов в Москве по уровню, срокам начала подъёма, по периоду снижения заболеваемости (рис. 3). Заболеваемость в Москве на 100 тыс. населения представлена для наглядности и оценки временных периодов подъёмов заболеваемости среди всего населения.

Второй, третий и четвертый подъёмы заболеваемости (см. рис. 3) среди жителей и сотрудников ЗУДУ произошли в период второго подъёма заболеваемости в Москве (07.09.2020 г. – 08.02.2021 г.) [14], хотя их начало зарегистрировано раньше, с 35-й недели

Рисунок 1. Понедельная заболеваемость COVID-19 в 28 ЗУДУ и в Москве, марта 2020 г. – декабрь 2022 г.
Figure 1. Monthly COVID-19 incidence in 28 Moscow long-term care facilities (LTCF's) and among the Moscow population from March 2020 to December 2022

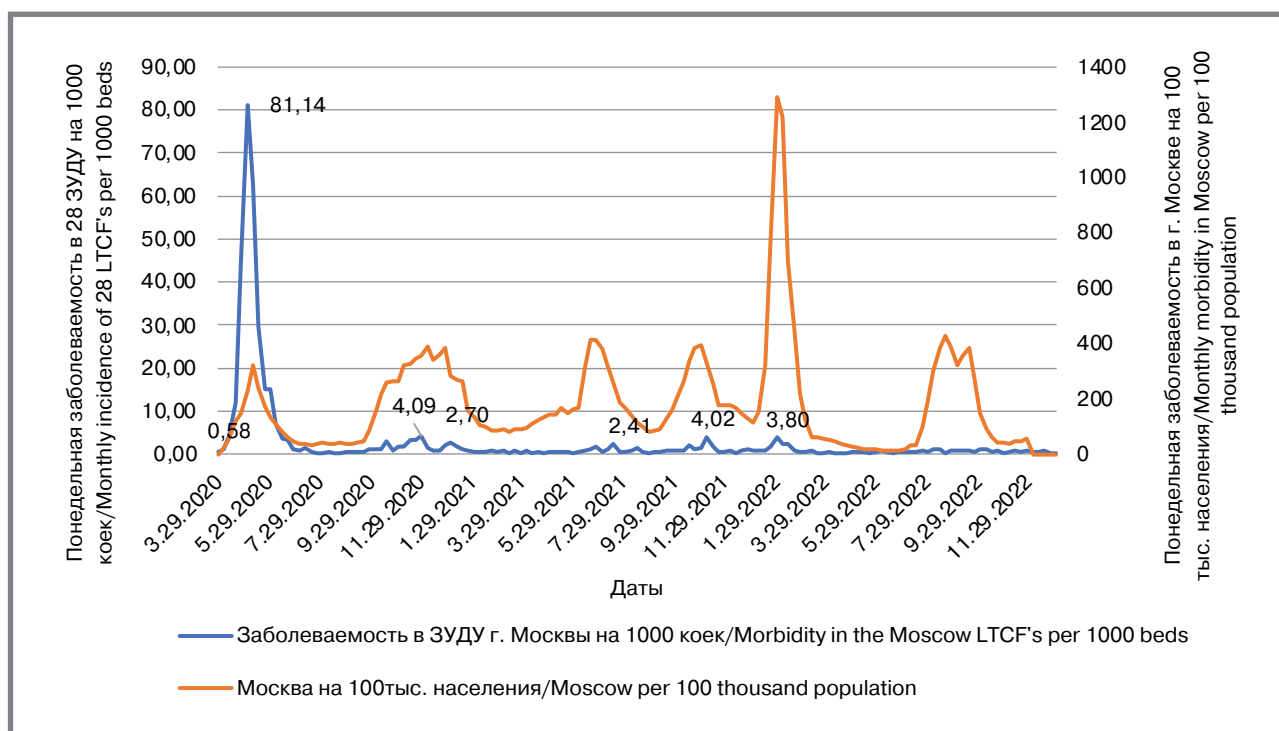
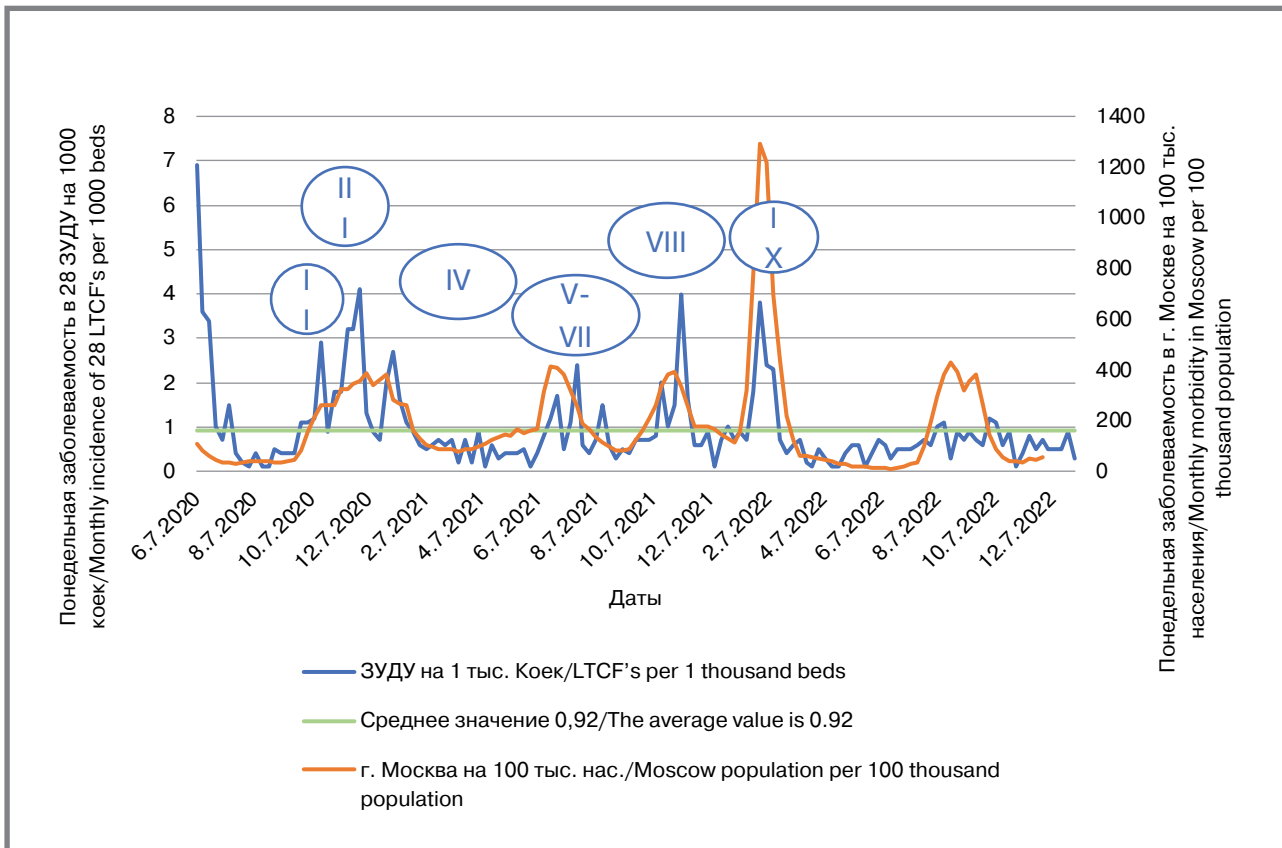


Рисунок 2. Понедельная заболеваемость COVID-19 в 28 ЗУДУ, 07.06.2020 г.–31.12.2022 г.
Figure 2. Weekly COVID-19 incidence in the Moscow 28 LTCF's, in 07.06.2020 – 31.12.2022.



Рисунок 3. Понедельная заболеваемость COVID-19 в ЗУДУ и недельная заболеваемость в Москве с 07.06.2020г. по 31.12.2022 г.
Figure 3. The weekly COVID-19 incidence in the Moscow LTCF's and the weekly incidence in Moscow from 07.06.2020 to 31.12.2022



2020 г. (30.08.2020 г.), а падение заболеваемости позже – на 4 неделе 2021 г. (31.01.2021 г.). Стоит отметить, что в тот период началась вакцинация в коллективах ЗУДУ. Первая доза вакцины жителям и персоналу была введена в первой половине

января 2021 г., второй компонент большая часть проживающих получила уже к февралю. Таким образом, на 5 февраля 2021 г. было привито 93% жителей.

Второй подъем заболеваемости начался с 35-й недели (30.08.2020 г.),

и достиг пика на 42-й неделе (2,9 на 1000 коек – на 18.10.2020 г.), затем регистрация новых случаев резко пошла на убыль и к 25.10.2020 г. снизилась на 67,5% от максимального значения. Всего в тот период было зарегистрировано 125 случаев COVID-19 среди жителей и сотрудников ЗУДУ. В период эпидемического подъема заболеваемости темп прироста варьировал от 7,14% до 150% (от 1 до 40 случаев еженедельно).

Третий подъем заболеваемости среди жителей и сотрудников ЗУДУ начался с 44-й недели (01.11.2020 г.), и достиг пика на 48-й неделе (4,1 на 1000 коек – на 29.11.2020 г.), затем регистрация новых случаев резко упала и 06.12.2020 г. снизилась на 67,8%, а к 20.12.2020 г. на 82,1% от максимального значения. Всего в тот период было зарегистрировано 233 случая COVID-19 среди жителей и сотрудников ЗУДУ. В период эпидемического роста темп прироста заболеваемости варьировал от 27,2% до 91,3% (от 24 до 56 случаев еженедельно).

С 53-й недели 2020 г. (с 27.12.2020 г.) заболеваемость вновь резко увеличилась, обозначив четвертый подъем заболеваемости, который длился до четвертой недели 2021 г. (до 31.01.2021 г.). Максимальное значение уровня заболеваемости в тот период составляло 2,7 на 1000 коек на 03.01.2021 г., затем регистрация новых случаев пошла на убыль, снизившись на 41,6% (10.01.2021 г.), а к 31.01.2021 г. на 77,7% от максимального уровня. Всего в тот период было зарегистрировано 122 случая COVID-19 среди жителей ЗУДУ. В период эпидемического подъема темп прироста заболеваемости варьировал от 11% до 350% (от 28 до 37 случаев еженедельно)

Пятый, шестой и седьмой подъемы заболеваемости в ЗУДУ произошли в период третьего подъема заболеваемости в Москве, с 23-й недели 2021 г. по 33-ю неделю 2021 г. (13.06.2021–22.08.2021 г.), хотя начало пятого подъема произошло раньше, с 22-й недели 2021 г. (с 06.06.2021 г.), а окончание шестого подъема – позже, на 34-й неделе (29.08.2021 г.) [13].

Пятый подъем начался с 22-й недели 2021 г. (с 06.06.2021 г.), а окончание шестого подъема заболеваемости жителей ЗУДУ зарегистрировано на 34-й неделе (29.08.2021 г.). Максимальное значение уровня заболеваемости в тот период составляло 2,4 на 1000 коек на 18.07.2021 г. Всего в тот период было зарегистрировано 166 случаев COVID-19 среди жителей и сотрудников ЗУДУ. В период пятого, шестого и седьмого эпидемических подъемов заболеваемости темп прироста варьировал от 40% до 114% (от 5 до 33 случаев еженедельно).

Восьмой подъем заболеваемости в ЗУДУ совпал по времени с четвертым подъемом заболеваемости в Москве, который продолжался с 37 недели 2021 г. (19.09.2021 г.) по 46 неделю 2021 г. (21.11.2021 г.). Максимальное значение

уровня заболеваемости в тот период составляло 4,0 на 1000 коек (07.11.2021 г.), затем число новых случаев резко пошло на убыль, снизившись на 61,8% к 14.11.2021 г., а к 21.11.2021 г. – на 85,4% от максимума. Всего в тот период было зарегистрировано 187 случаев COVID-19 среди жителей и сотрудников ЗУДУ. Темп прироста заболеваемости варьировал от 11,1% до 175% (от 9 до 55 случаев еженедельно).

Девятый подъем заболеваемости в ЗУДУ и пятый – в Москве длился с 1-й недели 2022 г. (с 03.01.2022 г.) по 10-ю неделю 2022 г. (13.03.2022 г.). Максимальное значение уровня заболеваемости в тот период в ЗУДУ составляло 3,8 на 1000 коек (30.01.2022 г.), затем количество новых случаев начало уменьшаться, снизившись на 42,3% к 13.02.2022 г., а к 13.03.2022 г. – на 82,6% от максимального уровня. Всего в тот период было зарегистрировано 205 случаев COVID-19 среди жителей и сотрудников ЗУДУ. В девятый подъем темп прироста заболеваемости варьировал от 33,3% до 150% (от 9 до 52 случаев еженедельно).

Заболеваемость COVID-19 в ЗУДУ после девятого ее подъема нельзя считать спорадической, так как средний уровень заболеваемости в период после девятого подъема (с 03.04.22 г. по 31.12.22 г.) составил $0,58 \pm 0,09$ на 1000 коек (95% ДИ 0,67–0,49), в данный период продолжали регистрироваться очаги COVID-19.

Наиболее высокая заболеваемость COVID-19 жителей и сотрудников ЗУДУ отмечена в 2020 г. и достоверно отличалась от заболеваемости в 2021 г. и 2022 г. ($t > 2$; $p < 0,05$), однако, если исключить данные первого подъема (с 07.06.2020 г. по 31.12.2020 г.), то отличий не будет ($t < 2$; $p > 0,05$) (рис. 4).

Для оценки тенденции заболеваемости в ЗУДУ с 07.06.2020 г. по 31.12.2022 г. проводилось выравнивание динамического ряда с помощью сглаживания показателей методом скользящих средних (рис. 5). Кроме тенденции к снижению, можно визуально отметить, что заболеваемость жителей и сотрудников учреждений долговременного ухода имеет корреляционную связь с заболеваемостью населения Москвы. В первую волну заболеваемости прослеживается прямая статистически значимая корреляционная связь весьма высокой силы по шкале Чеддока ($r = 0,906$ при $p < 0,05$), а в последующие подъемы заболеваемости – заметная связь ($r = 0,580$ при $p < 0,05$). Корреляционная связь может быть объяснена заносами инфекции в ЗУДУ, которые учащаются при увеличении заболеваемости среди населения.

Тяжесть течения и клинические проявления COVID-19

При анализе клинических форм течения заболеваемости COVID-19 было установлено, что жители

Рисунок 4. Заболеваемость COVID-19 в 2020–2022 гг. жителей и сотрудников ЗУДУ (на 1000 коек)
Figure 4. Morbidity rates for 2020–2022 residents and employees of the LTCF's (per 1000 beds)

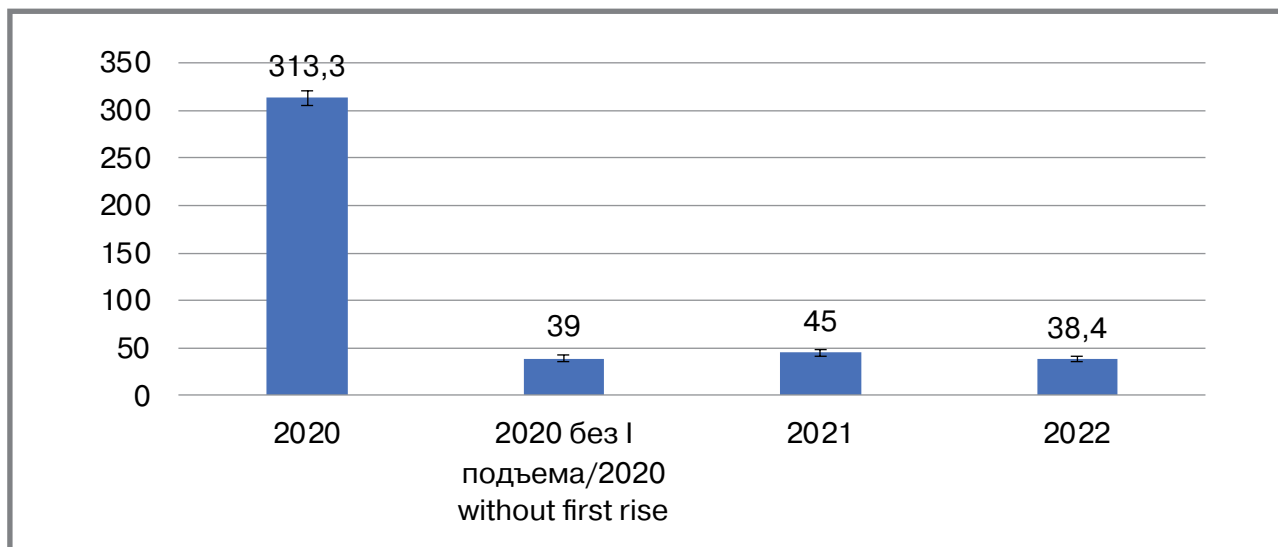
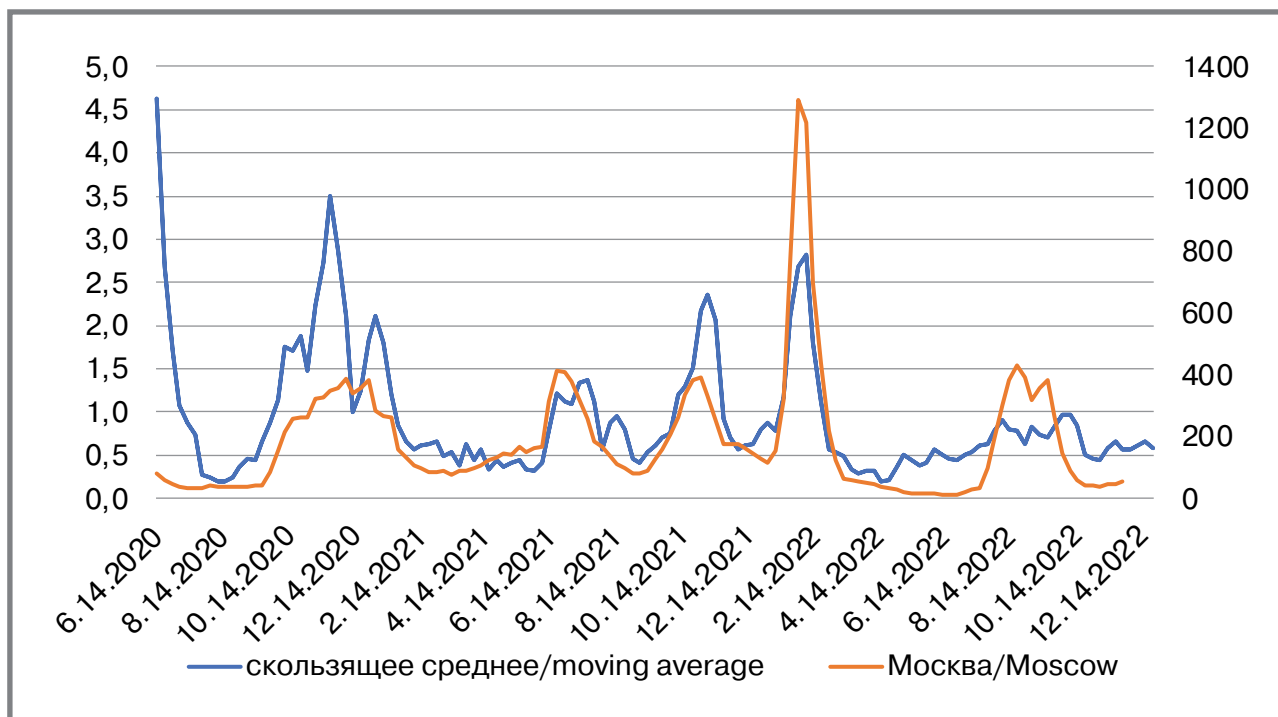


Рисунок 5. Сглаженная методом скользящих средних понедельная заболеваемость COVID-19 в 28 ЗУДУ (на 1000 коек) и понедельная заболеваемость в Москве (на 100 тыс. населения), 07.06.2020 г. –31.12.2022 г.
Figure 5. Smoothed by the method of moving averages, the weekly COVID-19 incidence in 28 LTCF's (per 1000 beds) and the weekly incidence in Moscow (per 100 thousand population) in 07.06.2020–31.12.2022



ЗУДУ переносили COVID-19 чаще с осложнением в виде пневмонии, чем в форме ОРВИ: диагноз пневмония был установлен от 50% до 75% заболевших жителей в зависимости от подъема заболеваемости. Доля перенесенного заболевания в форме ОРВИ составила от 25% до 50% жителей, также в зависимости от подъема (рис. 6).

Легкие формы течения COVID-19 преобладали над среднетяжелыми и тяжелыми во время последнего, IX подъема заболеваемости ($p < 0,05$), который наблюдался в период V подъема

заболеваемости среди населения Москвы (табл. 1). Можно предположить, что это связано с ослаблением патогенных свойств вируса, в тот период в Москве и России преобладал геновариант «Omicron») [15].

Во время каждого подъема заболеваемости преобладали среднетяжелые или легкие формы течения COVID-19 над тяжелыми, однако в период третьего подъема заболеваемости все три формы течения COVID-19 регистрировались с одинаковой частотой (см. табл. 1).

Original Articles

Рисунок 6. Структура распределения клинических вариантов течения COVID-19 среди жителей 28 ЗУДУ в зависимости от подъема заболеваемости
Figure 6. The structure of the distribution of clinical variants of COVID-19 cases among residents of the 28 LTCF's of Moscow, depending on the rise in morbidity

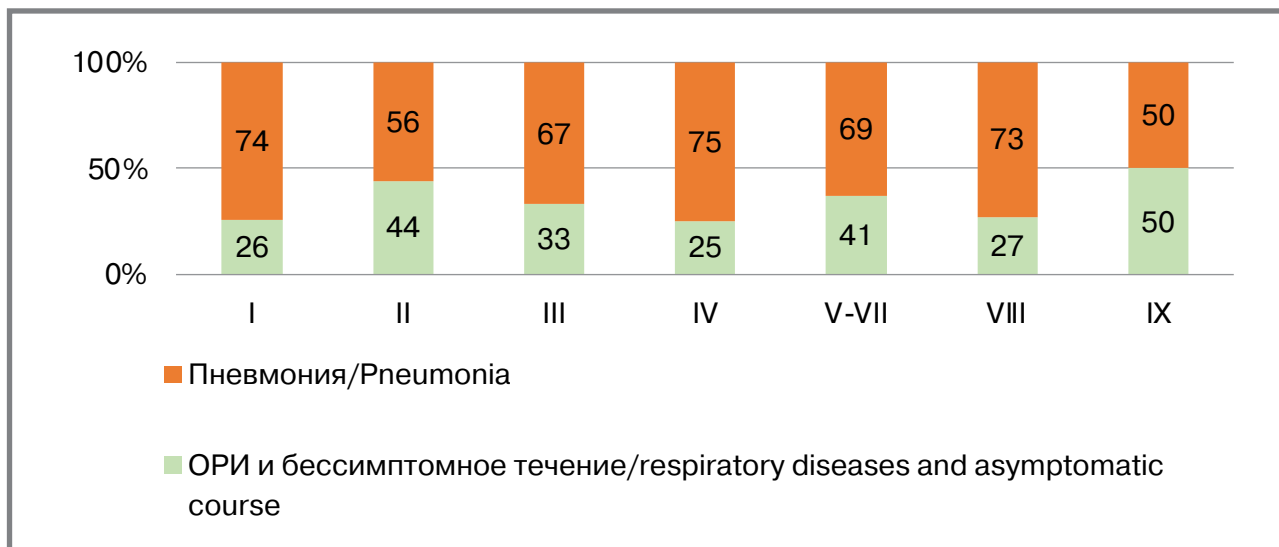


Таблица 1. Структура распределения степеней тяжести течения COVID-19 среди жителей 28 ЗУДУ в зависимости от подъема заболеваемости
Table 1. The structure of the distribution of degrees of severity of COVID-19 among residents of the 28 LTCF's of Moscow, depending on the rise in morbidity

Подъем заболеваемости The rise of morbidity	Доля легкого и бессимптомного течения%, (95% ДИ) The proportion of mild and asymptomatic course%, (95% CI)	Доля среднетяжелого течения%, (95% ДИ) The share of the middle current%, (95% CI)	Доля тяжелого течения%, (95% ДИ) The share of severe current%, (95% CI)
I	25,9 ± 2,9 (95% 28,8–23)	57,5 ± 3,31 (95% 60,81–54,19)	16,4 ± 2,48 (95% 18,88–13,92)
II	44,0 ± 9,5 (95% 53,5–34,5)	40,3 ± 9,3 (95% 49,6–31)	14,6 ± 6,7 (95% 21,3–7,9)
III	32,8 ± 6,6 (95% 39,4–26,2)	34,8 ± 6,7 (95% 41,5–28,1)	31,8 ± 6,5 (95% 38,3–25,3)
IV	24,7 ± 8,5 (95% 33,2–16,2)	52,4 ± 9,9 (95% 62,3–42,5)	22,7 ± 8,3 (95% 31–14,4)
V–VII	40,8 ± 9,9 (95% 50,7–30,9)	34,6 ± 9,6 (95% 44,2–25)	26,5 ± 8,9 (95% 35,4–17,6)
VIII	26,7 ± 9,5 (95% 36,2–17,2)	44,1 ± 10,7 (95% 54,8–33,4)	27,9 ± 9,6 (95% 37,5–18,3)
IX	50,2 ± 7,2 (95% 57,4–43)	31,2 ± 6,7 (95% 37,9–24,5)	18,5 ± 5,6 (95% 24,1–12,9)

При сравнении показателей смертности среди жителей 28 ЗУДУ можно отметить, что максимальные показатели в течение изучаемого периода пришлось на 2020 г. и достоверно отличались от показателей 2021 г. и 2022 г. ($t > 2$; $p < 0,05$). Смертность в 2021 г. отличий от 2022 г. не имела ($t < 2$; $p > 0,05$) (рис. 7).

Оценка активности эпидемических очагов COVID-19 в 28 ЗУДУ в различные периоды заболеваемости

Всего в 28 ЗУДУ в первый подъем заболеваемости было зарегистрировано 177 очагов, из которых все получили дальнейшее распространение (табл. 2). С июня 2020 г. по декабрь 2022 г. в сумме было зарегистрировано 710 очагов. В зависимости от подъема заболеваемости от 24% до 44% очагов

получали дальнейшее распространение, (в среднем 35% (95% ДИ 44,1–26,7)), тогда как в периоды снижения заболеваемости вторичные случаи были зарегистрированы в 13–26% очагов, (в среднем 19,7% (95% ДИ 28,5–10,8)). В периоды подъема заболеваемости среднее число заболевших в одном очаге составляло от 1,68 до 4,55 и в II–VIII подъемах – 2,42 (95% ДИ 3,5–1,2), а в периоды снижения заболеваемости – 1,26 (от 1,13 до 1,38, 95% ДИ 1,4–1,0). Следует отметить, что КО после IX подъема заболеваемости оставался достаточно высоким, в 26% случаев формировался очаг инфекции, но они были достаточно небольшими (ИО, или среднее количество заболевших составляло 1,38 в одном очаге).

Исключив вспышки из эпидемического процесса COVID-19 в ЗУДУ, можно оценить динамику заносов

Рисунок 7. Смертность в 2020–2022 гг. (на 1000 коек) среди жителей 28 ЗУДУ
Figure 7. Mortality rates for 2020–2022 (per 1000 beds) among 28 LTCF's residents of Moscow

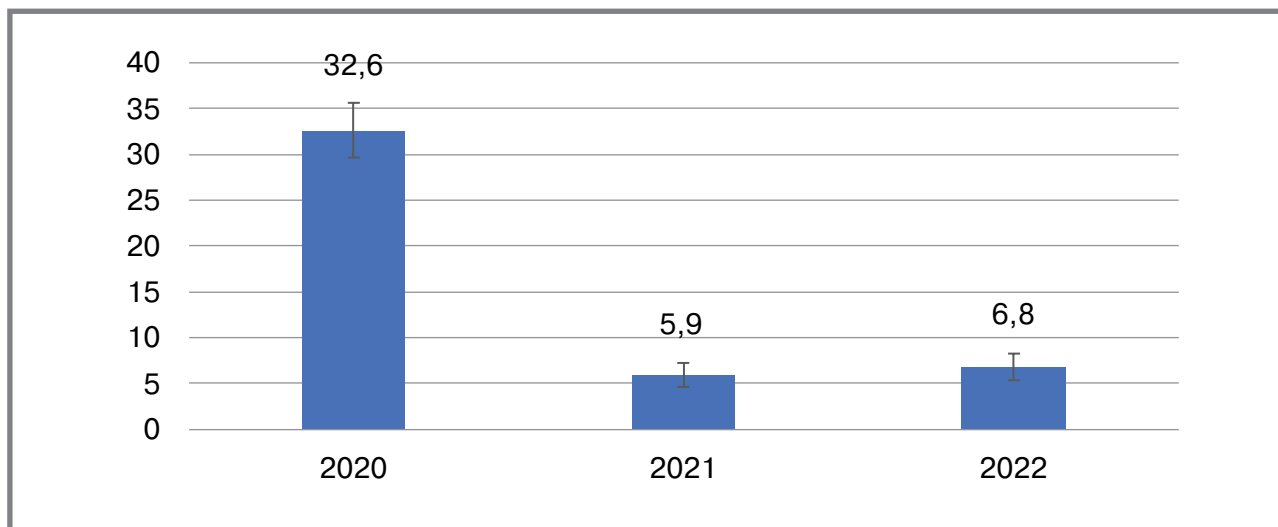


Таблица 2. Оценка активности эпидемических очагов COVID-19 в ЗУДУ в различные периоды заболеваемости
Table 2. The activity assessment of COVID-19 epidemic outbreaks in the LTCF's of Moscow in various periods of morbidity

Подъемы заболеваемости Morbidity rises	Даты Dates	КО, % The coefficient of outbreaks	ИО Index of outbreaks	R ₀ Reproduction index
I	23.03–07.06.20 г.	100	21,08	20,08
Между I и II Between I and II	08.06–29.08.20 г.	13,33	1,13	1,0
II	30.08–25.10.20г	39,47	1,68	1,6
III	26.10–20.12.20г.	42,22	4,55	8,42
IV	21.12–31.01.21 г.	34,14	1,87	2,57
Между IV и V–VII Between IV and V–VII	01.02–30.05.21 г.	17,4	1,20	1,18
V–VII	06.06–18.09.21 г.	24,28	2,05	4,35
VIII	19.09–21.11.21г.	27,39	2,46	5,35
Между VIII и IX/ Between VIII and IX	22.11–02.01.22 г.	21,87	1,34	1,57
IX	03.01–13.03.22 г.	44,94	1,92	4,05
После IX After IX	14.03–31.12.22 г.	26,20	1,38	1,48

в них вируса SARS-CoV-2 (рис. 8). Заболеваемость, при исключении вторичных случаев, приобретает менее интенсивный характер в среднем $0,36 \pm 0,04$ на 1000 коек (95% ДИ: 0,32–0,40).

Максимальный уровень заболеваемости с исключением вспышек всегда приходился на начало подъема заболеваемости и достигал 1,80 на 1000 коек во второй и девятые подъемы (см. рис. 8). В среднем доля заносов COVID-19 составила 39,2%, что говорит о превалировании вторичных случаев (60,8%). Однако после девятого подъема заболеваемости доля заносов вируса SARS-CoV-2 увеличилась до 68,2%,

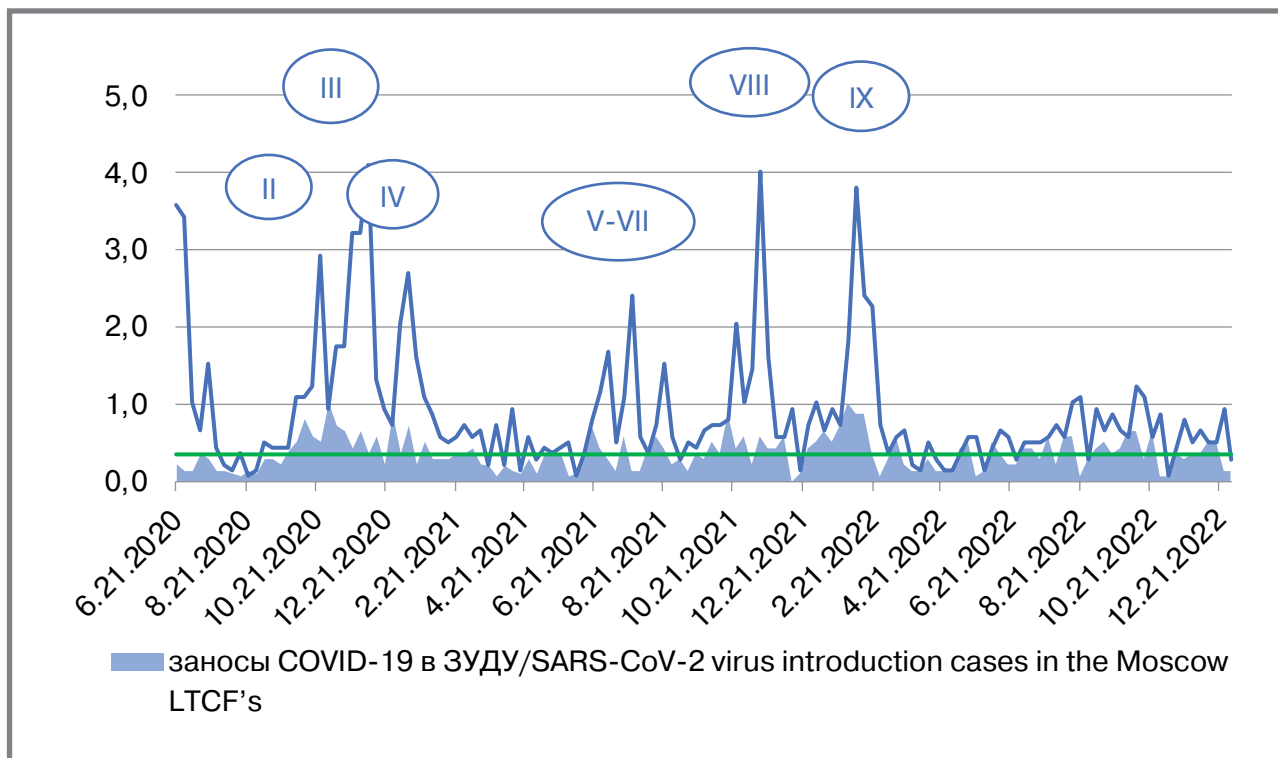
а доля вторичных случаев уменьшилась и составила 31,8%.

Корреляционно-регрессионный анализ подтвердил зависимость между количеством заносов вируса SARS-CoV-2 в ЗУДУ и количеством случаев COVID-19 среди населения Москвы. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,539$, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока ($p < 0,001$).

При анализе случаев заболевания COVID-19, зарегистрированных в АИС «ОРУИБ», обращает на себя внимание то, что первые случаи

Рисунок 8. Случаи заноса вируса SARS-CoV-2 в ЗУДУ на фоне общей заболеваемости в ЗУДУ, 14.06.2020 г. – 31.12.2022 г.

Figure 8. SARS-CoV-2 virus introduction cases in the Moscow LTCF's compared with the general incidence in the LTCF's of Moscow, 14.06.2020–31.12.2022



заболевания в очагах чаще регистрировался у жителей, чем у сотрудников, однако анализ 15 актов санитарно-эпидемиологического расследования очагов, оформленных филиалами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве» и ТОУ Роспотребнадзора Москвы, показал, что у жителей отсутствовал эпидемиологический анамнез (жители в стационарах лечение не проходили, пределы пансионата не покидали, новых заселений в пансионат не было, визиты родственников были приостановлены). Предположительным источником инфекции во всех случаях являлись сотрудники, переносившие COVID-19 в бессимптомной форме (в одном очаге источником явился сотрудник с симптомами заболевания). Все сотрудники допускались до работы с отрицательными тестами ПЦР на SARS-CoV-2. Однако, так как вахта длилась 14 дней, заражение сотрудника могло произойти после сдачи отрицательного мазка, во время работы в пансионате.

Обсуждение

По данным литературы, начало пандемии более интенсивно отразилось на темпе прироста заболеваемости среди коллективов ЗУДУ, чем среди совокупного населения Москвы: при сравнении первого подъема заболеваемости COVID-19, можно отметить, что среди закрытых коллективов темп прироста заболеваемости варьировал от 75% до 314% (от 8 до 1111 случаев еженедельно), что значительно выше, чем еженедельный прирост в Москве,

который составил от 39,6 до 161,3% [14]. Со второго по седьмой периоды эпидемического роста заболеваемости нарастание числа случаев COVID-19 среди жителей и сотрудников ЗУДУ опережало рост числа случаев в Москве и снижение происходило позже, чем среди совокупного населения мегаполиса. Восьмой подъем продлился аналогично четвертому периоду роста заболеваний в Москве, но уже девятый подъем начался позже и закончился раньше, чем пятый в Москве, а во время шестого подъема заболеваемости среди совокупного населения Москвы заболеваемость жителей и сотрудников ЗУДУ вовсе не показала выраженного пика, немного пересекая среднее значения (0,92 на 1000 коек) и составила 1,1 на 1000 коек, что говорит о постепенном улучшении эпидемической ситуации в ЗУДУ [14].

Доля ОРВИ в структуре клинических форм COVID-19 среди жителей была меньше, чем у совокупного населения Москвы, а доля пневмоний – больше. Доля ОРВИ среди жителей 28 ЗУДУ в зависимости от подъема заболеваемости COVID-19 составляла от 25% до 50%, а совокупного населения Москвы – от 47,8% до 66,6%. Доля пневмоний среди жителей 28 ЗУДУ колебалась от 50% до 75%, а совокупного населения Москвы – от 33% до 47,7% [14].

Сравнение тяжести течения COVID-19 у жителей ЗУДУ и населения России по данным литературы, показало, что жители ЗУДУ ожидаемо переносили заболевание тяжелее совокупного населения

страны: доля тяжелой формы течения COVID-19 среди населения России достигала максимального значения в 4,5% в период первого подъема заболеваемости COVID-19 в стране, тогда как среди жителей ЗУДУ Москвы в третий подъем заболеваемости доходила до 31,8% ± 6,5 (95% ДИ 38,3–25,3). Кроме того, на протяжении пяти периодов роста заболеваемости COVID-19 среди населения России удельный вес тяжелых форм течения инфекции постепенно снижался, в коллективах ЗУДУ Москвы такая динамика не прослеживалась [14].

В первый подъем COVID-19 в Москве и Московской области 28,72–30,28% лиц в возрасте 65–100 лет перенесли COVID-19 в легкой форме, в среднетяжелой – 56,9–58,24% и в тяжелой – 16,01–12,59% [16]. Медиана возраста жителей 28 ЗУДУ составила 68 лет (IQR – 56–80 лет), и в первую волну подъема заболеваемости клинические проявления COVID-19 среди жителей 28 ЗУДУ мало отличались от населения Москвы этой возрастной группы: в легкой степени заболевание протекало у 28,8–23% (95% ДИ) жителей, в среднетяжелой – у 60,81–54,19% (95% ДИ), у 18,88–13,92% (95% ДИ) – в тяжелой (см. табл. 1).

В Москве летальность среди госпитализированных в инфекционные стационары с марта 2020 г. по март 2022 г. в возрастной группе 66–85 лет доходила до 30%, что соотносится с результатами нашего исследования, так, как уже упоминалось выше, медиана возраста жителей 28 ЗУДУ Москвы составила 68 лет [17].

Считается, что вне внутрибольничных вспышек человек, болеющий COVID-19, может заразить вокруг себя еще 2,24–5,71 человек. В отделе эпидемиологии и контроля инфекционных заболеваний Университета Гонконга определили R_0 COVID-19 около 2,68 человека (95% ДИ 2,47–2,86). Другие исследователи оценили R_0 примерно в 2,6 с диапазоном 1,5–3,5 [18,19]. Чжао и др. [20,21] установили, что R_0 колеблется от 2,24 до 5,71 человек. При гриппе R_0 считается 1,3–3,0 и при кори 12–18 человек. [22,23].

В учреждениях длительного ухода R_0 COVID-19 может быть разным в зависимости от типа и характеристик организации. В первый подъем заболеваемости в среднем в одном очаге регистрировался 21 заболевший, а показатель воспроизводства R_0 составил 20,08, что свидетельствует об очень интенсивном, «веерном» распространении вируса SARS-CoV-2 в ЗУДУ. Анализ данных литературы подтверждает, что активность эпидемических очагов в ЗУДУ может быть очень высокой. Так, в 12 очагах зарубежных учреждений длительного ухода в первый подъем заболеваемости COVID-19 в одном очаге среднее число заболевших достигало 81,5 человек [24]. Такая ситуация определяется особенностями контингента учреждений длительного ухода.

Рассчитанные показатели активности эпидемических очагов (см. табл. 2) говорят о том, что

в подъёмы заболеваемости была более активная передача вируса внутри учреждения, чем в спады, а также, что подъёмы заболеваемости в ЗУДУ происходили за счет формирования локальных очагов с множественными случаями заболевания COVID-19. Корреляционно-регрессионный анализ подтвердил зависимость между количеством заносов вируса SARS-CoV-2 в ЗУДУ и количеством случаев среди населения Москвы.

Анализ актов санитарно-эпидемиологического расследования очагов показал, что из-за отсутствия эпидемиологического анамнеза у жителей предположительным источником инфекции во всех случаях являлись сотрудники с бессимптомной формой COVID-19 (в одном очаге источником явился сотрудник с симптомами заболевания). Все сотрудники однократно сдавали тесты ПЦР перед вахтой, однако заболеть они могли после проверки, уже на рабочем месте. Вывод, что сотрудники имеют ключевое значение в передаче вируса SARS-CoV-2 в ЗУДУ подтверждается и в зарубежных исследованиях [25].

Заключение

По сравнению с совокупным населением Москвы и России жители ЗУДУ ожидаемо перенесли COVID-19 с большим числом летальных исходов, случаев пневмонии и меньшим числом течения инфекции в виде ОРВИ. Однако по степени проявления клинических форм нет отличий при сравнении с аналогичной возрастной группой жителей Москвы.

На протяжении девяти периодов подъема заболеваемости COVID-19 среди жителей ЗУДУ удельный вес тяжелого течения инфекции не снижался и колебался от 14,6% во второй подъем до 31,8% в третий. Легкие формы болезни преобладали над среднетяжелыми и тяжелыми во время последнего, девятого подъема заболеваемости, который наблюдался в период пятого подъема заболеваемости среди населения Москвы, что возможно, связано с ослаблением патогенных свойств вируса «Omicron»).

Все подъёмы заболеваемости в ЗУДУ происходили за счет формирования локальных очагов с множественными случаями COVID-19. Предполагаемыми источниками инфекции являлись сотрудники с бессимптомной или легкой формой течения COVID-19. В среднем в первый подъем заболеваемости в одном очаге регистрировался 21 заболевший. В II–VIII подъёмы заболеваемости среднее число заболевших в одном очаге составляло от 1,68 до 4,55 человек (в среднем – 2,42 (95% ДИ 3,5–1,2), а в периоды снижения заболеваемости – 1,13 до 1,38 человек (в среднем – 1,26 (95% ДИ 1,4–1,0)). Корреляционно-регрессионный анализ подтвердил зависимость между количеством заносов вируса SARS-CoV-2 в ЗУДУ и количеством случаев среди населения Москвы.

Original Articles

Анализ эпидемического процесса COVID-19 в ЗУДУ Москвы в 2020–2022 гг. позволил выделить два этапа. Первый этап (март 2020 г. – июнь 2020 г.) – начало пандемии COVID-19, которая стала серьезным испытанием на прочность всей системы длительного ухода за пожилыми и инвалидами. На первом этапе эпидемии COVID-19 в ЗУДУ Москвы был зафиксирован первый подъем заболеваемости среди жителей и персонала. Неготовность к пандемии COVID-19, отсутствие специфического иммунитета у жителей и сотрудников привели к стремительному росту числа заболеваний и смертей на этом этапе. Первый подъем

заболеваемости COVID-19 в ЗУДУ Москвы был самым интенсивным из всех последующих.

Второй этап (июль 2020 г. – декабрь 2022 г.) отличался от первого лучшей подготовленностью системы длительного ухода за пожилыми и инвалидами: ранним выявлением болезни, своевременной госпитализацией и проведением противоэпидемических мероприятий, введением вакцинопрофилактики против COVID-19, а также изменением биологических свойств SARS-CoV-2. На втором этапе зафиксировано 8 подъемов заболеваемости среди жителей и сотрудников (см. рис. 8). На этом этапе происходило постепенное улучшение эпидемической ситуации в ЗУДУ.

Литература

- Suetens, C., Latour, K., Kärki, 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.
- 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.
- Barret, A. S., Jourdan-da Silva, N., Ambert-Balay, K., 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.
- Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England journal of medicine*. 2020. Vol. 382. №. 22. P. 2081–2090.
- Klein, A., Edler, C., Fitzek, A., et al. Der erste COVID-19-Hotspot in einer Hamburger Senioreneinrichtung: Präventionskonzept, Letalität und Obduktionsbefunde. *Rechtsmedizin (Berlin, Germany)*. 2020. Vol. 30. №. 5. P. 325.
- Couderc, A. L., Correard, F., Hamidou, Z., et al. Factors associated with COVID-19 hospitalizations and deaths in French nursing homes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021. Vol. 22. №. 8. P. 1581–1587. e3.
- McMichael, T. M., Currie, D. W., Clark, S., et al. Epidemiology of COVID-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. №. 21. P. 2005–2011.
- Севастьянов, М. А., Божков, И. А., Лучкевич, В. С., и др. Эпидемиология и профилактика коронавирусной инфекции в учреждениях долговременного ухода. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова*. 2020. Т. 12. №. 4. С. 39–46.
- Давидова, Н. Г., Узлева, С. В., Акимкин, В. Г. Обзор эпидемиологической ситуации и факторов риска тяжелого течения COVID-19 в закрытых учреждениях долговременного ухода в мире и России. *Здоровье населения и среда обитания-ЗНССО*, 2023. Т. 31. №2. С. 64–74.
- Телстова О.Е., Канеишова Н.Е. Новая коронавирусная инфекция в Ростовской области. В сб.: *Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора Ростов-на-Дону, 21–22 октября 2020 г.* С. 90–92.
- Карева, Д., Синявская, О., Шарепина, Е. Модели адаптации стационарных учреждений социального обслуживания к пандемии коронавируса. *Журнал исследований социальной политики*. 2023. Т. 21 №1. С. 61–78.
- Andrew, M., Searle, S. D., McElhaney, et al. COVID-19, frailty and long-term care: Implications for policy and practice. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2020. Т. 14 №. 05. P. 428–432.
- Федеральная служба государственной статистики. Таблица «Стационарные организации социального обслуживания для граждан пожилого возраста и инвалидов (взрослых)» [Электронный ресурс] Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/soc1.xlsx> Ссылка активна на 23.08.2023г.
- Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскорева А.А., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022. Т. 99 №3. С. 269–286.
- Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022. Т. 99. №4. С. 381–396.
- Пшеничная Н. Ю. ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС COVID-19 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ИТОГИ. СООБЩЕНИЕ 1. 2020.
- Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В., и др. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022. Т. 99 №3. С. 287–299.
- N. Imai, I. Dorigatti, A. Cori, et al. Report 2: Estimating the potential total number of novel coronavirus cases in wuhan city, china. *Technical report, Imperial College London* (2020).
- Mehta, N. S., Mytton, O. T., Mullins, E. W., et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): what do we know about children? A systematic review. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71. №9. P. 2469–2479.
- S. Zhao, Q. Lin, J. Musa Ran et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-ncov) in china, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. Journal Infect. Dis*. 2020. Vol. 92. P. 214–217.
- S. Zhao, S.S. Musa, Q. Lin, et al. Estimating the unreported number of novel coronavirus (2019-ncov) cases in china in the first half of january 2020: A data-driven modelling analysis of the early outbreak. *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9. №. 2. P. 388.
- Попова А. Ю. и др. Влияние ежегодной иммунизации населения против гриппа на заболеваемость этой инфекцией в Российской Федерации *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15. №. 1 (86). С. 48
- Похиленко В.Д., Перелыгин В.В. SARS-CoV-2 и как остановить: монография. Чебоксары: ИД «Среда», 2021. 88 с.
- Акимкин, В. Г., Давидова, Н. Г., Узлева, и др. Эпидемические очаги COVID-19 в зарубежных закрытых учреждениях долговременного ухода. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2022. Т. 21. №5. С. 138–146.
- Shallcross L, Burke D, Abbott O, et al. Factors associated with SARS-CoV-2 infection and outbreaks in long-term care facilities in England: a national cross-sectional survey. *Lancet Healthy Longev*. 2021. Vol. 2 №3. P. e129–e142.

References

- Suetens, C., Latour, K., Kärki, 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>
- 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
- Barret, A. S., Jourdan-da Silva, N., Ambert-Balay, K., et al. Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in elderly long-term care facilities in France, November 2010 to May 2012. *Eurosurveillance*. 2014; 19(29). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20859>
- Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, S. C., et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England journal of medicine*. 2020; 382(22): 2081–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457
- Klein, A., Edler, C., Fitzek, A., et al. Der erste COVID-19-Hotspot in einer Hamburger Senioreneinrichtung: Präventionskonzept, Letalität und Obduktionsbefunde. *Rechtsmedizin (Berlin, Germany)*. 2020; 30(5): 325. <https://doi.org/10.1007/s00194-020-00404-1>
- Couderc, A. L., Correard, F., Hamidou, Z., et al. Factors associated with COVID-19 hospitalizations and deaths in French nursing homes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021; 22(8): 1581–1587. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.06.023>

7. McMichael, T. M., Currie, D. W., Clark, S., et al. Epidemiology of COVID-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(21): 2005–2011. DOI: 10.1056/NEJMoa2005412
8. Sevastianov MA, Bozhkov IA, Luchkevich VS, et al. Epidemiology and prevention of coronavirus infection in long-term care facilities. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(4):39–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov44741>
9. Davidova NG, Ugleva SV, Akimkin VG. Overview of the epidemiological situation and risk factors for severe COVID-19 in long-term care facilities in the world and Russia. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2023;31(2): 64–74. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-2-X-X>
10. Teslova O.E., Kanishcheva N.E. A new coronavirus infection in the Rostov region. [Abstract]. In: *Modern problems of epidemiology, microbiology and hygiene: Materials of the XII All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and specialists of Rospotrebnadzor Rostov-on-Don, October 21-22, 2020: 90–92*. (In Russ.)
11. Kareva, D., Sinyavskaya, O., & Sharepina, E. Models of adaptation of inpatient social service institutions to the coronavirus pandemic. *The Journal of Social Policy Studies*. 2023; 21(1), 61–78. <https://doi.org/10.17323/727-0634-2023-21-1-61-78>
12. Andrew, M., Searle, S. D., McElhaney, et al. COVID-19, frailty and long-term care: Implications for policy and practice. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2020; 14(05), 428–432. doi: 10.3855/jidc.13003
13. Federal State Statistics Service. Table «Stacionarnye organizatsii sotsial'nogo obsluzhivaniya dlja grazhdan pozhilogo vozrasta i invalidov (vzroslyh)». [Internet]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/soc1.xlsx> Accessed: 23.08.2023z.
14. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Ploskireva 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, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):269–286. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
15. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov 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, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(4):381–396. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
16. N.Yu.Pshenichnaya. COVID-19 EPIDEMIC PROCESS IN THE RUSSIAN FEDERATION: INTERIM RESULTS. 1th REPORT. 2020. (In Russ.) DOI:10.21055/preprints-3111725
17. Briko N.I., Korshunov V.A., Krasnova S.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):287–299. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>
18. Imai N. et al. Report 2: Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China. 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77150>
19. Mehta, N. S., Mytton, O. T., Mullins, E. W., et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): what do we know about children? A systematic review. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(9): 2469–2479. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556>
20. S. Zhao, Q. Lin, J. Musa Ran et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-ncov) in china, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. Journal Infect. Dis.* 92 (2020) 214–217. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
21. S. Zhao, S.S. Musa, Q. Lin, et al., Estimating the unreported number of novel coronavirus (2019-ncov) cases in china in the first half of january 2020: A data-driven modelling analysis of the early outbreak. *J. Clin. Med.* 9 (2020) 388. <https://doi.org/10.3390/jcm9020388>
22. A.Yu. Popova et al. The impact annual immunization against Flu on morbidity of Flu in the russian Federation. *Peer-reviewed journal Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016; 1 (86): 48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-1-48-55>
23. Pokhilenko V.D., Pereygin V.V. SARS-CoV-2 and how to stop: monograph. Cheboksary: ID «Sreda», 2021: 88 c. (In Russ.) DOI 10.31483/a-10283
24. Akimkin VG, Davydova NG, Ugleva SV et al. Epidemic outbreaks of COVID-19 in foreign closed long-term care facilities. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 138–146 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-138-146>
25. Shallcross L, Burke D, Abbott O, et al. Factors associated with SARS-CoV-2 infection and outbreaks in long-term care facilities in England: a national cross-sectional survey. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(3):e129–e142. doi: 10.1016/S2666-7568(20)30065-9

Об авторе

- **Наталья Георгиевна Давидова** – аспирант ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. dawidowa.nat2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4429-9844.
- **Светлана Викторовна Углева** – д. м. н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **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: 10.10.2023. Принята к печати: 14.11.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Natalia G. Davidova** – postgraduate student of FBSI “Central Research Institute of Epidemiology” of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. dawidowa.nat2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4429-9844.
- **Svetlana V. Ugleva** – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **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: 10.10.2023. Accepted: 14.11.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Влияние штамма *Bacillus safensis* 440-1, выделенного из антарктической почвы, на течение экспериментальной раневой стафилококковой инфекции при местном применении

Б. И. Асланов¹, В. В. Колоджиева¹, Е. А. Лебедева¹, И. А. Туманян², Ю. Д. Вон², А. С. Мохов^{1,3}, А. А. Долгий¹, А. Е. Гончаров^{*1,3}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Резюме

Введение. Инфекции, обусловленные метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), являются актуальной проблемой госпитальной эпидемиологии, а меры их сдерживания предполагают разработку новых antimicrobials. Пробиотики на основе штаммов бактерий, выделенных из природных источников, считаются перспективными средствами борьбы с MRSA. **Цель.** Проверить возможность использования штамма *Bacillus safensis* 440-1, выделенного из антарктической почвы, в качестве антибактериального средства местного применения для лечения экспериментальной стафилококковой инфекции. **Материал и методы.** Потенциальную вирулентность штамма *Bacillus safensis* 440-1 изучали на модели мышинного перитонита, а его активность в отношении тестового метициллин-резистентного штамма *Staphylococcus aureus* SA776 – на модели локализованной раневой инфекции. **Результаты и обсуждение.** Продемонстрирована безопасность тестируемого штамма при внутрибрюшинном введении. Выявлено, что использование изучаемого штамма *B. safensis* снижает обсемененность ран золотистым стафилококком начиная с третьего дня от момента инфицирования до окончания периода наблюдения, не отягчая при этом течение инфекционного процесса. **Заключение.** Штамм *Bacillus safensis* является перспективным потенциальным пробиотиком и может быть использован в составе комплексных антисептических или дезинфицирующих средств после проведения дополнительных исследований, направленных на разработку оптимального режима его применения.

Ключевые слова: *Bacillus safensis* пробиотики, экспериментальная раневая инфекция, MRSA, антибиотикорезистентность, биопроспектинг

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Асланов Б. И., Колоджиева В. В., Лебедева Е. А. и др. Влияние штамма *Bacillus safensis* 440-1, выделенного из антарктической почвы, на течение экспериментальной раневой стафилококковой инфекции при местном применении. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):66-71. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-66-71>

The effect of Locally Applied *Bacillus safensis* Strain 440-1 from Antarctic Soil on the Course of Experimental Wound Staphylococcal Infection

BI Aslanov¹, VV Kolodzhieva¹, EA Lebedeva¹, IA Tumanyan², YuD Won², AS Mokhov^{1,3}, AA Dolgiy¹, AE Goncharov^{*1,3}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Abstract

Relevance. Infections caused by methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* are an urgent problem of hospital epidemiology, and control measures involve the development of new antimicrobials. Probiotics based on bacterial strains isolated from natural habitats are considered promising means of combating MRSA. **Aims.** To test the possibility of using the *Bacillus safensis*

* Для переписки: Гончаров Артемий Евгеньевич, д. м. н., ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12. +7 (812) 234-05-42, phage1@yandex.ru. ©Асланов Б. И. и др.

** For correspondence: Goncharov Artemy E., Dr. Sci. (Med.), Institute of experimental medicine, 12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation. +7 (812) 234-05-42, phage1@yandex.ru. © Aslanov BI, et al.

440-1 strain isolated from Antarctic soil. as an antibacterial agent for the treatment of experimental staphylococcal infection. Purpose of the study – check the possibility of using the *Bacillus safensis* 440-1 strain, isolated from Antarctic soil, as a topical antibacterial agent for the treatment of experimental staphylococcal infection. **Material and methods.** The potential virulence of *Bacillus safensis* strain 440-1 was studied on a mouse peritonitis model, and its activity against the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SA776 test strain was studied on a localized wound infection model. **Results and discussion.** Our study demonstrated the safety of the tested strain due intraperitoneal use. We found that the use of the studied strain reduces the staphylococci amount in wounds from the third day from the start of the study to the end of the observation period, without aggravating the course of the infection. **Conclusion.** *Bacillus safensis* strain is a promising potential probiotic and it can be used as a part of complex antiseptic or disinfectant after additional studies aimed at developing an optimal mode of its use.

Keywords: *Bacillus safensis*, probiotics, experimental wound infection, MRSA, antibiotic resistance, bioprospecting
No conflict of interest to declare.

For citation: Aslanov BI, Kolodzhieva VV1, Lebedeva EA, et al. The effect of locally applied *Bacillus safensis* strain 440-1 from Antarctic soil on the course of experimental wound staphylococcal infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):66-71 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-66-71>

Введение

Непрерывно возрастающая распространенность нозокомиальных инфекций, вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью, стимулирует разработку новых антимикробных препаратов. Острая необходимость в изыскании новых антибиотиков против патогенов из группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*) декларируется ВОЗ и является ориентиром для исследовательских организаций во всем мире [1].

Метициллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка (MRSA) входят в перечень патогенов, для борьбы с которыми крайне необходима разработка новых антимикробных препаратов, кроме того, распространение MRSA-инфекций обнаруживает неуклонную тенденцию к росту на фоне глобальной пандемии COVID-19 [2].

Пробиотики на основе штаммов бактерий, продуцирующих антимикробные соединения, считаются перспективными средствами борьбы с нозокомиальными инфекциями, в том числе стафилококковыми [3], однако спектр коммерческих пробиотических продуктов с заявляемыми антимикробными свойствами ограничен.

Ранее нами был описан экстремофильный психротрофный штамм *Bacillus safensis* 440-1, выделенный из антарктической почвы [4]. Данный штамм проявил выраженную антагонистическую активность по отношению к индикаторным культурам MRSA *in vitro*. Анализ генома этого штамма показал наличие генов ряда антимикробных пептидов (плантозолицин-подобного фактора, пумиларин-подобного белка, лантибиотик-подобного белка) при отсутствии известных на сегодняшний день генов факторов патогенности.

Цель исследования – проверка возможности использования штамма *Bacillus safensis* 440-1, выделенного из антарктической почвы, в качестве антибактериального средства местного применения для лечения экспериментальной стафилококковой инфекции.

Материалы и методы

При проведении экспериментов соблюдали общепринятые этические нормы обращения с животными [5]. Протокол исследования был утвержден на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России 25 мая 2023 г.

Для проверки отсутствия вирулентности тестируемого штамма в остром эксперименте согласно действующим методическим рекомендациям по отбору штаммов пробиотиков были сформированы опытная и контрольная выборка белых беспородных мышей по 20 животных весом 22–24 г. в каждой [6]. Животным опытной группы путем внутрибрюшинной инъекции однократно вводили 1 мл суточной бульонной культуры *Bacillus safensis* 440-1 в физиологическом растворе в дозе 10^8 мл. Контрольным животным вводили физиологический раствор в том же объеме. За животными наблюдали в течение 10 дней.

Экспериментальные исследования для определения антимикробного действия штамма *Bacillus safensis* 440-1 проведены на белых беспородных мышках весом 18–20 г (40 животных) на модели локализованной стафилококковой инфекции в кожно-мышечной ране.

Для воспроизведения стафилококковой раневой инфекции использован штамм *Staphylococcus aureus* SA776, относящийся к европейскому эпидемическому клону EMRSA-15 [7] в дозе $1,0 \cdot 10^9$ КОЕ/животное.

Осуществление эксперимента

На боку подопытных животных триммером выстригали шерсть на площади $1,5 \times 1,5$ см. Инсулиновым шприцем животным вводили 0,3 мл приготовленной взвеси внутривенно и 0,3 мл подкожно, мышам опытной группы также одновременно с культурой стафилококка была введена культура *Bacillus safensis* 440-1 в объеме 0,1 мл внутривенно и 0,1 мл подкожно в дозе $1,0 \cdot 10^9$ КОЕ (колониеобразующую единицу)/животное.

Original Articles

В последующем оценивалась динамика течения раневой инфекции путем определения бактериальной обсемененности сформировавшихся ран на 3-й, 5-й и 10-й дни после начала эксперимента. Для выполнения этого этапа исследований тампоном отбирали смывы с раневой поверхности на площади 1 см². Пропитанный содержимым раны тампон помещали в 1 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия и оставляли на 1 час после встряхивания для ресуспендирования бактериальных клеток, затем элюат разводили в 100 и 1000 раз и высевали по 0,1 мл на чашки Петри с желточно-солевым агаром. Чашки с посевами инкубировали 24 часа при 37 °С, после чего подсчитывали выросшие колонии характерной для *Staphylococcus aureus* морфологии. Кроме того, производился посев раневого отделяемого у мышей опытной группы на мясо-пептонный агар для установления факта присутствия *B. safensis* в ранах.

После эвтаназии у животных иссекали кожно-мышечный слой раны и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После рутинной гистологической обработки изготавливали срезы, который окрашивали гематоксилином и эозином. На микрофотографиях оценивали выраженность некротических изменений, наличие абсцессов, фиброза, развития грануляционной ткани, отграничивающей очаг воспаления.

Различия в обсемененности ран мышей опытной и контрольной группы оценивались с использованием U-критерия Манн-Уитни, а различия в представленности гистологических признаков воспаления – точного критерия Фишера. Расчеты производились с использованием он-лайн калькулятора [8].

Результаты

Для оценки вирулентности тестируемого штамма *B. safensis* был проведен предварительный эксперимент, показавший, что случаев гибели как в контрольной, так и в опытной группе животных не наблюдалось, следовательно, это позволило

сделать вывод о его фактической авирулентности и безопасности при попадании микроорганизма в стерильные (в норме) ткани и полости.

Полученные данные хорошо согласуются с результатами аннотирования генома данной бациллы (GenBank Acc. № JAEVNU000000000), которое показало отсутствие существенных детерминант патогенности.

В дальнейшем было показано, что использование изучаемого штамма *B. safensis* снижает обсемененность ран золотистым стафилококком начиная с третьего дня от момента инфицирования, и этот эффект сохранялся до окончания эксперимента (табл. 1).

Следует отметить, что культура *B. safensis* выделялась из раневого отделяемого мышей опытной группы на всем протяжении периода наблюдения за ними, т.е. антагонистическое воздействие этой бактерии по отношению к золотистому стафилококку могло осуществляться в течение по меньшей мере десяти дней от момента инфицирования.

В то же время анализ исходов инфекции и гистологических признаков заживления ран не позволил выявить существенных различий между группами исследуемых животных (табл. 2).

Обсуждение

Полученные данные о существенно более выраженном снижении обсемененности MRSA ран у мышей опытной группы по сравнению с контрольной, свидетельствуют о том, что антагонистическое действие тестируемой культуры может проявляться *in vivo*. Результаты экспериментов, в которых культура *Bacillus safensis* вводилась животным внутривентриально, а также отсутствие признаков тяжелого течения раневой инфекции и гибели животных при введении данной культуры непосредственно в рану, подтверждают безопасность ее использования. Следует отметить, что представители рода *Bacillus* рассматриваются в качестве перспективных пробиотиков со специфическим

Таблица 1. Обсемененность кожно-мышечных ран штаммом *Staphylococcus aureus* SA776 в процессе развития экспериментальной раневой инфекции у мышей

Table 1. Isolation of *Staphylococcus aureus* SA776 strain from musculocutaneous wounds during the experimental wound infection in mice

Сутки эксперимента Experiment day	Средняя обсемененность ран в опытной группе животных, КОЕ на 1 см ² Average contamination of wounds in the experimental group of animals, CFU per 1 cm ²		Средняя обсемененность ран в контрольной группе животных, КОЕ на 1 см ² Average contamination of wounds in the control group of animals, CFU per 1 cm ²		Уровень значимости, p Significance level, p
	среднее, M average, M	ошибка среднего, m error of the mean, m	среднее, M average, M	ошибка среднего, m error of the mean, m	
В начале эксперимента At the beginning of the experiment	4 950 000	1 755 000	4 700 000	2 040 000	p > 0,05
3	3 080 000	1 672 000	5 789 474	2 997 230	p > 0,05
5	330 100	178 930	2 952 632	1 739 058	p < 0,05
10	3726,25	4536,875	2 302 632	1 713 296	p < 0,05

Таблица 2. Исходы инфекций и гистологические характеристики течения инфекции у экспериментальных животных**Table 2. Outcomes of infections and histological characteristics of the course of infection in experimental animals**

Оцениваемый признак Assessed characteristic	Наличие оцениваемого признака в опытной группе Presence of the assessed characteristic in the experimental group*	Наличие оцениваемого признака в контрольной группе Presence of the assessed characteristic in the control group	Уровень значимости, p Significance level, p
Гибель животных Animal death	0/20	1/20	p > 0,05
Некроз дермы и эпителия Necrosis of the dermis and epithelium	0/10	3/10	p > 0,05
Абсцессы в подкожной жировой клетчатке/ Abscesses in subcutaneous fat tissue	1/10	2/10	p > 0,05
Наличие грануляций в дерме и подкожной жировой клетчатке Presence of granulations in the dermis and subcutaneous fat tissue	4/10	1/10	p > ,05
Фиброз дермы Dermal fibrosis	5/10	5/10	p > 0,05

Примечание: *числители дробей в строках таблицы соответствуют количеству животных, у которых наблюдался оцениваемый признак, знаменатели – общему числу животных, у которых проводили оценку наличия признака.

Note: *the numerators in the rows of the table correspond to the number of animals in which the assessed characteristic was observed, the denominators correspond to the total number of animals

антимикробным действием, в частности, указывается на их способность угнетать образование биопленок, формируемых *Staphylococcus aureus* [9,10]. В то же время применение тестируемого штамма *Bacillus safensis* не позволило добиться полного освобождения раневых поверхностей от стафилококка, а также предотвратить развитие признаков раневой инфекции (в частности, у мышей как опытной, так и контрольной группы наблюдалось развитие абсцессов, имелись фиброзные изменения в дерме). По всей видимости, подавление роста золотистого стафилококка в ране тестируемым штаммом осложняется особенностями течения раневой инфекции, которая сопровождается пространственным разделением клеток взаимодействующих микроорганизмов в тканях раны и созданием на отдельных ее участках анаэробных условий, не позволяющих поддерживать размножение облигатно аэробной культуры *Bacillus safensis*. Оценивая перспективы дальнейших исследований, представляется целесообразным продолжить эксперименты по подбору оптимальных режимов и способов использования штамма *Bacillus safensis* 440-1 в качестве антимикробного средства, в частности, следует рассмотреть возможность его применения в виде компонента дезинфицирующих средств. На

эффективность подобного применения пробиотических штаммов бацилл указывалось ранее [11,12]. Представляется, что способность используемого в настоящем исследовании микроорганизма сохраняться в виде спор наряду с его способностью к быстрому росту в различных условиях среды, включая экстремальные, делают его перспективным кандидатом для включения в состав комбинированных дезинфектантов или антисептических средств.

Заключение

Штамм *Bacillus safensis* 440-1 является авирулентным и безопасным при внутрибрюшинном введении лабораторным животным, а также не приводит к развитию осложнений и гибели животных при экспериментальной раневой инфекции. Продемонстрирована способность тестируемого штамма *Bacillus safensis* к подавлению роста метициллин-резистентного штамма *Staphylococcus aureus* на раневых поверхностях. С учетом совокупности фенотипических и генотипических характеристик антарктический штамм *Bacillus safensis* 440-1 является перспективным кандидатом для включения в состав комплексных антибактериальных препаратов.

Литература

1. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., et al; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018. Vol. 18, N3. P. 318–327.
2. Lai CC, Chen SY, Ko WC, et al. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2021. Vol. 57, N4. P. 106324.
3. Jalalifar S., Mirzaei R., Motallebirad T., et al. The Emerging Role of Probiotics and their Derivatives against Biofilm-Producing MRSA: A Scoping Review. *Biomed Res Int.* 2022. N2022. P. 4959487.
4. Асланов Б. И., Гончаров А. Е., Азаров Д. В. и др. Биопроспектинг потенциальных продуцентов новых антимикробных соединений в наземных экосистемах Антарктиды. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2022. Т. 85, №4. С. 20–24.
5. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123). Доступно на: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Ссылка активна на 12 октября 2023.

Original Articles

6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Методические указания. МУК 4.2.2602—10. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков. Доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=muk-4.2.2602_10.doc&goto=/upload/iblock/35b/muk-4.2.2602_10.doc. Ссылка активна на 12 октября 2023.
7. Goncharov AE, Olsson-Liljequist B, Zueva LP, et al. Epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals of Saint-Petersburg. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2010. Vol.5. P. 24–29.
8. Онлайн калькуляторы для расчета статистических критериев. Доступно на: <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Ссылка активна на 12 октября 2023.
9. Algburi A., Al-Hasani HM., Ismael TK., et al. Antimicrobial activity of *Bacillus subtilis* KATMIRA1933 and *Bacillus amyloliquefaciens* B-1895 against *Staphylococcus aureus* biofilms isolated from wound infection // *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2021. Vol. 13, N1. P. 125–134.
10. Ahire J., Kashikar M., Lakshmi S., et al. Identification and characterization of antimicrobial peptide produced by indigenously isolated *Bacillus paralicheniformis* UB-BLI30 strain // *3 Biotech*. 2020. Vol. 10, N3. P. 112–113.
11. Vandini A., Temmerman R., Frabetti A., et al. Hard surface biocontrol in hospitals using microbial-based cleaning products. *PLoS One*. 2014. Vol. 26, N9. P. e108598.
12. Ильякова А. В., Шестопалов Н. В., Федорова Л. С. и др. Возможность использования спорообразующих бактерий рода *Bacillus* в производстве дезинфектантов. *Гигиена и санитария*. 2020. Т. 99, №5. С. 436–442.
13. References
14. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
15. Lai CC, Chen SY, Ko WC., et al. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324
16. Jalalifar S, Mirzaei R, Motallebirad T, et al. The Emerging Role of Probiotics and their Derivatives against Biofilm-Producing MRSA: A Scoping Review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:4959487. doi: 10.1155/2022/4959487
17. Aslanov BI, Goncharov AE, Azarov DV, et al. Bioprospecting of potential producers of new antimicrobial compounds in terrestrial ecosystems of Antarctica. *Preventive and clinical medicine*. 2022; 4(85):20–24 (In Russ). doi: 10.47843/2074-9120_2022_4_20
18. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123). Available at: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Accessed: 12 October 2023.
19. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Methodical instructions. МУК 4.2.2602-10. System of pre-registration preclinical study of drug safety. Selection, testing and storage of production strains used in the production of probiotics. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=muk-4.2.2602_10.doc&goto=/upload/iblock/35b/muk-4.2.2602_10.doc. Accessed: 12 October 2023 (In Russ).
20. Goncharov AE, Olsson-Liljequist B, Zueva LP, et al. Epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals of Saint-Petersburg. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2010;5:24–29.
21. Online calculators for calculating statistical criteria. Available at: <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Accessed: 12 October 2023 (In Russ).
22. Algburi A., Al-Hasani HM., Ismael TK., et al. Antimicrobial activity of *Bacillus subtilis* KATMIRA1933 and *Bacillus amyloliquefaciens* B-1895 against *Staphylococcus aureus* biofilms isolated from wound infection. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2021;13(1):125–134. doi: 10.1007/s12602-020-09673-4
23. Ahire J., Kashikar M., Lakshmi S., et al. Identification and characterization of antimicrobial peptide produced by indigenously isolated *Bacillus paralicheniformis* UB-BLI30 strain. *3 Biotech*. 2020;10(3):112–113. doi: 10.1007/s13205-020-2109-6
24. Vandini A, Temmerman R, Frabetti A, et al. Hard surface biocontrol in hospitals using microbial-based cleaning products. *PLoS One*. 2014;9(9):e108598. doi: 10.1371/journal.pone.0108598
25. Ilyakova A.V., Shestopalov N.V., Fedorova L.S., et al. Possibility of using spore-forming bacteria of the genus *Bacillus* in the production of disinfectants // *Hygiene and sanitation*. 2020; 99(5):436–442 (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-5-436-442>

Об авторах

- **Батырбек Исмаилович Асланов** – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной эпидемиологии и исследования бактериофагов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +7 (812) 543-13-21, Bатырбек.Aslanov@szgmu.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6890-8096>.
- **Виктория Васильевна Колодziejewa** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной эпидемиологии и исследования бактериофагов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. +7 (812) 544-22-94, vika-el@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1537-211X>.
- **Екатерина Андреевна Лебедева** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной эпидемиологии и исследования бактериофагов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +7 (812) 543-13-21; doctorlebedeva@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9547-0192>.
- **Ирина Аюповна Туманян** – младший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68. itumanyan@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>.
- **Юлия Дюсековна Вон** – младший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. takeo_yuki@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5161-5940>.
- **Алексей Сергеевич Мохов** – к. м. н., старший лаборант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории молекулярной эпидемиологии и исследования бактериофагов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-

About the Authors

- **Batyrbek I. Aslanov** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health; Head of the Research Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health. 41, st. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia. +7 (812) 543-13-21, Bатырбек.Aslanov@szgmu.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6890-8096>.
- **Victoria V. Kolodziejewa** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of the North-Western State University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health; Leading researcher at the research laboratory of molecular epidemiology and bacteriophage research, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health. 41, st. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia. +7 (812) 544-22-94, vika-el@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1537-211X>.
- **Ekaterina A. Lebedeva** – Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health; Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health. 41, st. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia. +7 (812) 543-13-21, doctorlebedeva@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9547-0192>.
- **Irina A. Tumanyan** – junior researcher at the Research laboratory of carcinogenesis and aging of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrova» of the Ministry of Health. 68, st. Leningradskaya, pos. Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia. itumanyan@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>.
- **Yulia D. Von** – junior researcher at the Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrova of the Ministry of Health. 68, st. Leningradskaya, pos. Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia. takeo_yuki@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5161-5940>.
- **Aleksey S. Mokhov** – Cand. Sci. (Med.), senior laboratory assistant at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health; Laboratory assistant-researcher at the Research Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, 41, st. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia.; Researcher at the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring of the Research Center «Molecular Basis of Interaction between Microorganisms and Humans» of the National Center for Medical Education «Center for Personalized Medicine» of the Federal State Budgetary Institution «IEM». 12, st. Academician Pavlova,

Петербург, ул. Кирочная, д.41; научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12. +7 (921) 655-84-70, docalexserg@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1519-5299>.

- **Алексей Алексеевич Долгий** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной эпидемиологии и исследования бактериофагов ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. +7 (812) 544-22-94, zoi4@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9404-9539>.
- **Артемий Евгеньевич Гончаров** – д. м. н., доцент, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ Институт экспериментальной медицины; заведующий лабораторией инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; доцент кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. +7 (812) 234-05-42, phage1@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5206-6656>.

Поступила: 18.09.2023. Принята к печати: 18.11.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

St. Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 234-68-68, docalexserg@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1519-5299>.

- **Aleksey A. Dolgij** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of the North-Western State University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health; Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, 41, st. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia. zoy4@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9404-9539>
- **Artemy E. Goncharov** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine; Head of the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, REC «Molecular Basis of Interaction between Microorganisms and Humans», NCMU «Center for Personalized Medicine», Federal State Budgetary Institution «IEM», 12, st. Academician Pavlova, St. Petersburg, 197376, Russia; Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Ministry of Health of Russia, 41, st. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia; Associate Professor of the Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technologies Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya embankment, St. Petersburg, 199034, Russia. +7 (812) 234-05-42, phage1@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5206-6656>.

Received: 18.09.2023. Accepted: 18.11.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-72-80>

Ранжирование территории г. Сочи по риску заражения ГЛПС с использованием метода максимальной энтропии

Е. В. Чехвалова¹, Е. А. Манин^{*2}, А. Н. Куличенко²¹ Сочинский филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», г. Сочи² ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь

Резюме

Актуальность. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) ввиду тяжести течения и высокой летальности представляет серьезную угрозу для здоровья населения г. Сочи и его гостей. Поэтому для осуществления более эффективных и менее экономически затратных противоэпидемических и профилактических мероприятий очень важно постоянно осуществлять мониторинг активности природного очага ГЛПС, а также иметь четкое представление о территориях наибольшего риска заражения. **Цель.** Оценка эпидемиологической значимости г. Сочи, риск заражения ГЛПС с помощью метода максимальной энтропии с применением географической информационной системы. **Материалы и методы.** В работе использованы: данные о положительных эпизоотологических находках (всего 131) в 2016–2021 гг., которые были получены из Сочинского филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», Сочинского отделения ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция» Роспотребнадзора, а также ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора; информация об окружающей среде (банк данных Biolclim и о вегетационном индексе растительности за 9 месяцев (<https://land.copernicus.eu/global/products/NDVI>)). Предварительную подготовку информации осуществляли с помощью программы ArcGIS 10.8. В качестве инструмента для построения обучающей модели использовалась программа MaxEnt версии 3.4.4 (https://biodiversityinformatics.amnh.org/open_source/maxent/). **Результаты и обсуждение.** Практическая реализация поставленных задач заключалась в получении карт эпидемиологической значимости территории по риску заражения ГЛПС путем наложения точек встречаемости вида (переносчика ГЛПС и его резервуара) на карты абиотических факторов среды, оказывающих влияние на его распространение. Основные этапы работы: первый – сбор, обобщение и преобразование биоклиматических и эпизоотолого-эпидемиологических данных; второй – отбор наиболее значимых для построения модели данных; третий – ранжирование территории г. Сочи по риску распространения ГЛПС с использованием ГИС (географическая информационная система); четвертый – проведение анализа полученных результатов. В ходе выполнения работы получена модель, позволяющая разделить исследуемую территорию по степени риска заражения ГЛПС с высокой степенью достоверности и значимой прогностической ценностью. **Выводы.** Использование модели позволяет получить новые, более детальные с пространственной точки зрения данные о границах потенциально опасных в аспекте ГЛПС участков региона. В особенности это касается тех территорий, где ранее не отмечались положительные эпизоотологические находки и случаи заражения ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпидемиологическая значимость территории, г. Сочи, MaxEnt, географические информационные системы

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Чехвалова Е. В., Манин Е. А., Куличенко А. Н. Ранжирование территории г. Сочи по риску заражения ГЛПС с использованием метода максимальной энтропии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(6):72-80. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-72-80>

Ranking of the Territory of Sochi by the Risk of Infection with HFRS Using the Method of Maximum Entropy

EV Chehvalova¹, EA Manin^{*2}, AN Kulichenko²¹ Sochy branch of FBHI «Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnodar Territory», Sochi, Russia² Federal Government Health Institution Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Abstract

Relevance. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), due to the severity of the course and high mortality, poses a serious threat to the health of the population of both the city of Sochi and its guests. Therefore, in order to implement more effective and less

* Для переписки: Манин Евгений Анатольевич, к. м. н., врач-эпидемиолог лаборатории эпидемиологии, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, 355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Советская, 13-15. +7 (918) 871-64-26, relax27@yandex.ru. ©Чехвалова Е. В. и др.

** For correspondence: Manin Evgeny A., Cand. Sci. (Med.), Epidemiologist of the Laboratory of Epidemiology Federal Government Health Institution «Stavropol Plague Control Research Institute» of the Rospotrebnadzor. 13-15, Sovetskaya str., Stavropol, Stavropol territory, 355035, Russia. +7 (918) 871-64-26, relax27@yandex.ru. ©Chehvalova EV, et al.

economically costly anti-epidemic and preventive measures, it is very important to constantly monitor the activity of the natural focus of HFRS, as well as to have a clear idea of the territories most dangerous for the risk of infection with this infection. **Aims.** Assessment of the epidemiological significance of the territory of the city of Sochi for the risk of infection with HFRS based on the maximum entropy method using a geographical information system. **Materials & Methods.** Based on the application of the maximum entropy algorithm implemented in the MaxEnt program, as well as the ArcGIS 10 program. Ranking of the territory of the city of Sochi according to the risk of infection with HFRS was performed. The paper uses: data on positive epizootological findings (a total of 131) for 2016-2021, which were obtained from the Sochi branch of the Federal Medical Institution «Center of Hygiene and Epidemiology in the Krasnodar Territory», the Sochi branch of the Federal Medical Institution «Black Sea Plague Station» of Rospotrebnadzor, as well as the Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor; materials on environmental conditions from the Bioclim data bank, vegetation index for 9 months (<https://land.copernicus.eu/global/products/NDVI>). Preliminary preparation of the information was carried out using the ArcGIS 10 program. As a tool for building a training model, the MaxEnt program version 3.4.4 was used (https://biodiversityinformatics.amnh.org/open_source/maxent/). **Results and discussion.** The practical implementation of the tasks was to obtain maps of the epidemiological significance of the territory for the risk of infection with HFRS by superimposing the points of occurrence of the species (reservoir and carrier of HFRS) on maps of abiotic environmental factors affecting its spread. The implementation of this work consisted of the sequential implementation of four main stages: the first – the collection, generalization and transformation of bioclimatic and epizootic-epidemiological data; the second – the selection of the most significant data for the construction of the model; the third – the ranking of the territory of the city of Sochi on the risk of the spread of HFRS using GIS; the fourth is the analysis of the data obtained. In the course of the work, a model was obtained that allows dividing the study area according to the degree of risk of infection with HFRS with a high degree of reliability and significant prognostic value. **Conclusions.** The use of the model makes it possible to obtain new, more detailed data from a spatial point of view on the boundaries of potentially dangerous sites in the region in terms of GLPS. In particular, this applies to those territories where positive epizootological findings and cases of infection with HFRS have not been previously noted.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, epidemiological significance of the territory, the city of Sochi, MaxEnt, geographical information systems

No conflict of interest to declare.

For citation: Chehvalova EV, Manin EA, Kulichenko AN. Ranking of the territory of Sochi by the risk of infection with HFRS using the method of maximum entropy. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):72-80 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-72-80>

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусный нетрансмиссивный зооноз, широко распространенный в Евразии, занимающий одно из ведущих мест среди всех природно-очаговых инфекций (ПОИ) в России [1].

Клинически диагностируемые формы ГЛПС у людей регистрируются только в странах Евразии и вызываются вирусами, относящимися к роду Orthohantavirus (семейство Hantaviridae, отряд Bunyavirales). К ним относятся вирусы Хантаан, Амур, Сеул, циркулирующие на территории Азии, включая дальневосточные регионы России, а также вирус Пуумала, регистрируемый на Европейской территории, и 4 геноварианта вируса Добrava/Белград, из которых вирусы Сочи и Куркино регистрируют в России, вирусы Саарема, Куркино, Добrava – в европейских странах [2]. Все они генетически значительно отличаются друг от друга, поддерживая свое существование в природе посредством шести разных видов мышевидных грызунов, являющихся источниками заражения людей [3].

Территория г. Сочи имеет протяженность вдоль черноморского побережья около 99 км и включает в свой состав 4 района: Лазаревский, Центральный, Хостинский, Адлерский. Комфортные природно-климатические условия и ландшафтно-географические особенности, а также развитая

структура рекреационно-спортивных комплексов, способствуют притоку в данный регион большого количества временного контингента, включающего не только жителей России, но и гостей из других стран мира. При этом возникают условия для более тесного контакта населения с переносчиками возбудителей инфекций, что способствует активизации механизмов передачи патогенов и сказывается на эпидемиологической ситуации [4].

Впервые в г. Сочи этиологическое подтверждение случая заболевания ГЛПС получено в 2000 г. С 2001 г. началось углубленное изучение инфекции. В результате молекулярно-генетических исследований была установлена циркуляция нового для России патогенного для человека хантавируса Добrava/Белград, который обуславливает тяжелое клиническое течение болезни. Установлена эпидемиологическая значимость кавказской лесной мыши как основного природного хозяина этого вируса и источника заражения людей [5,6].

За последние пять лет, с 2017 г. по 2021 г., в г. Сочи зарегистрировано 16 случаев (2017 г. – 4 случая, 2018 г. – 7, 2019 г. – 5, 2020 г. – 0, 2021 – 0). В результате анализа было установлено, что все больные – жители г. Сочи, которые связывали инфицирование с работой или отдыхом в местных природных биотопах или с наличием мышевидных грызунов по месту проживания.

Original Articles

Активность природного очага ГЛПС в регионе подтверждается ежегодными эпизоотологическими находками. С 2017 г. по 2021 г. мониторинг хантавирусов проводился в Адлерском, Лазаревском, Центральном и Хостинском районах г. Сочи. Исследование материала проводили методами ПЦР, РНИФ, ИФА. Положительные пробы были обнаружены на всех обследованных территориях, однако максимальное их количество регистрировалось в Адлерском районе. Всего с 2017 г. по 2021 г. выявлено 116 положительных проб (2017 г. – 34, 2018 г. – 71, 2019 г. – 8, 2020 г. – 2, 2021 г. – 1 положительная проба).

Учитывая факт, что ни специфического лечения, ни вакцины на сегодняшний день нет, а территория природного очага расположена в одной из самых посещаемых рекреационных зон России, ГЛПС ввиду тяжести течения представляет серьезную угрозу здоровью населения как самого региона, так и его гостей. Поэтому для осуществления более эффективных и экономически незатратных противоэпидемических и профилактических мероприятий очень важно постоянно осуществлять мониторинг активности природного очага ГЛПС, а также иметь четкое представление о территориях, наиболее опасных по риску заражения данной инфекцией.

В качестве инструмента, позволяющего ранжировать территорию г. Сочи по риску возникновения ГЛПС, использован метод максимальной энтропии, реализованный в программе MaxEnt. Предложенная методика дает возможность проводить обработку зоолого-паразитологических данных (положительные находки по ГЛПС) в совокупности с биоклиматическими данными обследуемой территории, результатом которой является модель возможного распространения носителей и переносчиков ГЛПС, которая ложится в основу ранжирования территории по степени эпидемического риска.

Цель исследования – оценка эпидемиологической значимости территории г. Сочи по риску заражения ГЛПС с помощью метода максимальной энтропии с применением географической информационной системы.

Материалы и методы

В качестве обучающей выборки использованы данные положительных эпизоотологических находок (всего 131) за 2016–2020 гг., которые были получены из Сочинского филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», Сочинского отделения ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция» Роспотребнадзора, а также ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. Вся собранная информация обобщена в электронной базе данных «Эпизоотология ГЛПС в г. Сочи» в программе Microsoft Excel 2019 с привязкой к местности с использованием интернет-ресурса Google Maps (<https://www.google.ru/maps>).

Данные, характеризующие окружающую среду, были взяты из банка данных Bioclim (<http://www.worldclim.org/bioclim>). Для учета состояния растительности были использованы спутниковые данные по значению вегетационного индекса растительности (NDVI – нормализованный вегетационный) за 9 месяцев (<https://land.copernicus.eu/global/products/NDVI>) [7].

Предварительную подготовку данных – обрезку по границе территории, приведение всех растров к единому размеру (1 км²), конвертирование в формат ASC осуществляли с помощью программы ArcGIS 10.8.

В качестве инструмента построения обучающей модели использовалась программа MaxEnt версии 3.4.4 (https://biodiversityinformatics.amnh.org/open_source/maxent/), основанная на применении алгоритма максимальной энтропии для оценки вероятностного распределения видов [8,9]. Это математический подход машинного обучения, который основывается на наборах данных только о присутствии вида для моделирования его потенциального распространения [10,11].

Оценку полученной модели осуществляли с помощью тестирующей выборки, путем случайного разделения положительных находок, из которых 75% (98 точек) были выбраны для построения модели, а оставшиеся 25% (33 точки) – отложены для проверки.

С целью получения более точного результата в ходе эксперимента было получено 10 реплицированных моделей, медиана которых легла в основу окончательной карты потенциального риска заражения ГЛПС в г. Сочи.

Для оценки прогностических возможностей полученной модели использовали Receiver Operating Curve (ROC) – анализ, который позволяет оценить качество бинарной классификации и отражает соотношение между долей объектов от общего количества носителей признака (все положительные объекты, влияющие на прогноз) и долей объектов, не несущих признака (предположительные ошибки, которые не влияют на прогноз). Для количественной оценки ROC используется критерий AUC – это оценка способности модели указывать присутствие вида в той точке растра, где он с высокой долей вероятности должен находиться.

Интерпретация AUC для полученных моделей осуществлялась в соответствии с подходом, предложенным M.V. Araújo (2005): свыше 0,9 – отличная (т.е., обладающая высокой прогностической способностью); равная или менее 0,9, но более 0,8 – хорошая; равная или менее 0,8, но более 0,7 – приемлемая; равная или менее 0,7, но более 0,6 – плохая и, наконец; равная или менее 0,6, но более 0,5 – недействительная.

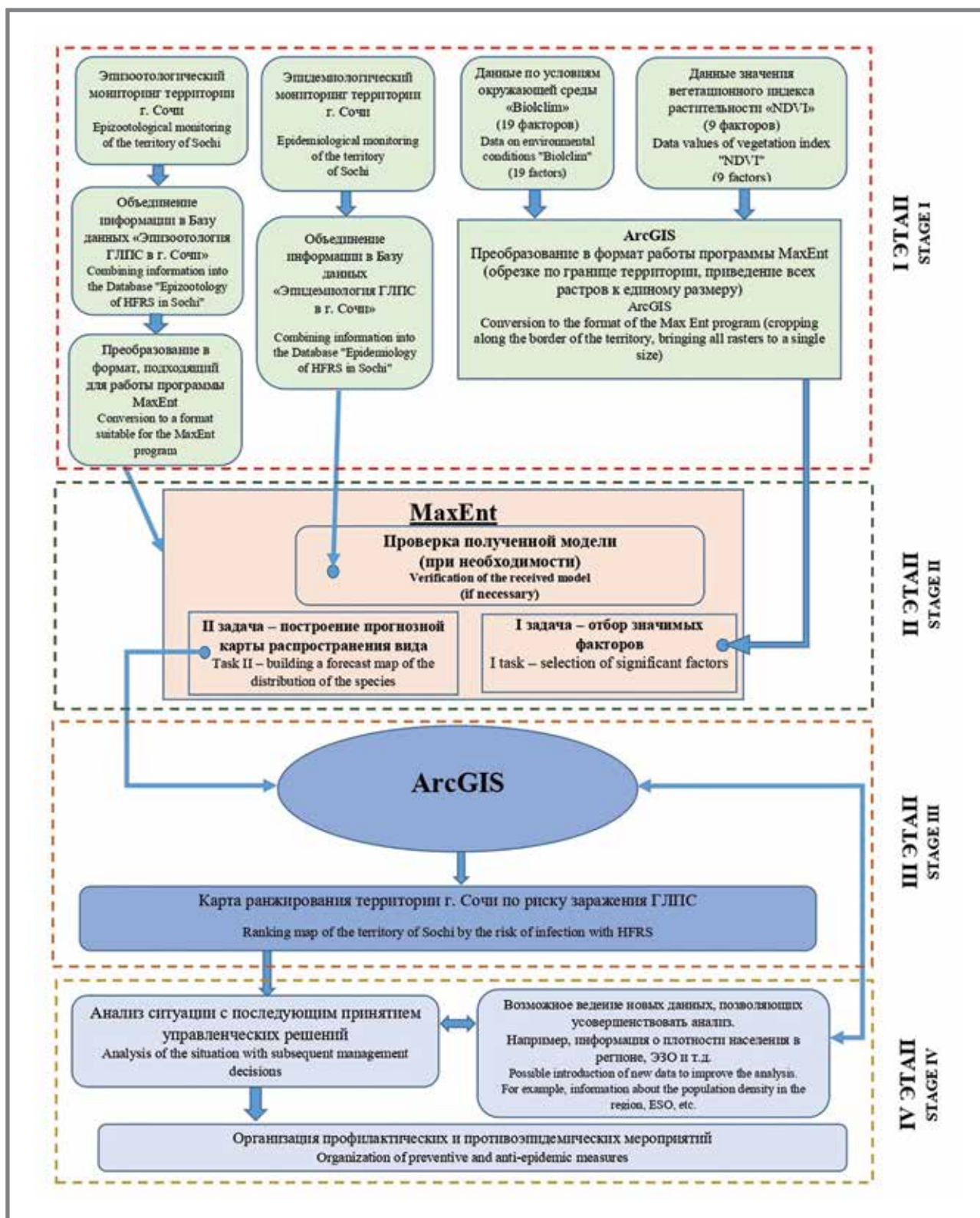
Карта ранжирования территории г. Сочи по риску заражения ГЛПС была создана путем проецирования полученной с помощью MaxEnt модели на карту г. Сочи в программе ArcGIS 10.8.

Результаты и обсуждение

Чтобы оценить территории г. Сочи по риску заражения ГЛПС, следует понять, какие критерии необходимо использовать для получения качественной модели, потребуется определение «природный очаг» рассмотреть с точки зрения экологической ниши. В формулировке Э. Хатчинсона

«экологическая ниша» – это область комбинаций таких значений факторов среды, в пределах которой данный вид может существовать неограниченно долго [12,13]. Если же экологическую нишу рассматривать в картографическом представлении, то это фрагмент земной поверхности, пригодный для существования вида с учетом влияния всех

Рисунок 1. Алгоритм оценки эпидемиологической значимости территории г. Сочи по риску заболевания ГЛПС
Figure 1. Algorithm for assessing the epidemiological significance of the territory of Sochi for the risk of HFRS disease



Original Articles

лимитирующих на его распространение факторов среды. Исходя из этого, практическая реализация поставленных задач заключается в возможности получения карт эпидемиологической значимости территории по риску заражения ГЛПС за счет наложения точек встречаемости вида (резервуара и переносчика ГЛПС) на карты абиотических факторов среды, оказывающих влияние на его распространение [14]. Выполнение настоящей работы складывалось из последовательного выполнения четырех основных этапов, объединенных в алгоритм, представленный на рисунке 1.

Первый этап заключался в сборе, обобщении и преобразовании биоклиматических данных,

а также данных, полученных при эпизоотолого-эпидемиологическом мониторинге территории г. Сочи.

Второй этап – создание модели распространения ГЛПС в г. Сочи. Его реализация осуществлялась с использованием метода максимальной энтропии MaxEnt путем последовательного решения двух основных задач

Отбор наиболее значимых для построения модели данных. Изначально в работе был использован весь набор переменных из перечня BioClim (19 позиций) и NDVI (9). В процессе первичного моделирования программа MaxEnt автоматически выделила условную «важность» каждой переменной для итоговой модели, обозначив ее

Таблица 1. Доля вклада биоклиматических данных в построение модели
Table 1. The share of the contribution of bioclimatic data to the construction of the model

Переменная Variable	Наименование переменной Variable name	Процентный вклад Interest contribution
bio_09	Средняя температура наиболее сухого квартала Average temperature of the driest quarter	23.3
bio_01	Среднегодовая температура Average annual temperature	14.7
bio_18	Осадки самого теплого квартала Precipitation of the warmest quarter	9.4
bio_12	Среднегодовые осадки Average annual precipitation	9.2
ndvi_05	Уровень вегетационной активности мая The level of vegetation activity in May	9
ndvi_10	Уровень вегетационной активности октября The level of vegetation activity in October	7.8
bio_19	Осадки самого холодного квартала Precipitation of the coldest quarter	4.8
bio_03	Изотермальность Isothermality	4.8
bio_07	Среднегодовая амплитуда колебания температуры Average annual amplitude of temperature fluctuations	3.5
ndvi_06	Уровень вегетационной активности июня The level of vegetation activity in June	3.1
bio_06	Минимальная температура наиболее холодного месяца Minimum temperature of the coldest month	2.5
bio_11	Средняя температура самого холодного квартала Average temperature of the coldest quarter	2.4
ndvi_08	Уровень вегетационной активности августа The level of vegetation activity in August	2.3
ndvi_09	Уровень вегетационной активности сентября The level of vegetation activity in September	1.1
bio_02	Среднемесячная суточная амплитуда температуры Average monthly daily temperature amplitude	0.9
bio_08	Средняя температура наиболее влажного квартала Average temperature of the wettest quarter	0.8
bio_10	Средняя температура наиболее теплого квартала Average temperature of the warmest quarter	0.4
bio_16	Осадки самого влажного квартала Precipitation of the wettest quarter	0.1

в процентном соотношении. Переменные, доля вклада которых составляла менее 1%, были исключены из дальнейшего анализа. Факторы окружающей среды и их относительная важность для возникновения ГЛПС представлены в таблице 1, из них первые восемь факторов обеспечили 83% совокупного вклада в модель, что указывает на их ключевую роль. К ним относятся: среднегодовая температура, средняя температура наиболее сухого квартала, осадки самого теплого и самого холодного кварталов, вегетационная активность и изотермальность.

Таким образом, определяющими являются факторы, которые непосредственно влияют на процесс формирования кормовой базы мышевидных грызунов – переносчиков возбудителя ГЛПС [15].

В ходе решения второй задачи была получена модель (рис. 2), характеризующаяся как «отличная» – обладающая высокой прогностической ценностью, о чем свидетельствует характеристика площади под кривой AUC, равная 0,919, а также результаты тестирующей выборки (AUC = 0,920) (рис. 3).

Третий этап заключался в ранжировании территории г. Сочи по риску распространения ГЛПС с использованием ГИС (географическая информационная система). На этом этапе полученная ранее модель была интегрирована в программу ArcGIS 10.8, все полученные в результате значения решетки были разбиты на классы. В связи с тем, что анализ полученных ячеек раstra показал неравномерность их распределения, выбор границ классов проводился с использованием метода «Классификации естественных границ (по

Дженксу)», при котором объекты делятся на категории, границы которых устанавливаются там, где встречаются относительно большие различия между значениями данных (для любых, подходящих под это определение). Другими словами, метод стремится уменьшить дисперсию внутри классов и максимизировать дисперсию между классами [16]. В результате были определены следующие границы классов для перехода от количественных к качественным показателям: 0–0,09 – зона очень низкого риска, 0,1–0,25 – зона низкого риска, 0,26–0,46 – зона среднего риска, 0,47–0,70 – зона высокого риска, 0,71–1 – зона очень высокого риска (рис. 4).

На четвертом этапе был проведен анализ полученных данных для последующей выработки тактики проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В ходе анализа установлено, что территория г. Сочи не однородна по риску заболевания ГЛПС. Наблюдаются участки очень высокого риска: северо-западная часть побережья, прибрежная часть Центрального и Адлерского района, а также поселка Красная поляна. К зонам высокого и среднего риска относится практически вся прибрежная зона Лазаревского района и большая часть Адлерского района. В ходе наложения карт плотности населения, а также информации о нахождении эпидемиологически значимых объектов (ЭЗО) было установлено, что зоны среднего, высокого и очень высокого рисков приходятся на территории, где сосредоточены места отдыха с высокой плотностью населения. Следовательно, проведение профилактических и противоэпидемических

Рисунок 2. Модель потенциального распространения ГЛПС в г. Сочи
Figure 2. Model of the potential spread of HFRS in Sochi

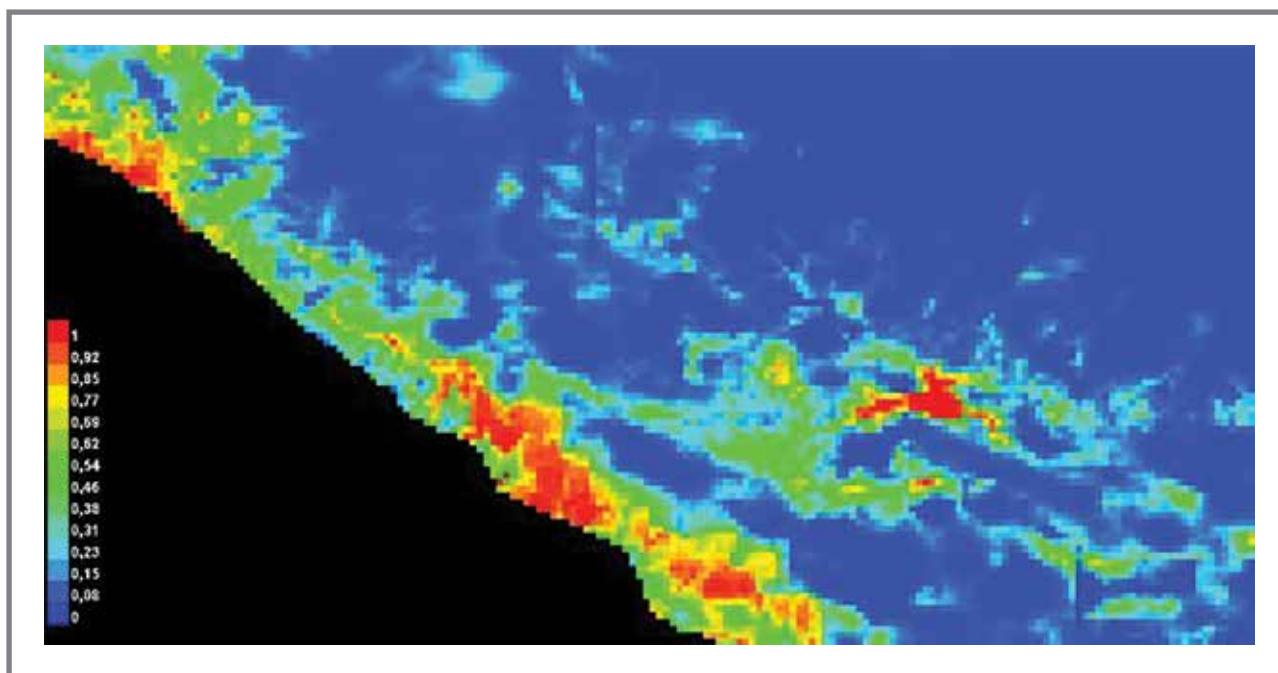


Рисунок 3. Результаты ROC анализа для тренировочных и тестовых данных
Figure 3. ROC analysis results for training and test data

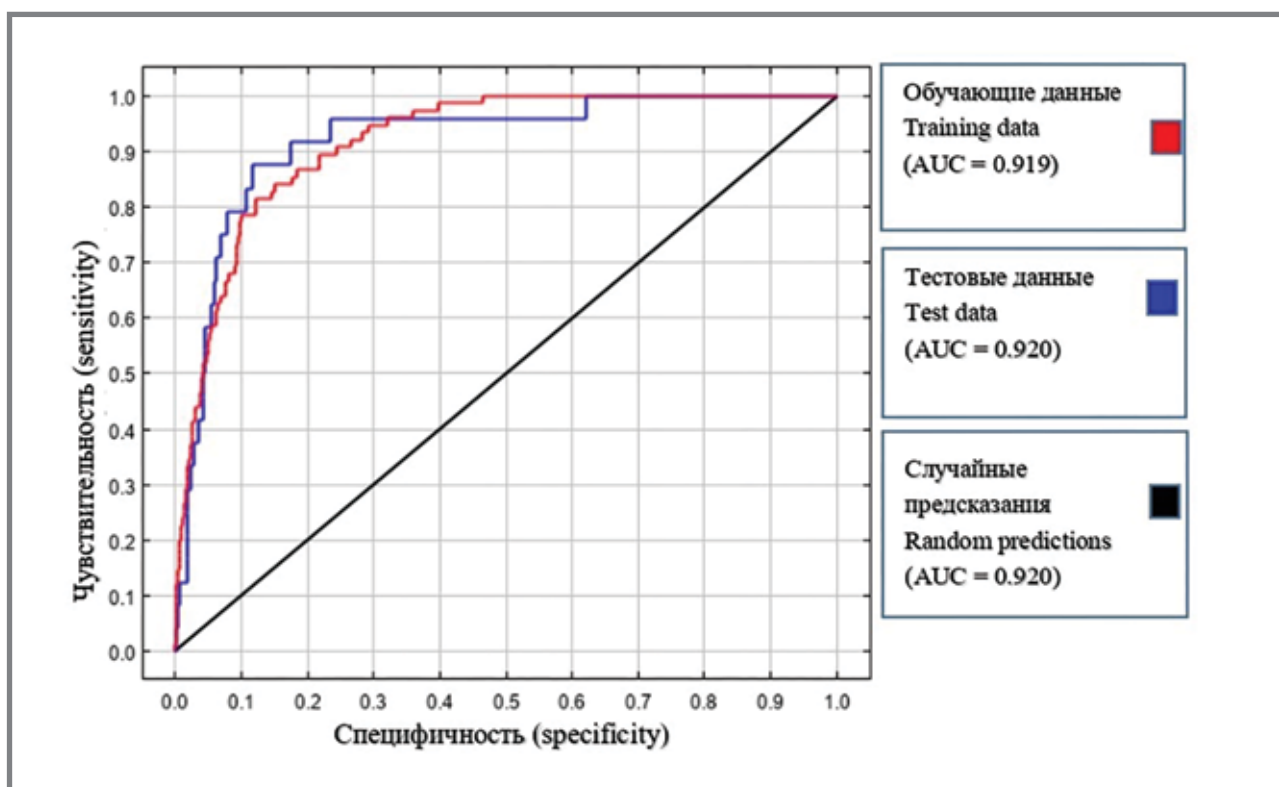
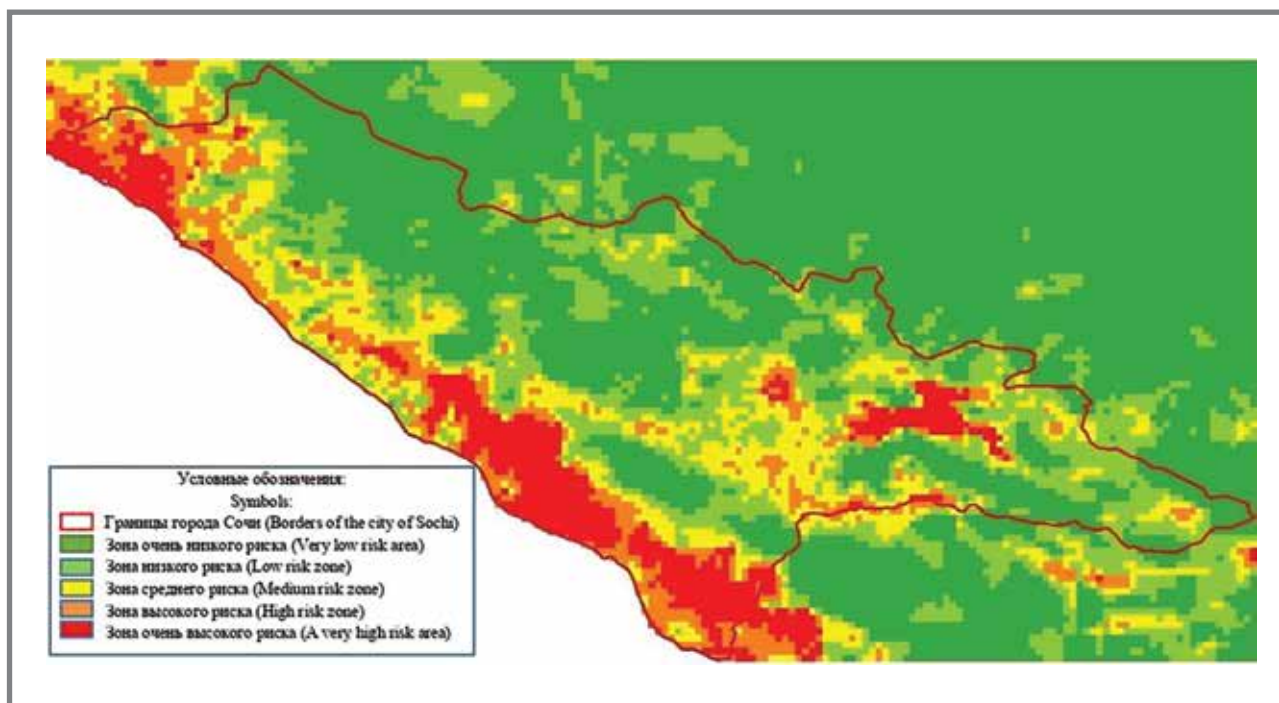


Рисунок 4. Карта потенциального распространения ГЛПС в г. Сочи
Figure 4. Map of the potential spread of HFRS in Sochi



мероприятий на этих участках требует особого внимания со стороны эпидемиологов и должны осуществляться с учетом степени риска.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия на территориях с очень низким и низким риском:

- благоустройство, ликвидация самопроизвольных свалок;
- организация просветительской работы населения в средствах массовой информации о мерах профилактики ГЛПС, о проявлениях и последствиях ГЛПС, условиях заражения

и обеспечения индивидуальными средствами защиты.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия на территориях со средним риском, дополнительно к вышеуказанному:

- профилактические дератизационные мероприятия против мышевидных грызунов на расчищенных территориях осенью и весной;
- проведение работ по обеспечению грызунонепроницаемости общественных и жилых зданий и проведение в них дератизационных мероприятий.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия на территориях с высоким и очень высоким риском, дополнительно к вышеуказанному:

- организация и проведение периодических дератизационных мероприятий против мышевидных грызунов на территории населенных пунктов, лесопарков, кладбищ, оздоровительных учреждений, особенно мест массового отдыха и пребывания населения;
- проведение сплошной домовой дератизации в прилегающих к природным очагам ГЛПС постройках (ЛПО, санатории, базы отдыха и т.д.) в осенний период, особенно при неустойчивой погоде с оттепелями и морозами;
- усиленный контроль проводимых мероприятий.

При планировании эпизоотологического мониторинга следует обратить внимание на зоны низкого риска, локализованные на всей территории низкогогорья. Возможно, что на этих территориях в настоящее время уже имеют место положительные эпизоотологические находки по ГЛПС, но данная информация отсутствует ввиду недостаточного обследования.

Также внимания требуют участки, определенные как зоны высокого или очень высокого риска, локализованные на административной границе г. Сочи. В данном случае мы наблюдаем высокий

риск заражения ГЛПС на территориях Туапсинского района, Республики Абхазия, также являющихся рекреационными зонами и принимающих у себя большое количество гостей из разных регионов страны.

Заключение

Созданная модель позволяет разделить исследуемую территорию по степени риска заражения ГЛПС с высокой (AUC = 0,919) степенью достоверности и значимой прогностической ценностью (AUC = 0,920). Использование модели позволяет получить новые, более детальные с пространственной точки зрения данные о границах потенциально опасных по ГЛПС участков региона. В особенности это касается тех территорий, где ранее не отмечались положительные эпизоотологические находки и случаи заражения ГЛПС.

Полученная в результате моделирования карта риска заражения ГЛПС на территории г. Сочи коррелирует с данными эпизоотологического мониторинга. Участки высокого и очень высокого риска располагаются в районах, где фиксируется самое большое число положительных эпизоотологических находок, а также случаев заражения ГЛПС людей. При этом полученная карта позволяет более детально обозначить границы потенциально опасных территорий, не привязываясь к административному делению, что невозможно сделать при использовании данных исключительно на уровне административных районов.

В перспективе данная методика может быть использована для прогнозирования изменения границ других природно-очаговых инфекций, совершенствования тактики эпизоотологического мониторинга и подходов к осуществлению профилактических и противоэпидемических мер, что неизбежно приведет к снижению финансовых и других затрат.

Литература

1. Дзагурова Т. К., Ишмухаметов А. А., Бахтина В. А. и др. Анализ групповой вспышки геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной вирусом Сочи. *Вопросы вирусологии*. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-grupповой-vspyshki-gemorragicheskoy-lihoradki-s-pochechnym-sindromom-vyzvannoy-virusom-sochi> (дата обращения: 28.12.2021). DOI:10.18821/0507-4088-2019-64-1-36-41.
2. Ткаченко Е. А., Дзагурова Т. К., Бернштейн А. Д. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15(3): 23–34. doi:10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34.
3. Морозов В. Г., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К. и др. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. МС. 2017. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-osobennosti-gemorragicheskoy-lihoradki-s-pochechnym-sindromom-v-rossii> (дата обращения: 28.12.2021). doi:10.21518/2079-701X-2017-5-156-161.
4. Кузькин Б. П., Ежлова Е. Б., Куличенко А. Н. и др. Актуальные вопросы обеспечения эпизоотологической безопасности по природно-очаговым инфекциям в период проведения XXII Олимпийских и XI Паралимпийских зимних игр в Сочи. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 1:54–57. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-54-57
5. Василенко Н. Ф., Малецкая О. В., Манин Е. А. и др. Эпизоотологический мониторинг природно-очаговых инфекций на юге России в 2015 г. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 1:29–35. doi:10.36233/0372-9311-2017-1-29-35.
6. Чехвалова Е. В., Манин Е. А., Куличенко А. Н. и др. Современная эпизоотолого-эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекциям в городе-курорте Сочи. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-epizootologo-epidemiologicheskaya-obstanovka-po-prirodno-ochagovym-infekciyam-v-gorode-kurorte-sochi> (дата обращения: 28.12.2021). doi: 10.21055/0370-1069-2019-3-111-117.
7. Crippen R. E. Calculating the Vegetation Index Faster. *Remote Sensing of Environment*. 1990, 34:71–73.
8. Phillips SJ, Dudi'k M, Schapire RE. A maximum entropy approach to species distribution modeling. *Proceedings of the Twenty-first International Conference on Machine Learning*. ACM; 2004, p. 83. doi:10.1145/1015330.1015412
9. Phillips SJ, Anderson RP, Schapire RE. Maximum entropy modeling of species geographic distributions. *Ecol Model* 2006; 190:231–59. doi:10.1016/j.ecolmodel.2005.03.026.
10. Elith J, Graham CH, Anderson RP, et al. Novel methods improve prediction of species' distributions from occurrence data. *Ecography* 2006; 29:129–51. doi:10.1111/j.2006.0906-7590.04596.x
11. Elith J, Phillips SJ, Hastie T, et al. A statistical explanation of MaxEnt for ecologists. *Diversity and Distributions* 2011; 17:43–57. doi:10.1111/j.1472-4642.2010.00725.x.
12. Hutchinson G. E. *Hutchinson G. Population studies: Animal ecology and demography*. Bull Math Biol. 1991; 53(1-2):193–213. doi:10.1007/bf02464429
13. Гиларов А. М. Популяционная экология: Учебное пособие М.: Изд-во МГУ, 1990 – 191 с.

Original Articles

14. Афонин А. Н., Кулакова Ю. Ю., Федорова Ю. А. Технологии моделирования экологических ниш как инструмент анализа фитосанитарного риска. *Вестник защиты растений*. 2021. 104(1). С. 40–52. doi:10.31993/2308-6459-2021-104-1-14422
15. Солнцев Л. А., Дубянский В. М. Опыт использования метода максимальной энтропии (MaxEnt) для зонирования территории по риску заражения ГЛПС на примере Нижегородской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2017. №5. URL: <https://microbiol.elpub.ru/jour/article/view/198> (дата обращения: 28.12.2021). doi:10.36233/0372-9311-2017-5-39-45.
16. Оптимизация естественных перерывов Дженкса. Доступно на: https://ru.abcdef.wiki/wiki/Jenks_natural_breaks_optimization (дата обращения: 28.12.2021).

References

1. Dzagurova T, Ishmukhametov A, Bakhtina V, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome group outbreak caused by Sochi virus. *Problems of Virology, Russian journal*. 2019;64(1):36–41. doi:10.18821/0507-4088-2019-64-1-36-41
2. Tkachenko E, Dzagurova J, Bernshtein A, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (History, problems and Research Perspectives). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3):23–34. doi:10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34
3. Morozov V, Ishmukhametov A, Dzagurova T, Tkachenko E. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Medical Council*. 2017;(5):156–161. doi:10.21518/2079-701x-2017-5-156-161
4. Kuzkin B.P., Yezhlova E.B., Kulichenko A.N., et al. Topical issues of ensuring epidemiological safety for natural focal infections during the XXII Olympic and XI Paralympic Winter Games in Sochi. *Problems of particularly dangerous infections*. 2015; 1:54–57. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-54-57
5. Vasilenko N, Vasilenko N, Maletskaya O, Manin E, et al. Epizootologic monitoring of natural-focal infections in the south of russia in 2015. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2017;(1):29–35. doi:10.36233/0372-9311-2017-1-29-35
6. Chekhalova E, Manin E, Kulichenko A, Orobey V, Shvets O. Modern Epizootiological-Epidemiological Situation on Natural-Focal Infections in the Resort City of Sochi. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(3):111–117. doi:10.21055/0370-1069-2019-3-111-117
7. Crippen R. E. Calculating the Vegetation Index Faster. *Remote Sensing of Environment*. 1990, 34:71–73/
8. Phillips S, Dudik M, Schapire R. A maximum entropy approach to species distribution modeling. *Twenty-first international conference on Machine learning - ICML '04*. 2004.
9. Phillips S, Anderson R, Schapire R. Maximum entropy modeling of species geographic distributions. *Ecol Modell*. 2006;190(3–4):231–259. doi:10.1016/j.ecolmodel.2005.03.026
10. Elith J, H. Graham C, P. Anderson R et al. Novel methods improve prediction of species' distributions from occurrence data. *Ecography*. 2006;29(2):129–151. doi:10.1111/j.2006.0906-7590.04596.x
11. Elith J, Phillips S, Hastie T, et al. A statistical explanation of MaxEnt for ecologists. *Diversity and Distributions*. 2010;17(1):43–57. doi:10.1111/j.1472-4642.2010.00725.x
12. Hutchinson G. Population studies: Animal ecology and demography. *Bull Math Biol*. 1991;53(1–2):193–213. doi:10.1007/bf02464429
13. Gilyarov A. Population ecology: Textbook. M.: Publishing House of Moscow State University, 1990:191 p.
14. Aфонин А, Кулакова Y, Федорова Y. Environmental niche modelling as tool for pest risk assessment. *Plant protection news*. 2021; 104(1):40–52. doi:10.31993/2308-6459-2021-104-1-14422
15. Solntsev L, Dубянский V. Experience of using maximal entropy method (Maxent) for zoning of the territory by hers risk using Nizhny Novgorod region as an example. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2017;(5):39–45. doi:10.36233/0372-9311-2017-5-39-45
16. Optimization of natural Jenks breaks. Available at: https://ru.abcdef.wiki/wiki/Jenks_natural_breaks_optimization (accessed: 12/28/2021).

Об авторах

- **Елена Викторовна Чехвалова** – заместитель главного врача, Сочинский филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае». +7 (8622) 92-73-10.
- **Евгений Анатольевич Манин** – врач-эпидемиолог лаборатории эпидемиологии, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (918) 871-64-26, relax27@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>.
- **Александр Николаевич Куличенко** – директор института, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. 8 (8652) 26-03-12, stavnipchi@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>.

Поступила: 30.08.2022. Принята к печати: 29.01.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena V. Chekhalova** – Deputy Chief Physician, Sochy branch of FBHI «Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnodar Territory». +7 (8622) 92-73-10.
- **Evgeny A. Manin** – epidemiologist of the Epidemiology Laboratory, Federal Government Health Institution Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor. +7 (918) 871-64-26, relax27@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>.
- **Alexander N. Kulichenko** – Director of the Institute, Federal Government Health Institution Stavropol Plague Control Research Institute of the Rospotrebnadzor. 8 (8652) 26-03-12, stavnipchi@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>.

Received: 30.08.2022. Accepted: 29.01.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-81-89>

Заболееваемость COVID-19 среди привитых вакцинами Гам-КОВИД-Вак и КовиВак (результаты телефонного опроса в эпидемический сезон 2021–2022 гг. в Санкт-Петербурге)

М. К. Ерофеева*¹, О. В. Гашинская¹, Ж. В. Бузицкая¹, Т. Г. Зубкова¹,
Е. В. Шахланская¹, М. А. Стукова¹, Д. А. Лиознов^{1,2}

¹ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Появление нового варианта коронавируса SARS-CoV-2 в начале 2020 г. коренным образом изменило сезонную структуру гриппа и других ОРВИ в мире. Наряду со снижением частоты РСВ-инфекции, за период пандемии COVID-19 на 99% снизилось число диагностированных случаев гриппа. Известно, что вакцины – лучший из имеющихся в нашем распоряжении инструментов для профилактики инфекционных заболеваний и снижения риска возникновения серьезных осложнений и летальных исходов. Российская Федерация имеет колоссальный опыт в разработке вакцин против вирусных и бактериальных инфекций, постоянно совершенствует технологию их производства, вводя в гражданский оборот новые вакцинные препараты. В кратчайшие сроки были разработаны отечественные вакцины против новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. **Цель.** Оценка профилактической эффективности отечественных вакцин Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) и КовиВак в эпидемический сезон 2021-2022 гг. в периоды циркуляции вируса SARS-CoV-2 «Дельта» и «Омикрон» в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** Вакцинация и наблюдение за привитыми были начаты в феврале 2021 года, с момента поступления вакцин Гам-КОВИД-Вак Спутник V) и КовиВак в специализированную клинику НИИ гриппа. В наблюдение за привитыми в течение года после вакцинации были включены 346 человек, мужчин и женщин в возрасте от 19 до 85 лет, которые были интервьюированы в ходе двух телефонных опросов. **Результаты и обсуждение.** При проведении телефонных опросов среди лиц, привитых вакцинами Гам-КОВИД-Вак Спутник V и КовиВак, установлено, что в период циркуляции штамма «Дельта» – вторая половина 2021 г. – среди привитых вакциной КовиВак, заболели COVID-19 16,3% человек, среди привитых вакциной Спутник V – 15,8%, различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$). COVID-19 в обеих группах вакцин протекало преимущественно в легкой форме, в группе привитых КовиВак заболело 61,95% наблюдаемых и несколько больше, в 1,4 раза, в группе привитых Спутник V – 84,4%. При этом заболеваний средней формы тяжести и тяжелой формы было несколько больше в абсолютном значении среди привитых вакциной «КовиВак». Среди симптомов в обеих группах заболевших преобладали кашель, поражение легких от 30% до 80%, потеря обоняния и вкуса. В период второго опроса (январь – апрель 2022 г.), в период активной циркуляции штамма «Омикрон», число заболевших среди привитых КовиВак и Спутник V было соответственно 37,5% и 43,8%, различие статистически незначимо ($p > 0,05$). В этот период болезнь в группах, привитых вакцинами КовиВак и Спутник V, протекала преимущественно в легкой форме – в 84,4% и 90,5% соответственно, различия статистически незначимы. Также не было значимых различий при средней тяжести течения. Среди наблюдаемых в группе КовиВак в этот период отмечено большее число заболеваний, в абсолютном значении, протекающих в тяжелой форме и требующих госпитализации. Клинически при заболеваниях, вызванных штаммом «Омикрон», преобладали симптомы, характерные для гриппа и простуды, – головная и мышечная боль, жар, озноб, боль в груди, заложенность носа, сильная утомляемость, усталость, слабость. **Выводы.** В период активной циркуляции штамма «Дельта» осенью 2021 г. привитые вакцинами против коронавируса SARS-CoV-2 болели реже в 2,3–2,8 раза, чем в период циркуляции штамма «Омикрон» BA.1 и BA.2 в январе – апреле 2022 г. – 16,3% и 15,8% и 37,5% и 43,8% соответственно. В периоды циркуляции штаммов «Дельта» и «Омикрон» среди привитых обеими вакцинами преобладали легкие формы заболевания COVID-19. Отмечены отличия в проявлении клинических симптомов заболевания в периоды циркуляции разных штаммов. Показано, что вакцины против коронавирусной инфекции Гам-КОВИД-Вак Спутник V) и КовиВак не защищают на 100% от возникновения заболевания, но защищают от тяжелого течения болезни и летальных исходов.

Ключевые слова: COVID-19, вакцины Гам-КОВИД-Вак Спутник V) и КовиВак, заболеваемость, профилактика, эффективность, штаммы «Дельта» и «Омикрон»

Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Ерофеева Мариана Константиновна, д. м. н., руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (812) 499-15-37, mariana.erofeeva@influenza.spb.ru. ©Ерофеева М. К. и др.

Для цитирования: Ерофеева М. К., Гашинская О. В., Бузицкая Ж. В. и др. Заболеваемость COVID-19 среди привитых вакцинами Гам-КОВИД-Вак и КовиВак (результаты телефонного опроса в эпидемический сезон 2021–2022 гг. в Санкт-Петербурге). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):81-89. <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-81-89>

**Incidence of COVID-19 among Vaccinated with Sputnik V and CoviVac Vaccines
(Results of the Telephone Survey for the Epidemic Season 2021–2022 in St. Petersburg)**

MK Erofeeva^{*1}, OV Gashinskaya¹, ZhV Buzitskaya¹, TG Zubkova¹, EV Shakhlyanskaya¹, MA Stukova¹, DA Lioznov^{1,2}

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

²St. Petersburg Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. The emergence of a new SARS-CoV-2 coronavirus in early 2020 radically changed the seasonal pattern of influenza and other acute respiratory infections worldwide. Along with a decrease in the frequency of RSV infection, the number of diagnosed cases of influenza virus infection decreased by 99% during the COVID-19 pandemic. Vaccines are known to be the best tool at our disposal for preventing infectious diseases and reducing the risk of serious complications and deaths. The Russian Federation has great experience in developing vaccines against viral and bacterial infections and is constantly improving the technology of their production putting new vaccine preparations into circulation. Domestic vaccines against a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus were developed in the shortest possible time. This work evaluated the efficacy of Gam-Covid-Vac (Sputnik V) and CoviVac vaccines during periods of circulation of different variants of SARS-CoV-2 «Delta» and «Omicron» in St. Petersburg.

Aims. To evaluate the prophylactic efficacy of domestic vaccines Gam-Covid-Vac (Sputnik V) and CoviVac in the epidemic season 2021–2022 in the periods of SARS-CoV-2 «Delta» and «Omicron» variants circulation in Saint-Petersburg. **Materials and Methods.** Vaccination and follow-up of vaccinated subjects was initiated in February 2021, with the arrival of the Gam-Covid-Vac (Sputnik V) and CoviVac vaccines at the specialized clinic of Smorodintsev Research Institute of Influenza. Follow-up of vaccinated subjects for one year after vaccination included 346 men and women aged 19–85 years, who were interviewed in two telephone surveys.

Results. Telephone interviews among individuals vaccinated with Gam-Covid-Vac (Sputnik V) and CoviVac vaccines revealed that during the circulation of «Delta» variant, 2nd half of 2021, COVID-19 disease occurred in 16.3% of people vaccinated with the CoviVac vaccine and in 15.8% of those vaccinated with Sputnik V vaccine – differences between groups were not statistically significant ($p > 0.05$). COVID-19 disease in both vaccine groups was predominantly mild with 61.95% of observed falling ill in the CoviVac vaccine group and 84.4% (slightly more, 1.4-fold) in Sputnik V vaccine group. At the same time, moderate and severe diseases were slightly more in absolute value among those vaccinated with "CoviVac" vaccine. Cough, lung damage from 30% to 80%, loss of sense of smell and taste dominated among the symptoms in both groups of patients. During the second observation period (January–April 2022), when «Omicron» variant were actively circulating, the number of cases among CoviVac and Sputnik V vaccines was 37.5% and 43.8%, respectively; the differences between the vaccine groups were not statistically significant ($p > 0.05$). During this period, diseases in CoviVac and Sputnik V vaccine groups were predominantly mild in 84.4% and 90.5%, respectively, with statistically insignificant differences. There were also no significant differences in cases of moderate severity. Among those observed in «CoviVac» group during this period, a greater number of diseases, in absolute value, proceeding in a severe form and requiring hospitalization was noted. Clinically, the diseases caused by «Omicron» variant manifested in symptoms characteristic of flu and common cold: headache and muscle pain, fever, chills, chest pain, nasal congestion, severe fatigue, weakness. **Conclusions.** During periods of active «Delta» variant circulation in the fall of 2021 patients vaccinated with SARS-CoV-2 coronavirus vaccines were 2.3 to 2.8 times less ill than during circulation periods of «Omicron» variants BA.1 и BA.2 in January–April 2022: 16.3% and 15.8%, 37.5% and 43.8%, respectively. Mild COVID-19 disease predominated among patients vaccinated with both vaccines during periods of circulation of «Delta» and «Omicron» variants. Differences in the manifestation of clinical symptoms of the disease in the periods of circulation of different strains were noted. It was shown that the vaccines against SARS-CoV-2 infection Gam-Covid-Vac (Sputnik V) and CoviVac do not protect 100% against the disease, but protect against a severe course of the disease and lethal outcomes.

Keywords: COVID-19, vaccines Gam-Covid-Vac (Sputnik V) and CoviVac, incidence, prevention, effectiveness, «Delta» and «Omicron» variants

No conflict of interest to declare.

For citation: Erofeeva MK, Gashinskaya OV, Buzitskaya ZhV, et al. Incidence of COVID-19 among Vaccinated with Sputnik V and CoviVac Vaccines (Results of the Telephone Survey for the Epidemic Season 2021–2022 in St. Petersburg). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):81-89 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-81-89>

Введение

Появление нового варианта коронавируса SARS-CoV-2 в конце 2019 г. повлияло на сезонную структуру заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в мире. Прежде

всего, зарегистрировано существенное снижение числа случаев гриппа и увеличение риновирусной инфекции [1–6]. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на социальную, экономическую и медицинскую составляющие жизни населения,

* For correspondence: Erofeeva Mariana K., Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-37, mariana.erofeeva@influenza.spb.ru. © Erofeeva MK, et al.

приводя к тяжелым формам заболевания, инвалидизации, особенно среди людей, уже имеющих хронические заболевания, внесла свой вклад в дополнительную летальность и в целом привело к снижению качества жизни населения. Так, согласно информации Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, в 2021 г. было зарегистрировано 20 342 летальных исхода только от COVID-19 (летальность – 2,9%). Смертность составила 376,8 на 100 тыс. населения, что выше на 164,4%, чем в 2020 г. В возрастной структуре 79,7% умерших – лица 65 лет и старше. Сведения о наличии сопутствующей патологии имелись у 75,6% умерших больных. Из них сердечно-сосудистая патология зарегистрирована у 67,0%, заболевания эндокринной системы – у 15,9%, онкопатология – у 8,5%, патология органов дыхания – у 3,0%, прочие заболевания – 5,6% [7]. Создание отечественных вакцин против новой коронавирусной инфекции и достаточно широкое их применение в 2021 г. определили необходимость оценки их эффективности с использованием различных форм изучения – от проведения контролируемых клинических исследований до широкомасштабных эпидемиологических наблюдений. Одним из таких методов является метод телефонного опроса привитых.

Нами был проведен телефонный опрос привитых отечественными вакцинами против COVID-19 для оценки их эффективности с использованием аналогичной программы определения эффективности вакцинации против гриппа.

Цель – оценка профилактической эффективности отечественных вакцин Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) и КовиВак в эпидемический сезон 2021–2022 гг. в периоды циркуляции вируса SARS-CoV-2 «Дельта» и «Омикрон» в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Для иммунизации использовались две вакцины:

- 1) комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 Спутник V (регистрационное наименование «Гам-КОВИД-Вак», лат. *Gam-COVID-Vak*) [8], разработанная Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. Препарат состоит из двух компонентов, которые вводятся внутримышечно в два этапа с интервалом 3 недели [9–13];
- 2) инактивированная вакцина против COVID-19 КовиВак производства ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М. П. Чумакова РАН». Вакцину вводят в дельтовидную мышцу двукратно с интервалом 2 недели в дозе 0,5 мл [14,15].

Привиты против COVID-19 346 человек в клинике НИИ гриппа с 20 февраля по 15 апреля 2021 г. Вакциной Спутник V в феврале – апреле 2021 г. были привиты 209 человек в возрасте от 19 до 85 лет. Средний возраст составил

52 года, у женщин – 53 года, у мужчин – 51 год. Вакцинация препаратом КовиВак проведена в мае – июне 2021 г., привито 137 человек в возрасте от 21 до 52 лет. Средний возраст составил 43 года, у женщин – 44 года, у мужчин – 41 год.

В процессе активного наблюдения за привитыми проведены два подробных телефонных опроса: в ноябре – декабре 2021 г. и в апреле 2022 г. Исследование было основано на опросе по мобильным телефонам лиц, находившихся в наблюдательном исследовании по Программе ПЭВ 2021–2022 гг. в рамках Государственного задания теме «Долгосрочная оценка коллективного иммунитета и эффективности специфической профилактики населения в условиях динамической циркуляции возбудителей COVID-19 и гриппа в Российской Федерации», в возрасте от 18 до 80 лет, проживающих в Санкт-Петербурге. Участникам исследования предлагали ответить на полуструктурированный опросник, средняя продолжительность интервью занимала до 10 мин. Опросный лист изначально включал в себя следующие данные: ФИО, возраст, пол, сведения о вакцинации от COVID-19. В ходе опроса собирали данные о случаях заболевания COVID-19 (даты заболевания; продолжительность заболевания; подтверждение диагноза лабораторными методами (ПЦР); симптомы заболевания; тяжесть и продолжительность симптомов; обращение за медицинской помощью, амбулаторное, стационарное лечение; развитие каких-либо заболеваний или состояний после перенесенного COVID-19.

Для построения рисунка 1 использованы данные, полученные из 13 лабораторий Санкт-Петербурга с 1-й по 20-ю недели 2022 г. Всего за этот период было исследовано 1 138 911 образцов носоглоточных смывов от больных с первоначальным диагнозом ОРВИ. Ежедневно исследовали от 18 267 до 165 358 образцов, положительных результатов на SARS-CoV-2 – 204 705.

Исследование образцов на присутствие РНК вируса SARS-CoV-2 проводилось методом ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием системы детекции РНК SARS-CoV-2 (Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit, Sansure Biotech Inc., REF. S3102E).

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. Все привитые подписали информированное согласие и подтвердили готовность сообщать о случае заболевания ОРВИ и пройти ПЦР-исследование мазков из носоглотки.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Средние выборочные значения количественных признаков представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартное отклонение. Для статистической обработки полученных данных использованы



Таблица 1. Заболеваемость COVID-19 среди привитых вакцинами Спутник V и КовиВак в 2021–2022 гг.
Table 1. Incidence of COVID-19 among vaccinated with Sputnik V and Covivac vaccines in 2021–2022

Число привитых Number of vaccinated	1-й период – циркуляция штамма «Дельта» 1st period – circulation of the «Delta» variant				2-й период – циркуляция штамма «Омикрон» 2nd period – circulation of the «Omicron» variant				Вашицированные и не заболели Vaccinated and did not get sick			
	Число наблюдаемых Number of observed	Заболели Covid-19 (абс. число, %) Covid-19 got sick (abs. number, %)			Число наблюдаемых number of observed	Заболели Covid-19 (абс. число, %) Covid-19 got sick (abs. number, %)						
		Всего Total	легкая форма mild forms	средней тяжести moderate severity		тяжелая форма, в том числе госпитализированы including hospitalized	Всего Total	легкая форма mild forms	средней тяжести moderate severity	тяжелая форма, в том числе госпитализированы including hospitalized		
Спутник V Sputnik V n=209	202	32 15,8 ±2,6	27 84,4 ±6,4	1 3,1 ±3,1	4/3 12,5 ±5,8/ 9,4 ± 5,2	192	84 43,8 ±3,6	76 90,5 ±3,2	7 8,3 ±3,0	1/1 1,2 ±1,2/ 1,2 ± 1,2	170 84,2 ±2,6	108 56,2 ±3,6
КовиВак Covivac n=137	129	21 16,3 ±3,25	13 61,9 ±10,6	2 9,5 ±6,3	6/5 28,6 ± 9,9/ 23,8 ± 9,3	120	45 37,5 ± 4,4	38 84,4 ±5,4	3 6,7 ±3,7	4/1 8,9 ± 4,2/ 2,2 ± 2,2	108 83,7 ±3,25	75 62,5 ±4,4
Различия Differences		1,0 p > 0,05	1,4 p > 0,05	3,1 p > 0,05	2,3/2,5 p > 0,05/ p > 0,05	Различия Differences	1,2 p > 0,05	1,2 p > 0,05	1,2 p > 0,05	7,4/1,8 p > 0,05/ p > 0,05	1,0 p > 0,05	1,1 p > 0,05
t		0,12	1,8	0,9	1,4/1,35	t	1,4	0,97	0,33	1,75/0,4	0,12	1,1

параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (χ^2) методы статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Первый телефонный опрос был проведен в ноябре – декабре 2021 г. и охватывал период с июня по декабрь 2021 г., что совпадало с циркуляцией штамма «Дельта» [16]. Второй телефонный опрос был проведен в апреле 2022 г. и охватывал период с января по апрель 2022 г. включительно – активная циркуляция вариантов штамма «Омикрон» ВА.1 и ВА.2. Анализировались случаи заболеваний с лабораторно-подтвержденным COVID-19. Из изучения исключились заболевшие после введения первой дозы или в течение двух недель после второй дозы препарата, а также лица, отсутствующие на момент проведения телефонного опроса.

Окончательно в первом опросе участвовало 202 привитых вакциной Спутник V и 129 – КовиВак; во втором опросе – 192 и 120 человек соответственно.

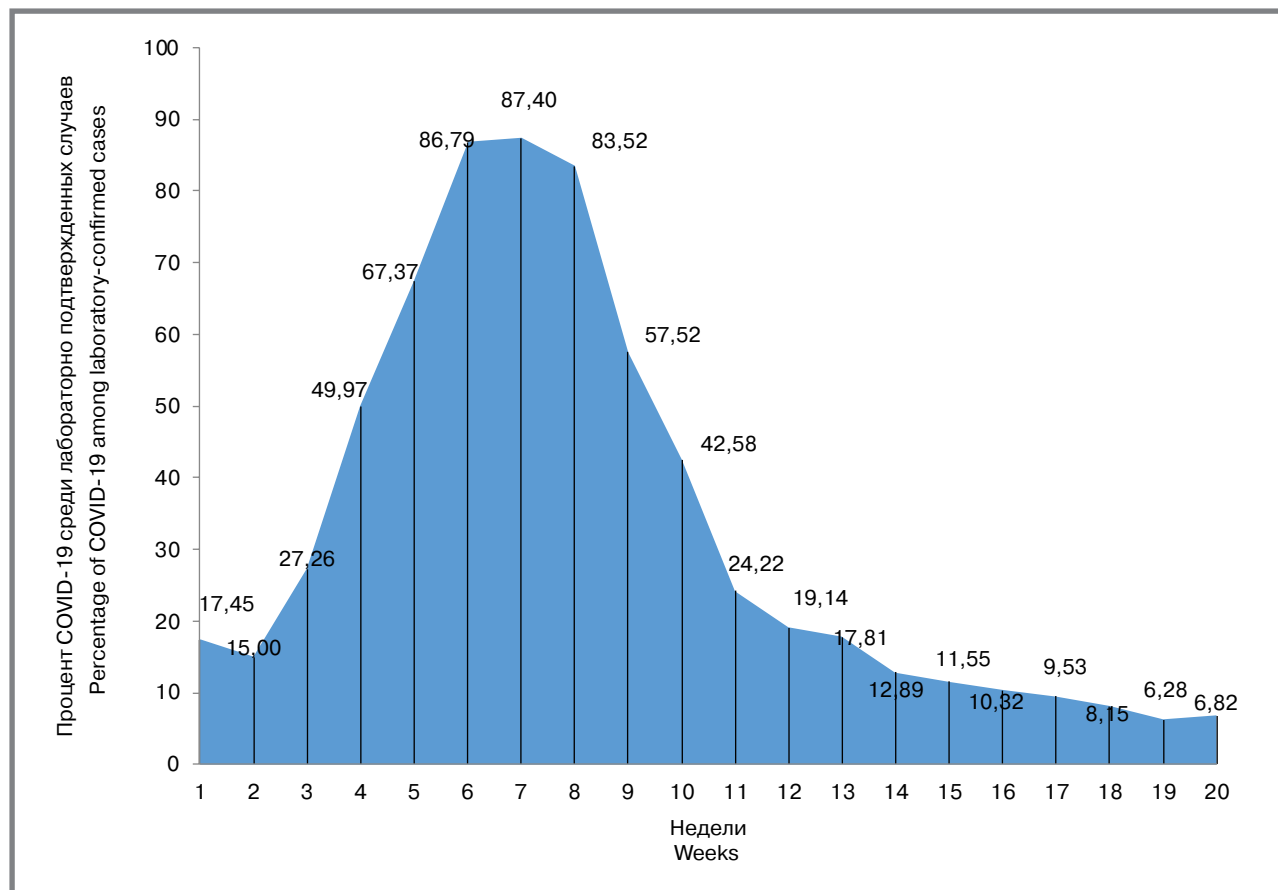
Результаты первого телефонного опроса показали статистически незначимые различия в заболеваемости COVID-19 между привитыми вакциной КовиВак (16,3%) и вакциной Спутник V (15,9%) (табл. 1).

Подавляющее большинство заболевших лечились амбулаторно. Степень тяжести заболевания мы оценивали, исходя из клинических особенностей заболеваний, отраженных во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022) [17].

Легкую степень тяжести COVID-19 регистрировали в 1,4 раза чаще у привитых Спутник V, чем у привитых КовиВак – 84,4% и 61,95% соответственно ($t = 1,8, p > 0,05$). В свою очередь, средняя и тяжелая формы заболевания встречались в 3,1 раза и 2,3 раза чаще среди привитых КовиВак, чем у привитых Спутник V (9,5% против 3,1% и 28,6% против 12,5% соответственно). Кроме того, привитые КовиВак нуждались в госпитализации в 2,5 раза чаще, чем вакцинированные Спутник V (23,8% и 9,4% соответственно). Однако малое число заболевших не позволяет убедительно интерпретировать эти результаты.

Среди привитых вакциной КовиВак тяжелую форму заболевания и/или госпитализацию зарегистрировали у шести человек: один случай заболевания без необходимости госпитализации с поражением легких 30% и пять случаев госпитализации с поражением легких от 35% до 80%. Среди привитых вакциной Спутник V больных с тяжелой формой

**Рисунок 1. Суммарные данные лабораторных исследований на SARS-CoV-2 методом ПЦР с 1-й по 20-ю недели 2022 г. в Санкт-Петербурге (по данным 13 лабораторий Санкт-Петербурга).
Figure 1. Summary data of laboratory PCR tests of SARS-CoV-2 from the 1st to the 20th week of 2022 in St. Petersburg (according to 13 laboratories of St. Petersburg).**



и/или с госпитализацией было четыре человека: одна больная без необходимости госпитализации с длительным течением заболевания, осложненного аритмией, госпитализированы были три пациента, у одного поражение легких составило 40%.

Таким образом, следует отметить, что в период циркуляции штамма «Дельта» вакцинированные обеими вакцинами болели преимущественно в легкой форме, однако среднетяжелой и тяжелой форм было несколько больше среди привитых вакциной КовиВак. При этом из симптомов COVID-19 в обеих группах регистрировали кашель, поражение легких от 30% до 80%, потерю обоняния и вкуса. Заболевшие отмечали длительное сохранение астенического синдрома, отсутствия обоняния, проблем с памятью и другие нарушения.

Во время второго опроса (январь – апрель 2022 г.) в Санкт-Петербурге, как и в России в феврале 2022 г. заболеваемость COVID-19, достигла максимальных значений за все время циркуляции вариантов «Омикрон» (рис. 1) [16].

Число заболевших COVID-19 среди привитых КовиВак (37,5%) и Спутник V (43,8%) статистически значимо не различалось. В тот период в обеих группах заболевание протекало преимущественно в легкой форме (84,4– 90,5%). Госпитализированы по одному человеку в каждой группе. Значимых различий в тяжести течения COVID-19 между привитыми КовиВак и Спутник V не установлено.

При заболеваниях, вызванных вариантами «Омикрон», преобладали жалобы, типичные для ОРВИ: заложенность носа, жар, озноб, слабость, головная и мышечная боль, боль в груди, выраженная утомляемость.

Как представлено в таблице 2, в период активной циркуляции штамма «Дельта» осенью

2021 г., привитые вакциной Спутник V болели реже в 2,8 раза ($t = 6,4, \chi^2 - 36,9$), привитые вакциной КовиВак – в 2,3 раза ($t=3,9, \chi^2 - 14,4$), чем в период циркуляции вариантов «Омикрон» ВА.1 и ВА.2 в январе – апреле 2022 г.

Не заболели в период циркуляции штамма «Дельта» среди привитых Спутник V 84,2%, среди привитых КовиВак – 83,7%, в период циркуляции штамма «Омикрон» – 56,2% и 62,5% соответственно, различия незначимы. Среди привитых вакциной Спутник V не заболел в оба периода наблюдения 81 человек (42,1%), заболели дважды (в первый и второй периоды) 8 человек (4,2%). Среди привитых вакциной КовиВак не заболели в оба периода 65 человек (54,1%), заболели дважды (в оба периода) 5 человек (4,1%).

Обсуждение

В нашем исследовании мы оценивали заболеваемость COVID-19 среди привитых вакцинами Спутник V и КовиВак в периоды циркуляции двух геновариантов SARS-CoV-2 – «Дельта» и «Омикрон», используя метод телефонного опроса. Мы могли полагаться на объективность ответов респондентов, поскольку все они ранее принимали участие в клинических исследованиях иммунологических препаратов в специализированной клинике института и имели опыт заполнения дневников самонаблюдения. Анализ полученных данных показал отсутствие значимых различий в заболеваемости COVID-19 между привитыми вакцинами Спутник V и КовиВак как в период циркуляции штамма «Дельта» – 15,9% и 16,3%, так и в период циркуляции штамма «Омикрон» – 43,8% и 37,5% соответственно. В оба периода наблюдения среди заболевших COVID-19 преобладали заболевания

Таблица 2. Заболеваемость COVID-19 среди привитых вакцинами Спутник V и КовиВак в периоды циркуляции штаммов «Дельта» и «Омикрон» в 2021–2022 гг.

Table 2. COVID-19 incidence rates among vaccinated with Sputnik V and CoviVac vaccines during the periods of circulation of «Delta» and «Omicron» variants in 2021–2022

Вакцина Vaccine	Период циркуляции штамма «Дельта» Circulation period of the Delta variant		Период циркуляции штамма «Омикрон» Circulation period of the Omicron variant		Различия p Differences p
	Число наблюдаемых Number of observed	Число заболевших COVID-19 %±m, из них в легкой форме %±m The number of COVID-19 cases%±m, Out of them in a light form	Число наблюдаемых Number of observed	Число заболевших COVID-19 %±m, из них в легкой форме %±m The number of COVID-19 cases%±m, Out of them in a light form	
Спутник V Sputnik V	N = 202	15,8 ± 2,6 84,4 ± 6,4	N=192	43,8 ± 3,6 90,5 ± 3,2	2,8/<0,05 1,0/>0,05
КовиВак CoviVac	N = 129	16,3 ± 3,25 61,9 ± 10,6	N=120	37,5 ± 4,4 84,4 ± 5,4	2,3/<0,05 1,4/<0,05

легкой степени тяжести: среди заболевших, привитых вакциной Спутник V – 84,4% и 90,5%, среди привитых вакциной КовиВак – 61,9% и 84,4%.

Обращает на себя внимание меньшее число случаев заболевания тяжелой степени тяжести и госпитализированных в период циркуляции штамма «Омикрон» в обеих группах по сравнению с периодом циркуляции штамма «Дельта». Однако малое число случаев заболеваний не позволяет убедительно интерпретировать эти результаты.

В период циркуляции штамма «Дельта» в обеих группах вакцинированных и заболевших COVID-19 наиболее часто регистрировали кашель, потерю обоняния и вкуса, а также длительное сохранение астенического синдрома, отсутствия обоняния, проблемы с памятью. Клинически при заболевании, вызванном вариантами «Омикрон», преобладали жалобы, типичные для ОРВИ: заложенность носа, жар, озноб, слабость, головная и мышечная боль, боль в груди, выраженная утомляемость. Среди привитых обеими вакцинами летальных исходов среди заболевших не отмечено.

Полученные нами результаты в известной мере согласуются с результатами исследования с участием 732 пациентов, представленными в опубликованной в 2022 г. работе Yang W., Yang S., Wang L. et al. [18], в которой приведена характеристика клинических особенностей течения COVID-19 (с учетом возрастной структуры и лабораторных данных), вызванного различными геновариантами SARS-CoV-2 («Омикрон», «Дельта» и «Бета»). При этом данные 310 пациентов с вариантом «Омикрон» были сопоставлены с данными 96 пациентов с «Дельта» вариантом. Показаны различия как в лабораторных показателях, так и в формах течения болезни. У большинства болезнь протекала в легкой форме: при «Омикроне» – у 57, 74%, и при «Дельте» – у 50%. Сравнивая симптомы заболевания, авторы отмечают значимые различия в развитии лихорадки: при «Омикроне» – у 39,35% пациентов и у 61,46% – при «Дельте». Наиболее распространенными симптомами при «Омикроне» были: кашель (48,71%), лихорадка (39,35%) и боль в горле (38,26%). В случаях заболеваний, вызванных штаммом «Дельта», кашель был доминирующим симптомом (85,42%), чаще отмечали потерю вкуса (21,88%) и аносмию (23,96%) по сравнению с 0,65% и 1,61% при «Омикроне». Особое внимание

авторы уделили клиническим особенностям и симптомам, проявившимся у 310 заболевших в период циркуляции штамма «Омикрон», большинство из которых (269 человек) были привиты от COVID-19 2–3 раза. По сравнению с непривитыми легкие формы заболевания с такими симптомами, как лихорадка, кашель, боль в горле, насморк, – встречались в 63,75% у вакцинированных двукратно и в 52,25% случаев у получивших вакцину три раза. Авторы делают вывод о том, что клинические проявления при «Омикрон» были мягче, чем при «Дельта» и «Бета», однако имеется еще недостаточно данных о профилактическом эффекте вакцины против COVID-19 на вариант «Омикрон», что требует дальнейшего изучения.

В нашей работе показано, что в период активной циркуляции штамма «Омикрон» ВА.1 и ВА.2 в январе – апреле 2022 г. привитые болели в 2,3–2,8 раза чаще, чем при циркуляции штамма «Дельта» осенью 2021 г. (табл. 2). Это можно, с одной стороны, объяснить тем, что штамм «Омикрон» отличается большей, по сравнению со штаммом «Дельта», контагиозностью, с другой стороны, может свидетельствовать о снижении эффективности вакцинации в отношении штамма «Омикрон» по сравнению со штаммом «Дельта».

Заключение

Результаты исследования показали, что вакцины против COVID-19 Спутник V и КовиВак не могут обеспечить 100% защиту от возникновения заболевания, но защищают от тяжелого течения болезни и летальных исходов. Независимо от периода наблюдения и от примененных вакцин у привитых преобладали легкие формы заболевания. Отмечены различия в клинических проявлениях заболевания в периоды циркуляции разных штаммов. Отмечено снижение эффективности вакцинации в период циркуляции штамма «Омикрон» ВА.1 и ВА.2 по сравнению с периодом циркуляции штамма «Дельта».

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания по теме «Долгосрочная оценка коллективного иммунитета и эффективности специфической профилактики населения в условиях динамической циркуляции возбудителей COVID-19 и гриппа в Российской Федерации» № ПЭВ-2021/2022.

Литература

1. Mondolfi AP. Co-infection in SARS-CoV-2 infected Patients: Where Are Influenza Virus and Rhinovirus/Enterovirus? Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4392–4398
2. Chou R., Dana T., Jungbauer R., et al. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings: A Living Rapid Review *Ann Intern Med*. 2020 Oct 6;173(7):542–555
3. Chou R., Dana T., Jungbauer R, et al. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):W24. 2020 Dec 29.
4. Lee K-J, Bullen C, Amor Y, Bush S. R. Institutional and behaviour-change interventions to support COVID-19 public health measures: a review by the Lancet Commission Task Force on public health measures to suppress the pandemic *Int Health*. 2021 Sep 3;13(5):399–409. doi: 10.1093/inthealth/ihab022.
5. Семенов Т. А., Акимкин В. Г., Бурцева Е. И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>
6. 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 2018–2021 годы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>

7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2021 году» от 27.05.22 <http://78.rosпотреbnadzor.ru>
8. Минздрав России зарегистрировал первую в мире вакцину от COVID-19. Министерство здравоохранения Российской Федерации (11.08.2020). Дата обращения: 11 августа 2020.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, iss. 10255. P. 887–897. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
10. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. 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. *The Lancet*. 2021. Vol. 397, iss. 10275. P.671–681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8. PMID 33545094.
11. Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines*. 2021. 12 July (no. 9). doi:10.3390/vaccines9070779.
12. Ikegame, S., Siddiquey, M.N.A., Hung, CT., et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nature Communications*. 2021. 26 July (no. 4598). — doi:10.1038/s41467-021-24909-9.
13. Регистрационное удостоверение номер ЛП-006395. Государственный реестр лекарственных средств (11.08.2020). Дата обращения: 11 августа 2020.
14. Регистрационное удостоверение и Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КовиВак (Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная) от 19.02.2021 г. // Электронный образ документа на сайте «Государственный реестр лекарственных средств». Реестр разрешений на проведение клинических исследований лекарственных средств. grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 13 июня 2021.
15. Kozlovskaya LI, Piniava AN, Ignatyev GM, et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies// *Emerging Microbes & Infections*. 2021. V. 10. I. 1. P. 1790–1806. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1971569>.
16. Акимкин В. Г., Попова А. Ю., Хафизов Ф. Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции генотипов вируса SARS-CoV-2. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(4):381–396. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>.
17. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16(18.08.2022) <https://medrussia.org/wp-content/uploads/2022/08>
18. Yang, W., Yang, S., Wang, L., et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China, *Virologica Sinica*, <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.07.014>.

References

1. Mondolfi AP. Co-infection in SARS-CoV-2 infected Patients: Where Are Influenza Virus and Rhinovirus/Enterovirus? Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4392–4398
2. Chou R., Dana T., Jungbauer R., et al. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings : A Living Rapid Review *Ann Intern Med*. 2020 Oct 6;173(7):542–555
3. Chou R., Dana T., Jungbauer R., et al. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):W24. 2020 Dec 29.
4. Lee K-J, Bullen C, Amor Y, Bush S. R. Institutional and behaviour-change interventions to support COVID-19 public health measures: a review by the Lancet Commission Task Force on public health measures to suppress the pandemic *Int Health*. 2021 Sep 3;13(5):399–409. doi: 10.1093/inthealth/ihab022.
5. Semenenko T.A., Akimkin V.G., Burtseva E.I., et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>
6. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., et al. Features of the Circulation of ARVI Pathogens During of Emergence and Widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):16–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>
7. Gosudarstvennyi doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sankt-Peterburge v 2021 godu» ot 27.05.22. <http://78.rosпотреbnadzor.ru>
8. The Russian Ministry of Health has registered the world's first COVID-19 vaccine. Ministry of Health of the Russian Federation (11.08.2020). Accessed: August 11, 2020.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, iss. 10255. P. 887–897. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
10. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. 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. *The Lancet*. 2021. Vol. 397, iss. 10275. P.671–681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8. PMID 33545094.
11. Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines*. 2021. 12 July (no. 9). doi:10.3390/vaccines9070779.
12. Ikegame, S., Siddiquey, M.N.A., Hung, CT., et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nature Communications*. 2021. 26 July (no. 4598). — doi:10.1038/s41467-021-24909-9.
13. Registration certificate number LP-006395. State Register of Medicines (11.08.2020). Accessed: August 11, 2020.
14. Registration certificate and Instructions for medical use of the drug KoviVak (coronavirus inactivated whole-virion concentrated purified vaccine) from 02/19/2021 // Electronic image of the document on the website «State Register of Medicines». Register of permits for conducting clinical trials of medicines. grls.rosminzdrav.ru. Accessed: June 13, 2021.
15. Kozlovskaya LI, Piniava AN, Ignatyev GM, et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies// *Emerging Microbes & Infections*. 2021. V. 10. I. 1. P. 1790–1806. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1971569>.
16. Akimkin VG, Popova AY., Khafizov KF, 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*. 2022;99(4):381–396 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>.
17. vremennye-metodicheskie-rekomendacii-po-koronavirusu-16.pdf <https://medrussia.org/wp-content/uploads/2022/08>
18. Yang, W., Yang, S., Wang, L., et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China, *Virologica Sinica*, <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.07.014>.

Об авторах

- **Мариана Константиновна Ерофеева** – д. м. н., руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (812) 499-15-37, mariana.erofeeva@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1860-3857>.
- **Ольга Владимировна Гашинская** – научный сотрудник, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (812) 499-15-36, olga.gashinskaya@influenza.spb.ru.
- **Жанна Валерьевна Бузичкая** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории векторных вакцин НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (812) 499-15-21, janna.buzitskaya@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8394-102X>.
- **Татьяна Геннадьевна Зубкова** – к. м. н., заведующая клиническим отделом ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (812) 499-15-51, tatyana.zubkova@influenza.spb.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8241-2567>.
- **Елизавета Вячеславовна Шахланская** – научный сотрудник, лаборатория испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева»

About the Authors

- **Mariana K. Erofeeva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-37, mariana.erofeeva@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1860-3857>.
- **Olga V. Gashinskaya** – Researcher at the Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-36, olga.gashinskaya@influenza.spb.ru.
- **Zhanna V. Buzitskaya** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Vectors Vaccines, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-21, janna.buzitskaya@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8394-102X>.
- **Tatyana G. Zubkova** – Head of Clinical Department Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-51, tatyana.zubkova@influenza.spb.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8241-2567>.
- **Elizaveta V. Shakhlanская** – Researcher at the Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-36, liza.shakhlanская@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4257-7345>.

Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (812) 499-15-36, liza.shakhlanskaya@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4257-7345>.

- **Марина Анатольевна Стукова** – к. м. н., заведующая лабораторией векторных вакцин ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (812) 499-15-21, marina.stukova@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2127-3820>.
- **Дмитрий Анатольевич Лioзнов** – д. м. н., директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. +7 (812) 499-15-38, dmitry.lioznov@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

- **Marina A. Stukova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Vector Vaccines, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia. +7 (812) 499-15-21, marina.stukova@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2127-3820>.

- **Dmitry A. Lioznov** – Dr. Sci. (Med.), Director of the Smorodintsev Research Institute of Influenza; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Pavlov First State Medical University of St. Petersburg. +7 (812) 499-15-38, dmitry.lioznov@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

Received: 03.08.2023. Accepted: 17.11.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 03.08.2023. Принята к печати: 17.11.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Иммунологическая эффективность вакцинации против COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений различного профиля: психиатрического стационара и областной больницы

А. А. Мурзина*, А. В. Зубков, О. А. Свитич, А. Н. Каира

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

Резюме

Введение. На территории РФ массовая вакцинация населения признана приоритетной стратегией здравоохранения против COVID-19, широкое применение получила вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Основной группой риска, которая подлежит первоочередной вакцинации, являются сотрудники медицинских организаций (МО). Определение IgG к SARS-CoV-2 является важным параметром для оценки напряженности и длительности поствакцинального иммунитета. **Цель.** Изучение иммунологической эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак при иммунизации сотрудников психиатрического стационара и областной больницы. **Материалы и методы.** Исследовались сыворотки крови 410 сотрудников двух МО различного профиля, привитых по полной схеме вакциной Гам-КОВИД-Вак, на наличие IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 с применением Набора реагентов «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» и IgG к NC SARS-CoV-2 с помощью Набора реагентов «ИФА анти-SARS-CoV-2 IgG». **Результаты и обсуждение.** Специфические IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 после вакцинации препаратом Гам-КОВИД-Вак были обнаружены у 92,9% сотрудников психиатрического стационара и у 98,0% – областной больницы. Антитела класса G к SARS-CoV-2 с уровнем 300 BAU/ml и более выявлены у 11,6% сотрудников психиатрического стационара и у 70,0% областной больницы, что связано с наименьшей долей лиц в психиатрическом стационаре с гибридным иммунитетом, чем в областной больнице (67,4% против 89,0% соответственно). В ходе исследования была выявлена разница в уровне IgG к RBD Spike SARS-CoV-2: 178,0 BAU/ml у сотрудников психиатрического стационара и 366,0 BAU/ml – областной больницы. У сотрудников психиатрического стационара уровень IgG был самым высоким в период до 3 месяцев от завершённой вакцинации (166,4 BAU/ml), у сотрудников областной больницы – от 3 до 6 месяцев (362,8 BAU/ml), далее количество антител снижалось, что свидетельствует о важности мониторинга антител класса G к SARS-CoV-2 в разные сроки после прививки. Среди сотрудников двух МО преобладали легкие формы течения заболевания COVID-19. **Заключение.** Установлена высокая иммунологическая эффективность вакцинации против COVID-19 препаратом Гам-КОВИД-Вак при иммунизации сотрудников двух МО, а также показана необходимость серологического мониторинга с целью контроля иммунитета против COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, вакцинация, Гам-КОВИД-Вак, медицинские работники, антитела класса G, гибридный иммунитет
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Мурзина А. А., Зубков А. В., Свитич О. А. и др. Иммунологическая эффективность вакцинации против COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений различного профиля: психиатрического стационара и областной больницы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):90-98. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-90-98>

Immunological Efficacy of Vaccination against COVID-19 in Employees of Medical Institutions of Various Profiles: Psychiatric Hospital and Regional Hospital

AA Murzina**, AV Zubkov, OA Svitich, AN Kaira

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Vaccines and Serums them. I.I. Mechnikov», Moscow, Russia

Abstract

Relevance. On the territory of the Russian Federation, mass vaccination of the population is recognized as a priority health strategy against COVID-19, Gam-COVID-Vac vaccine has been widely used. The main risk group, which is subject to priority vaccination,

* Для переписки: Мурзина Алёна Андреевна, научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», г. Москва, Малый Казенный пер., д.5а. +7 (910) 095-27-47, alena_11_08@mail.ru. ©Мурзина А. А. и др.

** For correspondence: Murzina Alena A., Researcher at the Laboratory of Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Vaccines and Serums them. I.I. Mechnikov», 5A, Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (910) 095-27-47, alena_11_08@mail.ru. ©Murzina AA, et al.

are employees of medical organizations (MO). The determination of IgG to SARS-CoV-2 is an important parameter for assessing the intensity and duration of post-vaccination immunity. **Aims.** Study the immunological efficacy of the vaccine Gam-COVID-Vac used by employees of a psychiatric hospital and a regional hospital. **Materials and methods.** A study of the blood sera of 410 employees of two MO of various profiles who received one full course of the Gam-COVID-Vac vaccine for the presence of IgG to RBD Spike SARS-CoV-2 using a set of reagents «SARS-CoV-2-IgG quantitative-ELISA-BEST» and IgG to NC SARS-CoV-2 using a set of reagents «ELISA anti-SARS-CoV-2 IgG». **Results and discussion.** Specific IgG to RBD Spike SARS-CoV-2 after vaccination with «Gam-COVID-Vac» were found in 92.9% of psychiatric hospital staff and 98.0% of the regional hospital. Antibodies of class G to SARS-CoV-2 with a level of 300 BAU/ml or more were detected in 11.6% of psychiatric hospital staff and in 70.0% of regional hospitals, which is associated with the smallest proportion of persons in a psychiatric hospital with hybrid immunity than in a regional hospital (67.4% vs. 89.0%, respectively). A study of employees of the Ministry of Defense of various profiles revealed a difference in the level of IgG to RBD Spike SARS-CoV-2: 178.0 BAU/ml in a psychiatric hospital and 366.0 BAU/ml in a regional hospital. In a psychiatric hospital, the IgG level was highest up to 3 months after the completed vaccination – 166.4 BAU/ml, in a regional hospital from 3 to 6 months – 362.8 BAU/ml, then the number of antibodies decreases, which indicates the importance of monitoring for class G antibodies to SARS-CoV-2 at different times after vaccinations. Among the employees of the two MO, mild forms of the COVID-19 disease prevailed. **Conclusion.** Thus, the high immunological effectiveness of vaccination against COVID-19 with Gam-COVID-Vac was established in a group of employees of two MO, and the need for serological monitoring for the purpose of revaccination was also shown.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, vaccination, Gam-COVID-Vac, medical workers, class G antibodies, hybrid immunity
No conflict of interest to declare.

For citation: Murzina AA, Zubkov AV, Svitich OA, et al. Immunological efficacy of vaccination against COVID-19 in employees of medical institutions of various profiles: psychiatric hospital and regional hospital. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):90-98 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-90-98>

Введение

Прошло более 3 лет с момента, когда в Китае была впервые зарегистрирована вспышка коронавируса SARS-CoV-2, но пандемия COVID-19 продолжает оставаться проблемой мирового значения. С конца 2020 г. с профилактической целью в мире и в России проводится вакцинация против COVID-19. В РФ против вируса SARS-CoV-2 наиболее широкое применение получила вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), разработанная НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи. В начале пандемии вакцина показала высокую иммунологическую эффективность, в т.ч. при иммунизации сотрудники медицинских организаций (МО) [1,2]. В ответ на вакцинацию формировались специфические IgG к SARS-CoV-2 – маркеры гуморального иммунного ответа. У 98% вакцинированных Гам-КОВИД-Вак IgG определяются через 1 месяц, через 3 месяца – у 86%, через 6 месяцев – у 76% [3]. Со временем стало известно, что ожидаемая эффективность вакцины против COVID-19 снижается, а антитела к вирусу SARS-CoV-2 после вакцинации не всегда защищают от повторного заболевания [4,5]. Исчерпывающей информации о величине защитного уровня антител и продолжительности их сохранения после вакцинации, а также об иммунологической защищенности медицинского персонала в настоящее время нет [6–9].

На сегодня уже известно, что многие медицинские работники перенесли инфекцию COVID-19. Специфические IgG к S-белку SARS-CoV-2 после вакцинации и после перенесенного заболевания выявляются в сыворотке крови от 36 дней до 12 месяцев [10–13]. Актуальным остается вопрос о длительности сохранения и напряженности

иммунного ответа после инфицирования и вакцинации против COVID-19, при этом практически отсутствуют данные об эффективности использования вакцины в медицинских учреждениях закрытого типа.

Цель исследования – изучение иммунологической эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак при иммунизации сотрудников психиатрического стационара и областной больницы.

Материалы и методы

Материалом для исследования были сыворотки крови (n = 410), отобранные у сотрудников специализированного многопрофильного психиатрического стационара закрытого типа ГБУЗ МО «Психиатрическая больница им. В. И. Яковенко» (n = 310) и крупного многопрофильного учреждения открытого типа ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» (n = 100). На момент проведения исследования, согласно официальным статистическим данным, все сотрудники были привиты двукратно вакциной Гам-КОВИД-Вак. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «НИИВС им. И. М. Мечникова» (протокол № 9 от 09.12.2022).

Для определения IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 использовали Набор реагентов для иммуноферментного количественного определения иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия, № РЗН 2022/17065). Для выявления IgG к NC SARS-CoV-2 применялся Набор реагентов для анализа сыворотки или плазмы

крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (Набор реагентов «ИФА анти-SARS-CoV-2 IgG») по ТУ 21.20.23.-356-78095326-2021, Россия, ФБУН ГНЦ ПМБ. Результаты количественного теста выразились в BAU/мл (binding antibodies unit) – международный стандарт определения иммуноглобулинов, принятый Всемирной организацией здравоохранения.

Сотрудников МО, у которых были выявлены специфические антитела, разделили на группы: с гибридным иммунитетом (IgG к RBD Spike и NC SARS-CoV-2) и с поствакцинальным иммунитетом (IgG к RBD Spike SARS-CoV-2).

Была разработана анкета для получения сведений о вакцинации, дате введения второго компонента, а также об официально подтвержденном перенесенном COVID-19.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения: Origin 2019b (OriginLab Corporation) и Microsoft Office Excel 2019. Проведены расчеты доверительных интервалов 95,0% по методу Клоппера-Пирсона [14]. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала или процентов.

Для оценки достоверности различий между группами применялся критерий Стьюдента (t-критерий). Критерий Манна-Уитни использовали для сравнения медианных значений выявленных антител в группах пациентов. Различия показателей считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

После вакцинации Гам-КОВИД-Вак IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 выявляли у 92,9% работников

психиатрического стационара и у 98,0% сотрудников областной больницы. Антитела класса G с уровнем менее 13 BAU/ml были обнаружены у 7,1% и 2,0% обследованных соответственно, что интерпретировалось как отсутствие специфического иммунного ответа.

У сотрудников психиатрического стационара медиана уровня IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 составила 178,0 BAU/ml (110,4–272,2), у сотрудников областной больницы – 366,0 BAU/ml (238,5–386,0): напряженность гуморального иммунитета по показателю уровня специфических антител против SARS-CoV-2 достоверно ниже у сотрудников психиатрического стационара ($p < 0,05$) (рис. 1).

Специфические IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 с уровнем более 300 BAU/ml имели только 11,6% сотрудников психиатрического стационара и 70,0% работников областной больницы, с уровнями от 150 до 300 BAU/ml было выявлено 41,9% и 14,0%, от 13 до 150 BAU/ml – 39,4% и 14,0% медицинских работников соответственно (рис. 2).

Специфические антитела класса G к RBD Spike SARS-CoV-2 определялись в разные сроки от завершённой вакцинации: у 62,8% сотрудников психиатрического стационара до 3 месяцев, у 25% – от 3 до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года у 12,2%. В областной больнице у 21,4% привитых сотрудников IgG выявлялись в срок до 3 месяцев, от 3 до 6 месяцев – у 12,2% и от 6 месяцев до 1 года – у 66,3% (рис. 3).

Уровень специфических антител к SARS-CoV-2 у сотрудников психиатрического стационара после вакцинации был самым высоким в трехмесячный поствакцинальный период и составлял 166,4 BAU/ml, от 3 до 6 месяцев и от 6 месяцев и более – 110,8 BAU/ml и 116,3 BAU/ml соответственно.

Рисунок 1. Уровни IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (BAU/ml) у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Figure 1. IgG Levels to RBD Spike SARS-CoV-2 (BAU/ml) in Psychiatric hospital and regional hospital staff

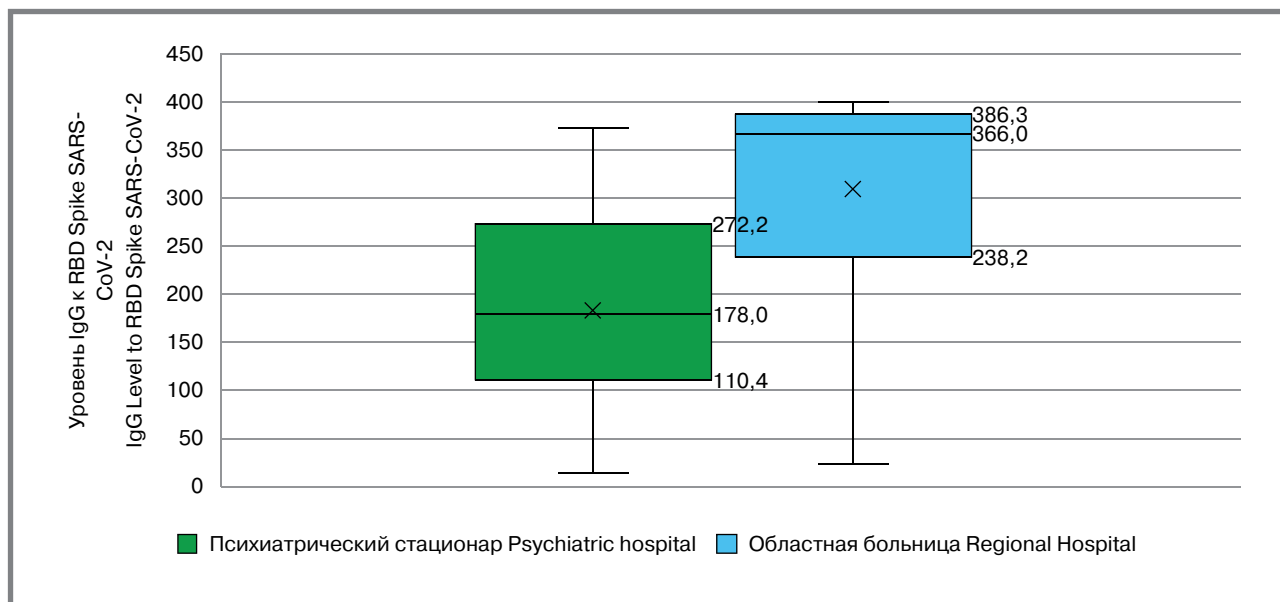
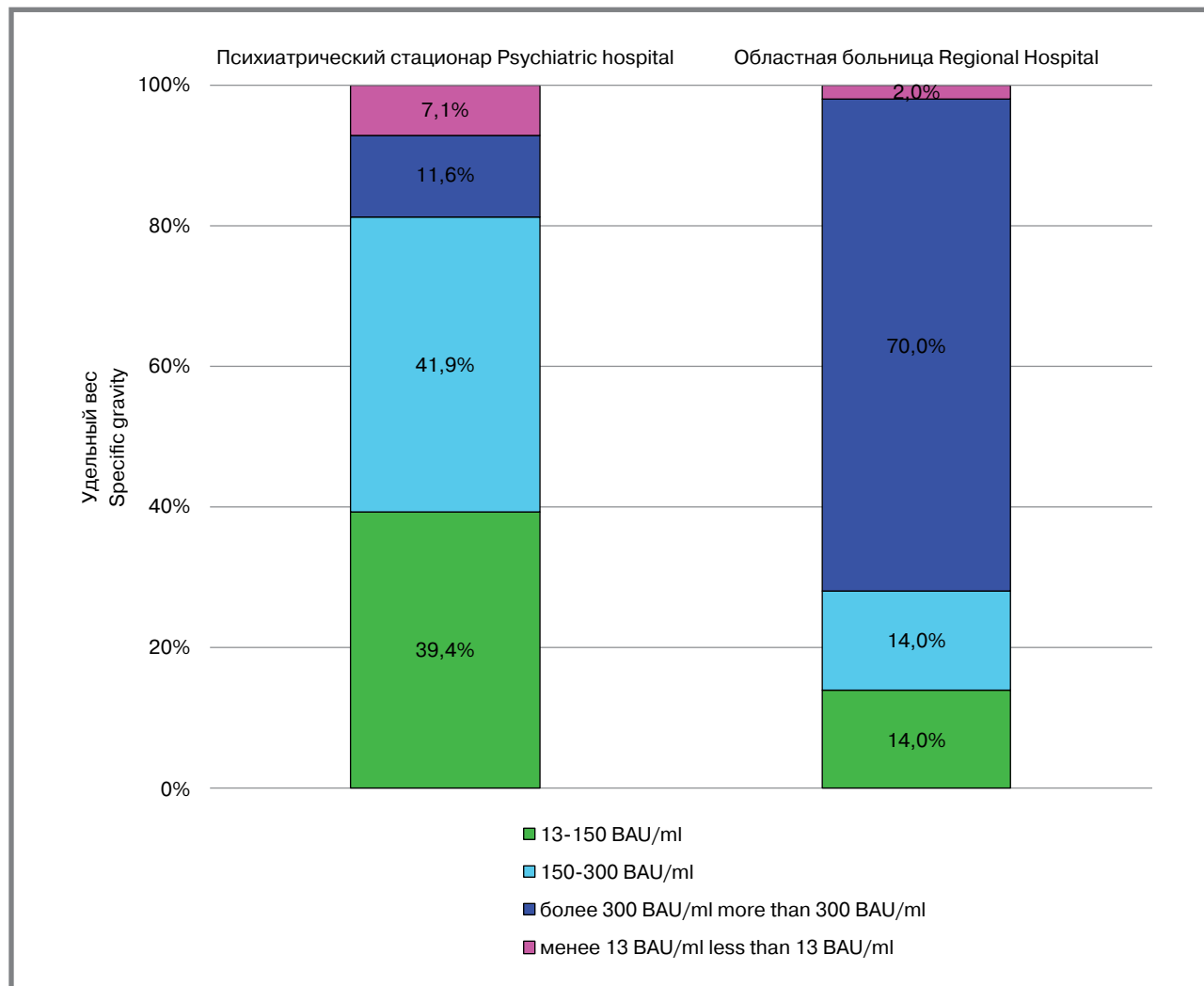


Рисунок 2. Результаты количественного определения IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в соответствии со стандартом ВОЗ NIBSC 20/136

Figure 2. Results of quantitative determination of IgG to RBD Spike SARS-CoV-2 in accordance with WHO standard NIBSC 20/136



Сотрудники областной больницы имели самый высокий уровень антител (362,8 BAU/ml) в течение от 3 до 6 месяцев от завершённой вакцинации, самый низкий (263,3 BAU/ml) – после 6 месяцев (рис. 4).

Нами установлено, что в психиатрическом стационаре доля работников, перенесших COVID-19 в бессимптомной форме, составила 35,3%, в легкой форме – 41,2%, в среднетяжелой форме – 16,2% и в тяжелой форме – 7,4%. В то же время в областной больнице в бессимптомной форме перенесли заболевание 8,8% работников, в легкой форме – 58,5%, в среднетяжелой форме – 17,4% и в тяжелой форме – 15,3% (рис. 5).

Уровень специфических IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 при бессимптомной форме заболевания у сотрудников психиатрического стационара составлял 143,6 BAU/ml, при легкой форме течения – 218,2 BAU/ml, при среднетяжелой – 244,1 BAU/ml и тяжелой форме – 266,5 BAU/ml, у сотрудников областной больницы: 207,4 BAU/ml, 257,0 BAU/ml, 375,7 BAU/ml и 390 BAU/ml соответственно (рис.6).

В ходе исследования была установлена достоверная разница в напряженности сформированного гуморального иммунного ответа по уровню специфических IgG после вакцинации у сотрудников МО различного профиля, что потребовало проведения дополнительного определения антител к нуклеокапсидному (NC) белку вируса SARS-CoV-2. Применение этого подхода позволило выявить наличие не только поствакцинальных IgG, но и после перенесенного COVID-19 (гибридный иммунитет). Наличие IgG к NC белку в исследованных сыворотках крови позволило установить, что 67,4% (ДИ 95% 61,9–72,6%) сотрудников психиатрического стационара и 89,0% (ДИ 95% 81,2–94,4%) работников областной больницы имеют специфический гибридный иммунный ответ к COVID-19. При этом в психиатрическом стационаре с поствакцинальным иммунитетом после иммунизации доля сотрудников составила 25,5% (ДИ 95% 20,7–30,7%), в областной больнице – 9,0% (ДИ 95% 4,2–16,4%) (табл. 1). Различия между группами работников с гибридным и поствакцинальным иммунитетом, в соответствии с t-критерием, достоверны ($t > 2$).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 3. Определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от сроков завершённой вакцинации
Figure 3. Determination of IgG to RBD Spike SARS-CoV-2 depending on the timing of completed vaccination

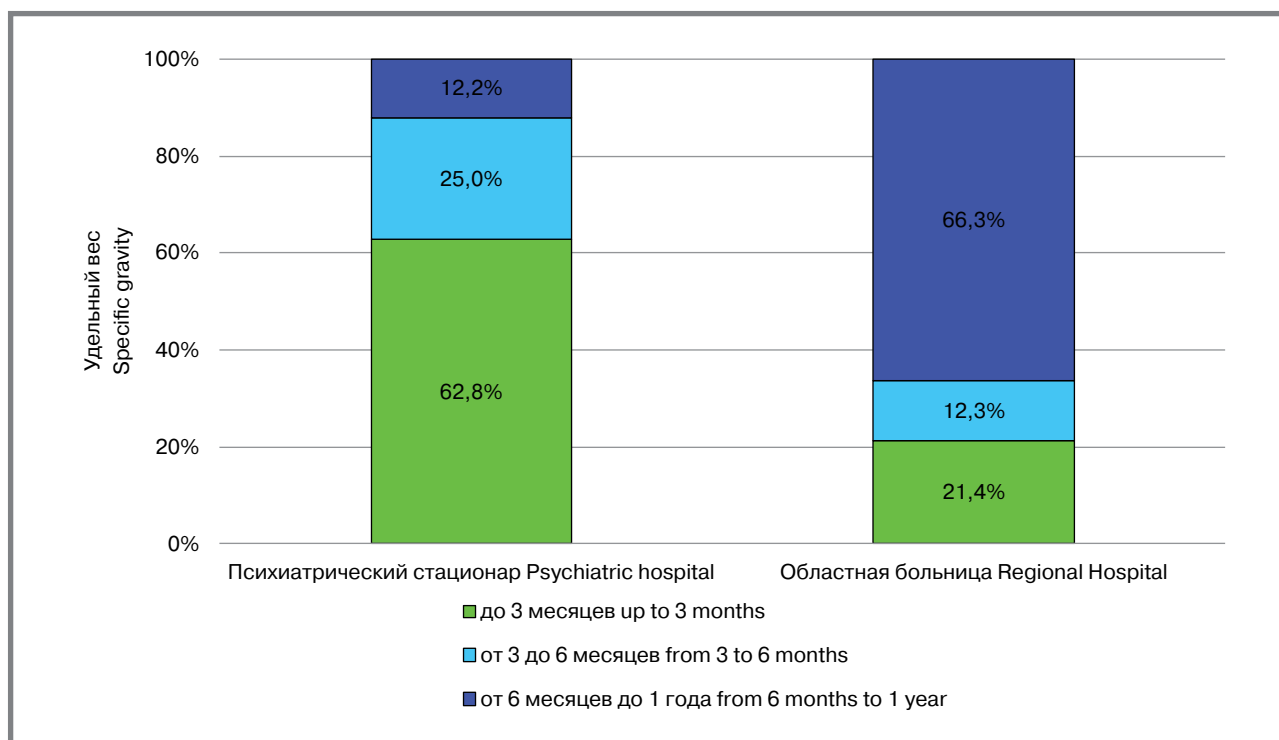
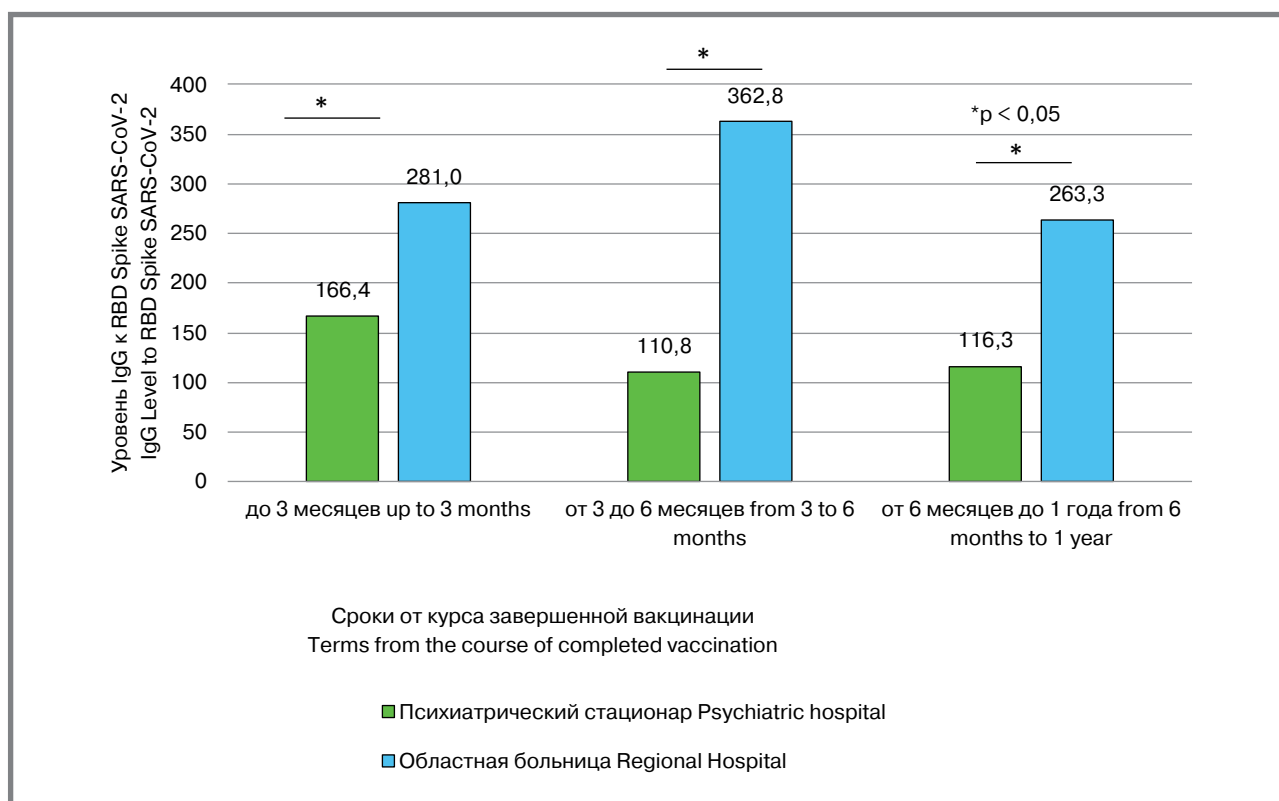


Рисунок 4. Уровень IgG к SARS-CoV-2 (BAU/ml) в зависимости от сроков завершённой вакцинации
Figure 4. IgG level to SARS-CoV-2 (BAU/ml) depending on the timing of completed vaccination



Медиана значений уровня IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 у сотрудников с гибридным иммунитетом как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице выше, чем только с поствакцинальным иммунитетом и составили 191,2 BAU/ml против 127,6 BAU/ml

и 370,0 BAU/ml против 237,2 BAU/ml ($p < 0,05$) соответственно (рис. 7).

Обсуждение

На сегодняшний день опубликованы результаты многочисленных исследований, посвященных

Рисунок 5. Клинические формы COVID-19 у заболевших сотрудников (%)
Figure 5. Clinical forms of COVID-19 in sick employees (%)

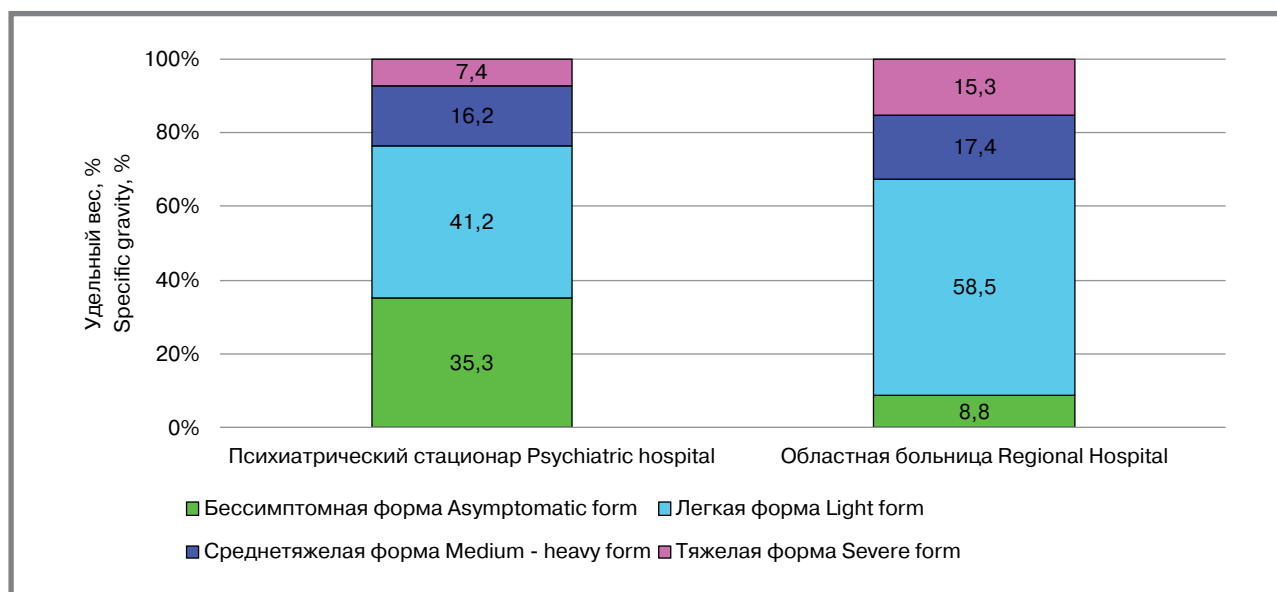
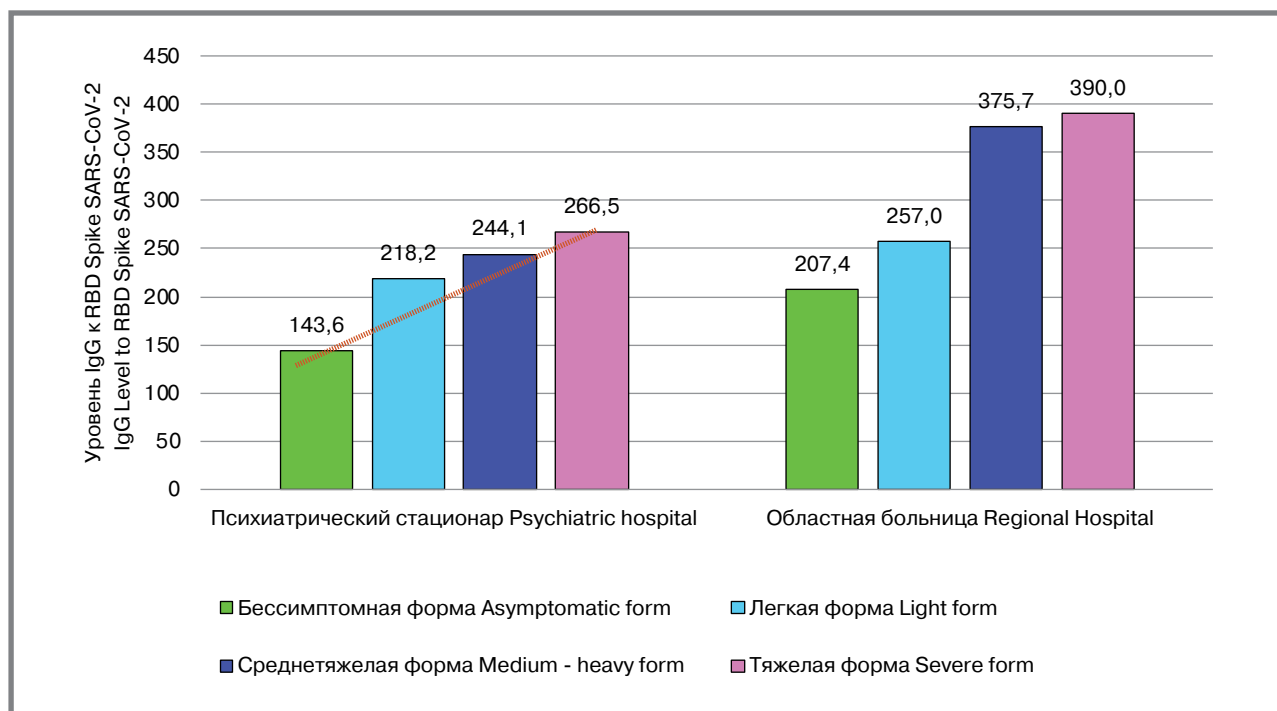


Рисунок 6. Содержание IgG к SARS-CoV-2 (BAU/ml) в зависимости от клинической формы COVID-19
Figure 6. IgG level to SARS-CoV-2 (BAU/ml) depending on the clinical form of COVID-19



изучению формирования поствакцинального гуморального иммунного [15–17]. Наша работа позволяет дать оценку гуморального иммунитета по уровню IgG к вирусу SARS-CoV-2 у сотрудников двух МО разного профиля, прошедших полный курс профилактики вакциной Гам-КОВИД-Вак.

Иммунологическая эффективность двух доз Спутник V, заявленная производителем вакцины, составляет более 91% [18]. По результатам, полученным другими авторами, после вакцинации IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в сыворотке крови выявляли у 90,0% и 99,4% медицинских работников

[2,19]. Наше исследование коррелирует с этими данными, IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 обнаружены у 92,9% медицинских сотрудников психиатрического стационара и у 98,0% – областной больницы. Результаты, полученные нами и другими авторами, подтверждают высокую иммунологическую эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак.

Важная роль в оценке противовирусной защиты от COVID-19 отводится определению уровня IgG, при этом нет полной ясности в том, какой уровень антител является протективным. По данным Кириллова И. А. и соавт., уровень IgG к RBD Spike

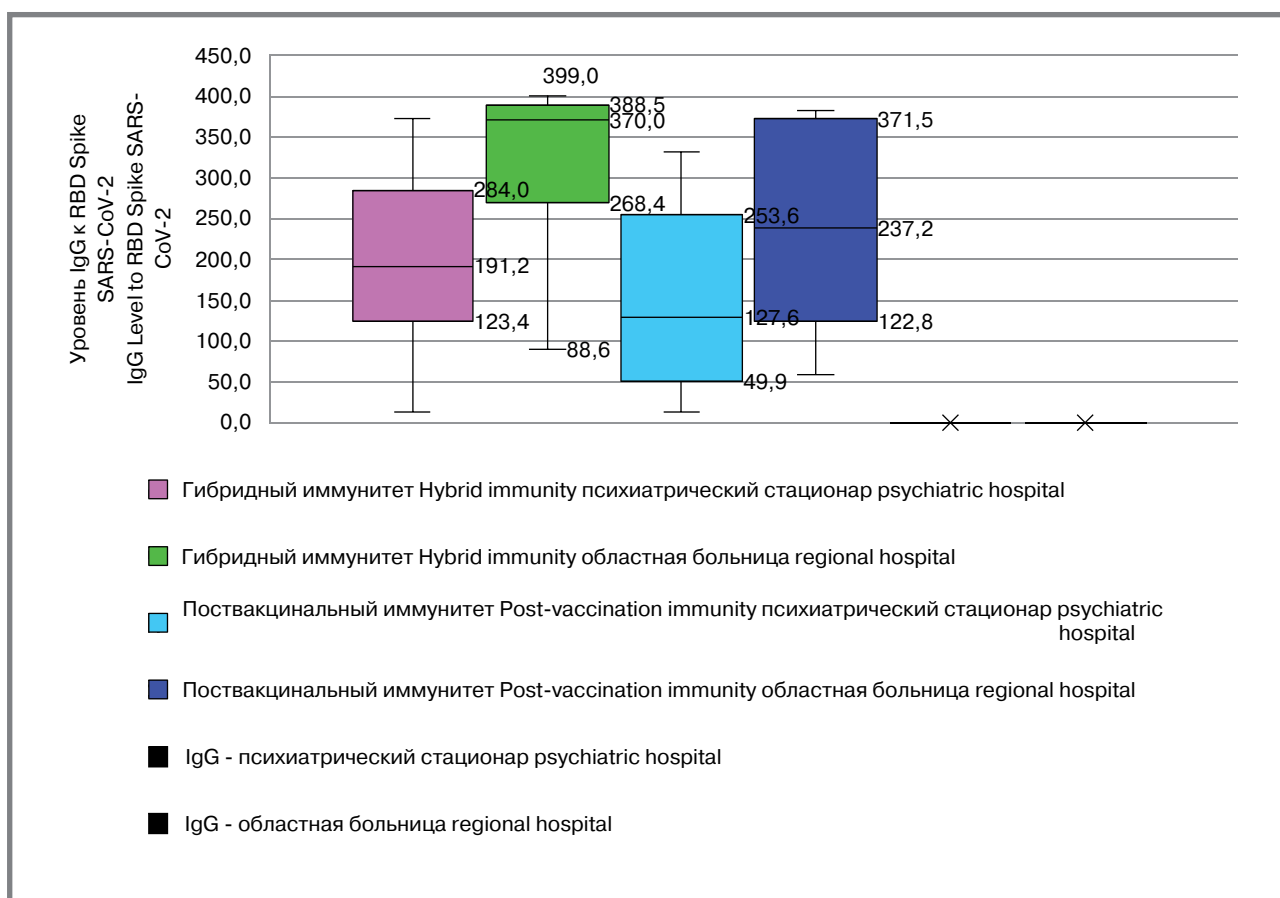
Таблица 1. Доля сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с гибридным и поствакцинальным иммунитетом

Table 1. The proportion of employees of a psychiatric hospital and a regional hospital with hybrid and post-vaccination immunity

Стационар Hospital	IgG -	IgG +	
		Гибридный иммунитет Hybrid immunity	Поствакцинальный иммунитет Post-vaccination immunity
Психиатрический стационар, % (ДИ 95%) Psychiatric hospital, % (95% CI)	7,1% (4,5–10,6%)	67,4% (61,9–72,6%)	25,5% (20,7–30,7%)
Областная больница, % (ДИ 95%) Regional hospital, % (95% CI)	2,0% (0,2–7,0%)	89,0% (81,2–94,4%)	9,0% (4,2–6,4%)

Рисунок 7. Медианы значений IgG к SARS-CoV-2 (BAU/ml) у сотрудников с гибридным и поствакцинальным иммунитетом

Figure 7. Median values of IgG to SARS-CoV-2 (BAU/ml) in employees with hybrid and post-vaccination immunity



SARS-CoV-2 у лиц, иммунизированных вакциной Гам-КОВИД-Вак, составил 460 BAU/ml [20]. В нашем исследовании установлено, что медианный уровень антител составил 178,0 BAU/ml в сыворотке крови у работников психиатрического стационара и 366,0 BAU/ml – в областной больнице.

Определение IgG к NC белку позволило обнаружить, что многие из сотрудников областной больницы перенесли COVID-19 (у 89,0% работников гибридный иммунитет), в связи с чем доля сотрудников с уровнем антител класса G 300 BAU/ml и более оказалась высокой и составила 70,0%. Полученные данные совпадают с результатами другого исследования, где высокие уровни

антител были обнаружены у 50% сотрудников МО [21]. Изучение поствакцинального уровня специфических антител у сотрудников МО закрытого типа, в частности психиатрических стационаров, практически отсутствует. По нашим данным, в психиатрическом стационаре только у 11,6% сотрудников присутствовали высокие уровни IgG, доля сотрудников с гибридным иммунитетом составила 67,4%.

К настоящему времени доподлинно не установлено, как долго определяются антитела после проведенного курса вакцинации и перенесенного заболевания COVID-19. По данным отечественных и зарубежных авторов, специфические IgG

сохраняются через 3 месяца [10,11], через 5–6 месяцев [12] и даже через 9–12 месяцев сохраняются на достаточно высоких уровнях [13]. После вакцинации в среднем наблюдаются достаточно высокие уровни специфических IgG в течение 4 месяцев, спустя 5–6 месяцев уровень антител начинает снижаться [22].

Анализ данных международных клинических исследований эффективности вакцины Спутник V показал сохранение специфических антител в течение 6 месяцев после завершения курса иммунизации [23,24]. У 62,8% работников психиатрического стационара IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в основном определялись до 3 месяцев, а у 66,3% сотрудников областной больницы – от 6 месяцев до 1 года.

Сотрудники двух МО переносили заболевание COVID-19 в основном в легкой форме (41,2% сотрудников психиатрического стационара и 58,5% – областной больницы), что подтверждает влияние вакцинации на снижение тяжести заболевания. При этом степень тяжести перенесенной инфекции напрямую влияет на уровень антител (более высокий уровень у лиц со среднетяжелыми и тяжелыми формами COVID-19), что коррелирует с данными, полученными в ходе других исследований [2,25].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании показана высокая иммунологическая эффективность

двукратной схемы иммунизации вакциной Гам-КОВИД-Вак: IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 были обнаружены у 92,9% сотрудников психиатрического стационара и у 98,0% сотрудников областной больницы. Высокий уровень IgG (более 300 BAU/ml) был выявлен у 11,6% сотрудников психиатрического стационара и у 70,0% сотрудников областной больницы, что связано с меньшей долей лиц с гибридным иммунитетом в психиатрическом стационаре, по сравнению с сотрудниками областной больницы (67,4% против 89,0% соответственно).

В ходе нашего исследования была установлена статистически значимая разница в уровнях специфических антител класса G после вакцинации у сотрудников МО различного профиля: 178,0 BAU/ml (психиатрический стационар) и 366,0 BAU/ml (областная больница). У сотрудников психиатрического стационара высокий уровень антител класса G сохранялся в течение 3 месяцев от завершения вакцинации (166,4 BAU/ml), а у сотрудников областной больницы – от 3 до 6 месяцев (362,8 BAU/ml), далее количество антител резко снижалось, что позволяет использовать метод определения IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в качестве критерия для серологической диагностики напряженности иммунитета к SARS-CoV-2 на разных сроках и, при необходимости, проводить ревакцинацию медицинского персонала, особенно в учреждениях закрытого типа.

Литература

1. Фельдблюм И. В., Репин Т. М., Девятков М. Ю. и др. Профилактическая эффективность отечественных вакцин против новой коронавирусной инфекции при иммунизации сотрудников медицинских организаций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023. Т.22, №1. С.22–27.
2. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Скляр М. С. и др. К вопросу оценки эффективности вакцинации сотрудников медицинских организаций против COVID-19 // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022. Т.21, №1. С.61–66.
3. Андреев И. В., Нечай К. О., Андреев А. И. и др. Поствакцинальный и постинфекционный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 // *Иммунология*. 2022. Т.43, №1. С.18–32.
4. Харченко Е. П. Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022. Т.21, №5. С.120–137.
5. Gushchin V., Pochtovyi A., Kustova D., et al. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, №23 P. 14670.
6. Stoma I., Korsak K., Voropaevet E., et al. Comparative study of immunogenicity and safety of Gam-COVID-Vac and Sinopharm BBIBP-CoV vaccines in Belarus // *Heliyon*. 2023. Vol. 9, №11 P.e21877.
7. Ермолович М. А., Колодкина В. Л., Самойлович Е. О. и др. Постинфекционный и поствакцинальный гуморальный иммунный ответ при COVID-19 у взрослых: качественная и количественная оценка // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023. Т.22, №3. С.50–56.
8. Нечай К. О., Андреев А. И., Андреев И. В. и др. Динамическая оценка напряженности иммунного ответа на SARS-CoV-2-инфекцию и иммунизацию против COVID-19 вакциной «Спутник V». *Иммунология*. 2023. Т.44, №2. С.157–166.
9. Чистякова Г. Н., Мальгина Г. Б., Устюжанин А. В., Ремизова И. И. Формирование противоиногоуморального и поствакцинального гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников перинатального центра // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, №4. С. 688–700.
10. Isho B., Abe K., Zuo M., et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients // *Sci. Immunol*. 2020 Vol. 5 P.eabe5511.
11. Iyer A., Jones F., Nodoushani A., et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients // *Sci. Immunol*. 2020. Vol. 5, №52 P. eabe0367.
12. Wajenberg A., Amanat F., Firpo A., et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020. Vol. 370. P. 1227–1230.
13. Топтыгина А. П., Семикина Е. Л., Закиров Р. Ш., Афридонова З. Э. Сопоставление гуморального и клеточного иммунитета у переболевших COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, №3. С. 495–504.
14. Калькулятор доверительного интервала биномиальной вероятности. Электронный ресурс. Доступен на: <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=85>
15. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации / И. В. Бухтияров, Ю. Ю. Горблянский, ред. М.: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2021. – 132 с. ISBN 987-5-6042929-7-6
16. Агафонова Е. В., Куликов С. Н., Решетникова И. Д. и др. Результаты исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 у медицинских работников: возрастные и профессиональные аспекты. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021. Т.20, №2. С.49–57.
17. Кузьменко С. А., Ликстанов М. И., Ошлыкова А. М. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости и течения новой коронавирусной инфекции Covid-19 у медицинских работников (на основе анализа данных пациентов, пролеченных в перепрофилированном инфекционном госпитале). *Медицина в Кузбассе*. 2020. №4. С. 21–24.
18. Logunov D., Dolzhikova I., Shchelyakov D., 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. Vol. 397, №10275. P. 671–681.
19. Babamahmoodi, F., Saedi, M., Alizadeh-Navaei, R., et al. Side effects and Immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran. *Sci Rep*. 2021. Vol.11 №21464.
20. Кириллов И. А., Пирожков А. П., Рубцов В. В. и др. Изучение иммуногенности вакцины Гам-КОВИД-Вак. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022. Т.22, №4. С.435–445.

21. 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. Т.22, №2. С.86–94.
22. Kombarova S., Aleshkin A., Novikova L., et al. Features of the Humoral Response to Infection, Vaccination, and Revaccination during COVID-19 // *Bull Exp Biol Med*. 2020. Vol. 173, P.734–739.
23. Dolzhikova I. V., Iliukhina A. A., Kovyrshina A. V., et al. Sputnik Light booster after Sputnik V vaccination induces robust neutralizing antibody response to B.1.1.529 (Omicron) SARS-CoV-2 variant // *medRxiv*. 2021. (ПРЕПРИНТ)
24. Ikegame S., Siddiquey M., Hung C., et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nature communications*. 2021. Vol. 12, №1. P. 4598.
25. Закурская В. Я., Сизякина Л. П., Харитонова М. В., Шлык С. В. Динамика специфического гуморального ответа у пациентов, перенесших COVID-19. *Иммунология*. 2022. Т.43, №1. С.71–77.

References

1. Feldblum I.V., Repin T.M., Devyatkov M.Yu., et al. Preventive effectiveness of domestic vaccines against a new coronavirus infection during immunization of employees of medical organizations. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2023; 22(1):22–27 (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-22-27
2. Platonova T.A., Golubkova A.A., Sklyar M.S., et al. On the issue of evaluating the effectiveness of vaccination of employees of medical organizations against COVID-19. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2022;21(1): 61–66 (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-61-66
3. Andreev I.V., Nechai K.O., Andreev A.I., et al. Post-vaccination and post-infectious humoral immune response to SARS-CoV-2 infection. *Immunology*. 2022; 43 (1): 18–32. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-18-32
4. Kharichenko E.P. The pandemic continues: omicrons, long-term covid, vaccination and vaccines. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2022;21(5):120–137. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137
5. Gushchin V., Pochtovyi A., Kustova D., et al. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14670. doi: 10.3390/ijms232314670.
6. Stoma I., Korsak K., Voropaevet E.V., et al. Comparative study of immunogenicity and safety of Gam-COVID-Vac and Sinopharm BBIBP-CorV vaccines in Belarus. *medRxiv*. 2022;9(11):e21877. doi: 10.1101/2022.02.05.22270499
7. Ermolovich M.A., Kolodkina V.L., Samoilovich E.O., et al. Post-infectious and post-vaccination humoral immune response in adults with COVID-19: qualitative and quantitative assessment. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2023;22(3):50–56. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-3-50-56
8. Nechai K.O., Andreev A.I., Andreev I.V., et al. Dynamic assessment of the intensity of the immune response to SARS-CoV-2 infection and immunization against COVID-19 with the Sputnik V vaccine. *Immunology*. 2023; 44(2):157–166. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-2-157-166.
9. Chistyakova G.N., Malgina G.B., Ustyuzhanin A.V., Remizova I.I. Formation of anti-infectious and post-vaccination humoral immunity to SARS-CoV-2 in medical workers of the perinatal center // *Infection and immunity*. 2022;12(4):688–700. (In Russ). doi: 10.15789/2220-7619-FOA-1856.
10. Isho B., Abe K., Zuo M., Jamal A., Rathod B. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol*. 2020;5:eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511
11. Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M. - Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci. Immunol*. 2020; 5(52):eabe0367. doi: 10.1126/sciimmunol.abe0367
12. Wajnberg A., Amanat F., Firpo A., et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020;370:1227–1230. doi: 10.1126/science.abd7728
13. Toptygina A.P., Semikina E.L., Zakirov R.Sh., Afridonova Z.E. Comparison of humoral and cellular immunity in patients with COVID-19 // *Infection and immunity*. 2022; 12(3):495–504. (In Russ). doi: 10.15789/2220-7619-COT-1809
14. Calculator of the confidence interval of binomial probability. Electronic resource. Available at: <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=85>
15. New coronavirus infection COVID-19: professional aspects of health and safety of medical workers: methodological recommendations / edited by I.V. Bukhtiyarov, Yu.Yu. Gorblyansky. – M.: AMT, FGBNU «Research Institute of MT». 2021. – 132 p. (In Russ). ISBN 987-5-6042929-7-6.
16. Agafonova E.V., Kulikov S.N., Reshetnikova I.D., et al. Results of the study of seroprevalence to SARS-CoV-2 in medical workers: age and professional aspects. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2021;20(2):49–57. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-49-57
17. Kuzmenko S.A., Likstanov M.I., Oshlykova A.M., et al. Epidemiological features of the incidence and course of the new coronavirus infection Covid-19 in medical workers (based on the analysis of data from patients treated in a repurposed infectious diseases hospital) // *Medicine in Kuzbass*. 2020;4:21–24. (In Russ). doi: 10.24411/2687-0053-2020-10035
18. Logunov D., Dolzhikova I., Shcheblyakov D., 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;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
19. Babamahmoodi F., Saeedi M., Alizadeh-Navaei R., et al. Side effects and Immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran. *Sci Rep*. 2021;11(21464). doi: 10.1038/s41598-021-00963-7
20. Kirillov I.A., Pirozhkov A.P., Rubtsov V.V., et al. Study of the immunogenicity of the Gam-COVID-Vac vaccine. *Biologics. Prevention, diagnosis, treatment*. 2022;22(4):435–445. (In Russ). doi: 10.30895/2221-996X-2022-22-4-435-445
21. Nikolaev N.S., Nazarova V.V., Pchelova N.N. et al. About the results of vaccination against COVID-19 employees of the Cheboksary medical organization. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2023;22(2):86–94. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-86-94
22. Kombarova SY, Aleshkin AV, Novikova LI, et al. Features of the Humoral Response to Infection, Vaccination, and Revaccination during COVID-19. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173:734–739. doi: 10.1007/s10517-022-05620-1
23. Dolzhikova I.V., Iliukhina A.A., Kovyrshina A.V., et al. Sputnik Light booster after Sputnik V vaccination induces robust neutralizing antibody response to B.1.1.529 (Omicron) SARS-CoV-2 variant. *medRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.12.17.21267976
24. Ikegame S., Siddiquey M., Hung C., et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nature communications*. 2021; 12(1):4598. doi: 10.1038/s41467-021-24909-9
25. Zakurskaya V.Ya., Sizyagina L.P., Kharitonova M.V., Shlyk S.V. Dynamics of specific humoral response in patients who underwent COVID-19. *Immunology*. 2022; 43 (1): 71–77 (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-71-77

Об авторах

- **Алена Андреевна Мурзина** – научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а. alena_11_08@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9029-9613>.
- **Александр Владимирович Зубков** – к. м. н., заведующий лабораторией иммунологической диагностики эндокринных заболеваний отдела иммунологии ФГНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а. +7 (495) 917-52-42, +7 (903) 618-02-78, alex_zubkov@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0056-5082>.
- **Оксана Анатольевна Свитич** – д. м. н., член-корр. РАН, директор ФГНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а. mech.inst@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>.
- **Алла Николаевна Каира** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, ФГНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а. allakaira@inbox.ru. SPIN-код: 5207-4570, <https://orcid.org/0000-0002-9378-6414>.

Поступила: 25.08.2023. Принята к печати: 16.11.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alena A. Murzina** – research associate, Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after V.I. I. Mechnikov», 5a, Maly Kazenny per., Moscow, 105064, Russia. alena_11_08@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9029-9613>.
- **Alexander V. Zubkov** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunological Diagnostics of Endocrine Diseases Department Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after V.I. I. Mechnikov», 5a, Maly Kazenny per., Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 917-52-42, +7 (903) 618-02-78, alex_zubkov@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0056-5082>.
- **Oxana A. Svitich** – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after V.I. I. Mechnikov», 5a, Maly Kazenny per., Moscow, 105064, Russia. mech.inst@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>.
- **Alla N. Kaira** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after A.I. I. Mechnikov», 5a, Maly Kazenny per., Moscow, 105064, Russia. allakaira@inbox.ru. SPIN-код: 5207-4570, <https://orcid.org/0000-0002-9378-6414>.

Received: 25.08.2023. Accepted: 16.11.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-99-107>

Экономическое бремя инвазивной менингококковой инфекции у детей в Республике Беларусь

Е. Н. Сергиенко*¹, И. Н. Кожанова¹, О. Н. Романова¹, А. Д. Солодов², П. А. Скутова³¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь³УЗ «3-я городская детская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Резюме

Инвазивная менингококковая инфекция (ИМИ) представляет собой значительную клиническую проблему и ассоциируется с высокой вероятностью тяжелых осложнений и летального исхода. Программы вакцинации от менингококка позволяют добиться значительной клинической эффективности, при этом требуют существенных финансовых затрат. Этот факт делает актуальным изучение экономического бремени менингококковой инфекции в условиях современного здравоохранения с целью получения базовых данных для проведения последующих исследований в области оценки медицинских технологий.

Цель. Оценка экономического бремени ИМИ в педиатрической практике в условиях здравоохранения Республики Беларусь.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование с использованием метода «стоимость болезни» при участии 22 детей с ИМИ, госпитализированных в 2018–2019 гг. в учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска. Все расчеты представлены в белорусских рублях. Для оценки затрат рассчитаны среднее \pm стандартное отклонение, минимальные – максимальные значения, медиана [Q1, Q3], доли затрат (%). Минимальные – максимальные значения и медиана [Q1, Q3] были рассчитаны с учетом возраста пациентов. **Результаты.** В затратах на лечение в организациях здравоохранения доля прямых затрат составила: на госпитализацию – 29,0%, на диагностику – 7,2%, на фармакотерапию – 8,3%. Значительная часть затрат приходилась на наблюдение после выписки пациента (55,4%).

Заключение. Ретроспективное исследование экономического бремени ИМИ в Республике Беларусь с использованием метода «стоимость болезни» демонстрирует значительное экономическое бремя инвазивной менингококковой инфекции, которое в долгосрочной перспективе обусловлено, прежде всего, наличием у пациента осложнений, а также влиянием смерти пациента на значение общих затрат. Полученные данные могут быть использованы при проведении национальных исследований оценки медицинских технологий.

Ключевые слова: инвазивная менингококковая инфекция, стоимость болезни, экономическое бремя, фармакоэкономика
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергиенко Е. Н., Кожанова И. Н., Романова О. Н. и др. Экономическое бремя инвазивной менингококковой инфекции у детей в Республике Беларусь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):99-107. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-99-107>

Economic Burden of Invasive Meningococcal Infection in Children in the Republic of Belarus

EN Sergienko**¹, IN Kozhanova¹, ON Romanova¹, AD Solodov², PA Scutova³¹Belarusian state medical university, Minsk, Republic of Belarus²Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and immunology, Minsk, Republic of Belarus³3rd City children's clinical hospital, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Relevance Invasive meningococcal infection (IMI) is a significant clinical problem and is associated with a high probability of severe complications and death. Vaccination programs against meningococcus can achieve significant clinical effectiveness and require significant financial costs. This makes it relevant to study the economic burden of meningococcal infection in the conditions of modern healthcare in order to obtain basic data for subsequent research in the field of evaluation of medical technologies.

* Для переписки: Сергиенко Екатерина Николаевна, к. м. н., доцент кафедры детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, Минск, ул. Голубева 22-1-1. +375 29 773-27-53, Serhiyenka@yandex.com. ©Сергиенко Е. Н. и др.

** For correspondence: Serhiyenka Katsiaryna N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of department of children infectious diseases Belarusian State Medical University, 22-1-1, Golubeva str., Minsk, 220116, Republic of Belarus. ©Serhiyenka KN, et al.

Aims. To assess the economic burden of IMI in children in the conditions of healthcare in the Republic of Belarus. **Material and methods:** a retrospective study using the "cost of illness" method was conducted for 22 children hospitalized in the city children's infectious clinical diseases hospital in 2018-2019. All values are presented in belarusian rubles. The average \pm standard deviation, minimum – maximum values, median [Q1, Q3], cost shares (%) are calculated for the cost values. The minimum– maximum values and median [Q1, Q3] were calculated for the age of the patients. **Results:** taking into account the costs of treatment in healthcare organizations of all patients studied, the share of direct costs of hospitalization was 29.0%, the share of direct costs of diagnosis – 7.2%, the share of direct costs of pharmacotherapy - 8.3%. A significant part of the costs accounted for observations after discharge and amounted to 55.4%. **Conclusion:** a retrospective study of the economic burden of MI in the Republic of Belarus using the "cost of illness" method in patients hospitalized in a public health organization demonstrates a significant economic burden of this disease, which in the long term is primarily due to the presence of complications in the patient, as well as the impact of the patient's death on the value of total costs. The data obtained can be used in conducting national research on the evaluation of medical technologies. **Keywords:** invasive meningococcal infection, the cost of the disease, economic burden, pharmacoeconomics
No conflict of interest to declare.

For citation: Sergienko EN, Kozhanova IN, Romanova ON, et al. Economic burden of invasive meningococcal infection in children in the Republic of Belarus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):99-107 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-99-107>

Введение

Инвазивная менингококковая инфекция (ИМИ) представляет собой инфекционное заболевание, вызванное бактерией *Neisseria meningitidis*. В настоящее время известны двенадцать разных серогрупп *N. meningitidis*, но более 96% случаев ИМИ вызваны серогруппами А, В, С, Y, и W [1]. Невзирая на доступность антибиотикотерапии, ИМИ остается серьезной клинической проблемой, ассоциированной с непредсказуемым течением и тяжелыми последствиями. Уровень летальности в разных странах варьирует от 10% до 40%, а осложнения заболевания развиваются у 10–30% выживших [2,3].

Ежегодно в мире регистрируется около 1,2–1,4 млн случаев ИМИ, из них 135 000–150 000 имеют неблагоприятный (летальный) исход. Это заболевание в основном поражает младенцев и детей в возрасте до 5 лет, а также подростков и молодых взрослых [4,5]. В Европе последние годы заболеваемость среди населения в целом составляет 0,7–0,9 на 100 тыс. населения (колеблется от 0,4 до 2,5–3,2 на 100 тыс. населения), причем почти в 20 раз выше у младенцев в возрасте до 1 года (до 16 на 100 тыс. детского населения) [6,7]. Актуальность данной инфекции во многом обусловлена и широким распространением носительства, особенно среди подростков и молодых взрослых. По некоторым данным, уровень носительства у них может достигать 25–30%. А как известно, именно носители является наиболее эпидемиологически значимым источником инфекции. Согласно литературным данным, на одного пациента с ИМИ приходится около 2–3 тыс. носителей *N. meningitidis* [8].

До 1913 г. летальность при ИМИ достигала 70–90%, на сегодняшний день – это 10–20%, в основном за счет молниеносных форм ИМИ, что ставит менингококковую инфекцию на первое место по уровню летальности среди вакциноуправляемых инфекций [9]. До 75% всех случаев с летальным исходом приходится на детей первых 5 лет жизни, из них 40% – первого года жизни.

Летальность зависит не только от возраста пациента, но и от серогруппы менингококка, вызвавшего ИМИ (серогруппа W связана с наибольшим числом летальных случаев – 12,8%, серогруппа C – 12,0%, серогруппа Y – 10,8% и серогруппа B – 6,9%), и клинической формы болезни (наиболее высокие показатели летальности при менингококковом сепсисе (менингококкемии), особенно при развитии септического шока [7,9].

До 20–30% выживших пациентов с ИМИ имеют долговременно сохраняющиеся осложнения [10]. Осложнения могут быть как ранними неврологическими (судороги, субдуральный выпот или эмпиема, гидроцефалия, повышенное внутричерепное давление, фокальные неврологические нарушения, тромбоз церебральных венозных синусов, инфаркт мозга), связанными с шоком и гипоперфузией тканей (некроз кожи, гангрена части или всей конечности/конечностей), так и долгосрочными. Долгосрочные осложнения могут носить нейropsychологический характер (глухота, эпилепсия, трудности в обучении, нарушения моторно-двигательного и психического развития), быть связаны с гипоперфузией тканей (кожные рубцы (может потребоваться пересадка кожи), с повреждением ростовой пластинки костей (могут потребоваться множественные хирургические операции до завершения роста костей), с артритом без или с повреждением сустава и т.д. Кроме того, было установлено, что у детей до одного года с ИМИ в 4,6 раза повышено скорректированное отношение шансов смерти по сравнению со здоровыми детьми; у детей, выживших после ИМИ, отмечается значительное увеличение числа случаев общей инвалидизации через 3–5 лет после перенесенного заболевания; у пациентов после перенесенной ИМИ в детском возрасте значительно снижены средние показатели состояния физического здоровья [11]. На самом деле спектр последствий ИМИ значительно больше и связан не только с самим пациентом. Зачастую бременем ИМИ для семьи

пациента, общества в целом и другими составляющими (юридические вопросы, социальные проблемы, психологический стресс и т.д.) пренебрегают, так как очень сложно их оценить в денежном эквиваленте.

Многолетняя динамика (1998–2020 гг.) заболеваемости ИМИ в Республике Беларусь имела выраженную тенденцию к снижению (от 3,7 до 0,4 на 100 тыс. населения), превышая эпидемический порог (более 2 на 100 тыс. населения) до 2008 г. [12]. В 2021 г. и 2022 г. отмечается рост заболеваемости до 0,7 и 1,3 на 100 тыс. населения соответственно, что наблюдается и во многих странах мира в постпандемическом периоде COVID-19. Уровень популяционной летальности в 1998–2020 гг. находился в пределах от 3,8% (2008 г.) до 15,7% (2020 г.), средняя летальность от ИМИ по стране за этот период составила 11,9% [12]. ИМИ регистрируются во всех регионах Республики Беларусь в течение всего года с активизацией эпидемического процесса в весенний период. Серогрупповой пейзаж менингококков, вызвавших ИМИ в различных регионах страны, имеет свои особенности. В целом по стране преобладает менингококк серогруппы В, однако анализ структуры менингококков последних лет показал увеличение доли серогрупп А, С, W, Y [12].

В Республике Беларусь отсутствуют доступные данные о долгосрочных исходах, использовании ресурсов здравоохранения и долгосрочном экономическом бремени ИМИ, что делает актуальным настоящее исследование.

Цель исследования – оценка экономического бремени ИМИ в педиатрической практике в условиях здравоохранения Республики Беларусь.

Материал и методы

Экономическая оценка выполнялась в рамках проспективного научного исследования по установлению особенностей менингококкового сепсиса у детей с учетом варианта течения патологического процесса. Клиническая часть исследования носила проспективный характер (с отслеживанием долгосрочных последствий), экономическая часть – ретроспективный характер с использованием метода «стоимость болезни» [13]. При выполнении исследования экономического бремени были использованы данные о 22 детях с ИМИ последовательно госпитализированных в 2018–2019 гг. в городскую детскую инфекционную клиническую больницу. Медиана возраста составила 1,67 года (0,83 – 3 года), возраст младшего ребенка – один месяц, самого старшего – 17 лет. Дети первых пяти лет жизни составили 86,4%. Доля девочек – 36,4%, мальчиков – 63,6%. Собирались демографические данные о пациентах (пол, возраст); объем использованных ресурсов системы здравоохранения при ведении каждого пациента, сведения об осложнениях и долгосрочных последствиях заболевания (четырёхлетний период

наблюдения). При выполнении анализа «стоимость болезни» учитывались: прямые медицинские затраты на госпитализацию (собственно госпитализация, диагностика, фармакотерапия); прямые медицинские затраты на последствия инфекции (ампутация, кохлеарная имплантация, амбулаторное наблюдение после выписки); не прямые затраты (выплаты пособий по временной нетрудоспособности одному из родителей детей в возрасте от 3 до 14 лет, произведенный валовой внутренний продукт (ВВП) вследствие временной нетрудоспособности одного из родителей детей и потерянных лет продуктивной жизни из-за смерти пациента). Все финансовые расчеты проведены в 2022–2023 гг. по действующим тарифам. Все значения представлены в белорусских рублях. Для оценки затрат рассчитаны среднее \pm стандартное отклонение, минимальные – максимальные значения, медиана [Q1, Q3], доли затрат (%). Минимальные – максимальные значения и медиана [Q1, Q3] были рассчитаны с учетом возраста пациентов.

Результаты исследования

Из 22 пациентов 19 (86,4%) имели смешанную форму ИМИ (менингококцемия, гнойный менингит) и три пациента (13,6%) – гнойный менингит менингококковой этиологии. Септический шок развился у пяти пациентов (22,7%) и у одного пациента (4,54%) – синдром Уотерхауса-Фредериксена. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $16,59 \pm 6,23$ дня (от 7 до 29 дней). Из них нахождение в отделении интенсивной терапии и реанимации продолжалось $5,77 \pm 3,62$ дней (от 2 до 13 дней). Пребывание в палате инфекционного отделения составило в среднем $11,8 \pm 5,98$ дней (от 2 до 23 дней). С выздоровлением были выписаны 18,2% детей, 68,2% – с улучшением. В другую медицинскую организацию были переведены 9,1% детей. Один ребенок умер. Двум пациентам была проведена кохлеарная имплантация в связи с развившейся нейросенсорной тугоухостью, один пациент пережил ампутацию нижней конечности.

Характеристика прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи пациентам детского возраста с ИМИ представлена в таблице 1.

Прямые медицинские затраты на ведение пациентов с ИМИ детского возраста составят Me – 8935 бел. руб. (5662,56–12903,31 бел. руб.), в том числе прямые затраты на госпитализацию – 5002,98 бел. руб. (3860,28–6485,83 бел. руб.); прямые затраты на диагностику – 1107,64 бел. руб. (718,40–1621,68 бел. руб.); прямые затраты на фармакотерапию 534,81 бел. руб. (195,12–1884,98 бел. руб.) (рис. 1).

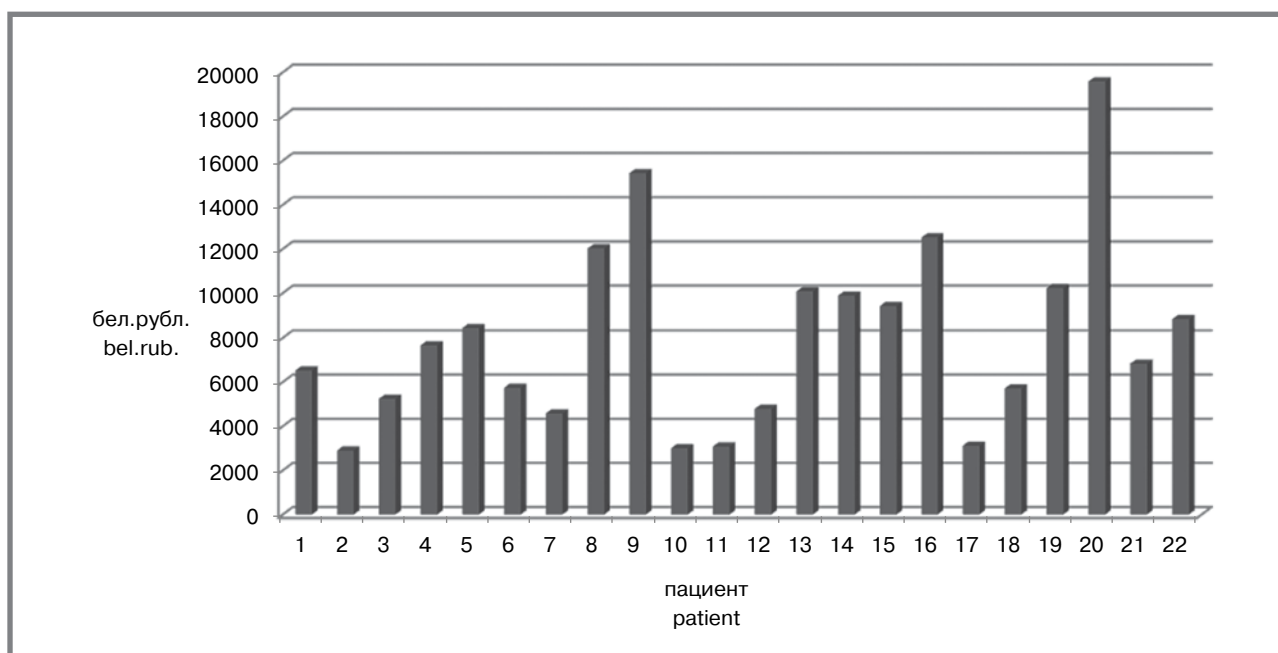
Пациенты, перенесшие ИМИ, нуждаются в наблюдении после выписки, которое включает осмотры врачей-специалистов (педиатра, инфекциониста, невролога, окулиста, сурдолога), выполнение инструментальных исследований

Таблица 1. Характеристика прямых затрат при оказании медицинской помощи детям с ИМИ, бел. руб.
Table 1. Characteristics of direct medical costs in children's patients with IMI, bel. rub.

Вид затрат Cost type	Медиана Median	Интерквартильный размах Interquartile range		Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value
Прямые медицинские затраты Direct medical costs	8935,00	5662,56	12903,31	2899,4	93744,7
из них прямые затраты на госпитализацию of these, the direct costs of hospitalization	5002,98	3860,28	6485,83	2313,4	9339,6
из них прямые затраты на диагностику of these, direct diagnostic costs	1107,64	718,40	1621,68	394,0	3029,3
из них прямые затраты на фармакотерапию of these, the direct costs of pharmacotherapy	534,81	195,12	1884,98	49,9	12 283,2
наблюдение после выписки follow-up after discharge	882,53	882,53	1000,13	882,5	84 900,0
Доля каждого вида затрат в общих прямых медицинских затратах на 22 пациента The share of each type of cost in the total direct medical costs per 22 patients					
Доля прямых затраты на госпитализацию, % Share of direct hospitalization costs, %				29,0	
Доля прямых затраты на диагностику, % Share of direct diagnostic costs, %				7,2	
Доля прямых затраты на фармакотерапию, % Share of direct pharmacotherapy costs, %				8,3	
Доля наблюдения после выписки, % Share of follow-up after discharge, %				55,4	

Рисунок 1. Прямые медицинские затраты, осуществленные в острую фазу заболевания (госпитализация), бел. руб.

Figure 1. Direct medical costs for the acute phase of the disease (hospitalization), bel. rub.

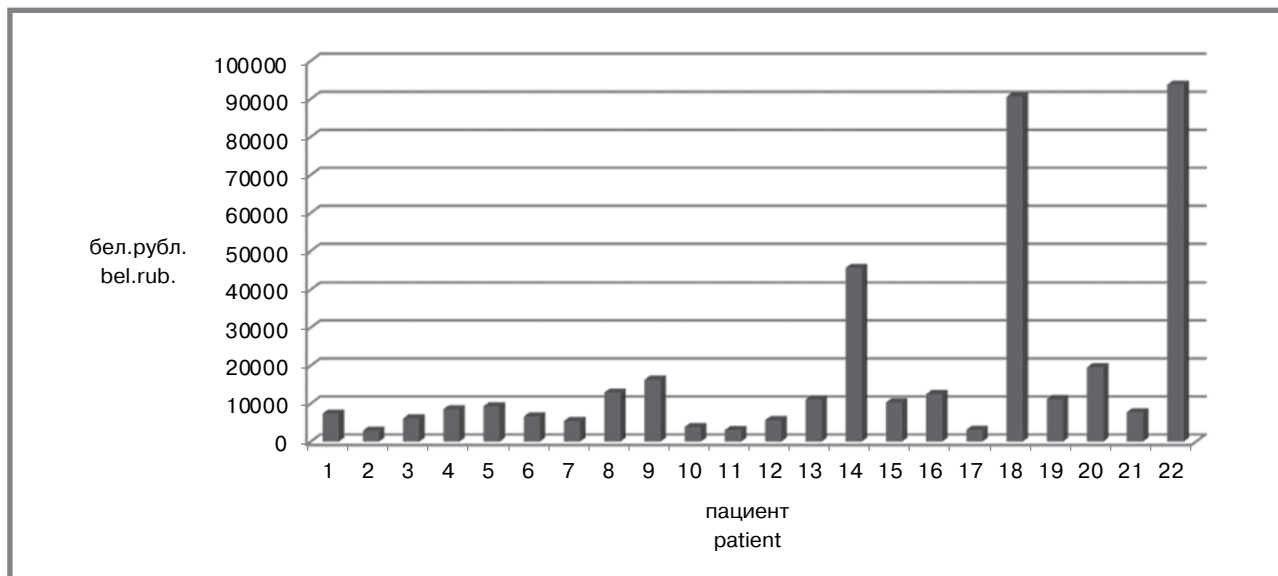


(ЭЭГ, транскраниальную доплерографию, МРТ, нейросонографию). У пациентов, включенных в исследование, также отмечалось несколько

случаев тяжелых осложнений инфекции: ампутация нижней конечности, два случая нейросенсорной тугоухости, потребовавшей кохlearной

Рисунок 2. Прямые медицинские затраты при оказании помощи пациентам с ИМИ с учетом наблюдения после выписки и развившихся осложнений, бел. руб.

Figure 2. Direct medical costs in providing care to patients with IMI, taking into account follow-up after discharge and complications that have developed, bel. rub.



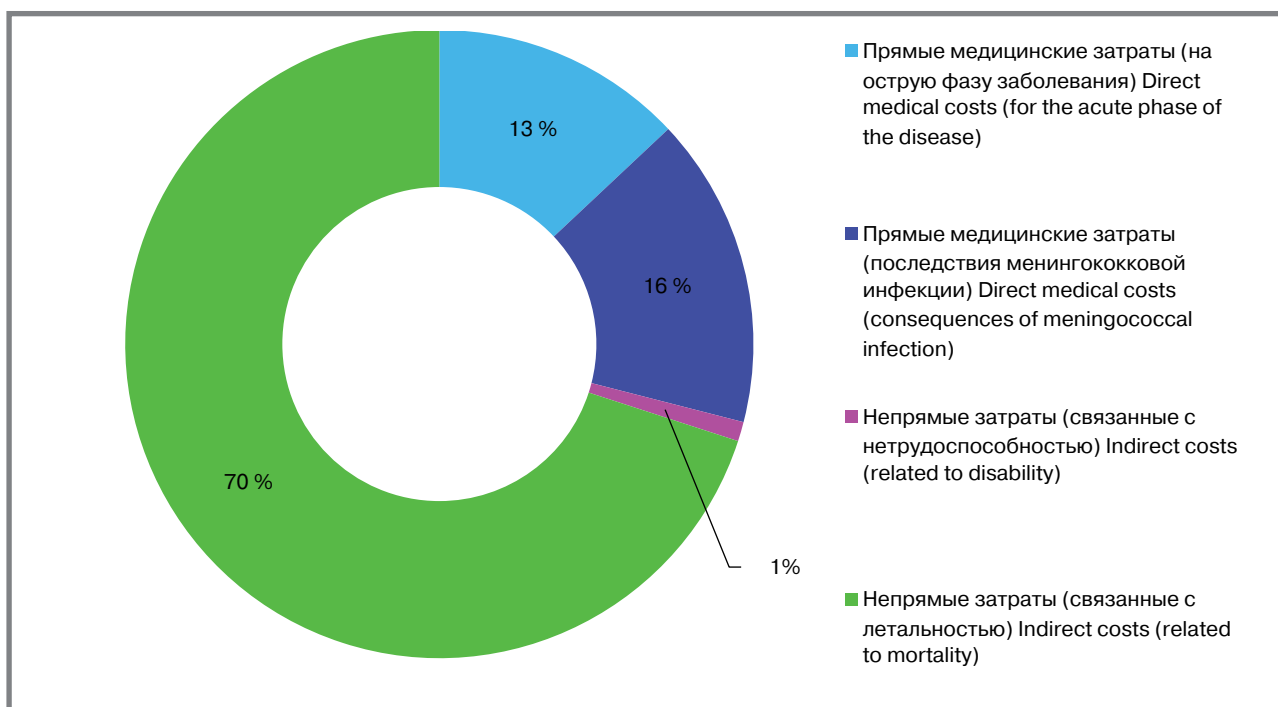
имплантации. Соответственно прямые медицинские затраты на наблюдение за пациентами после выписки составили Ме – 882,53 бел. руб. (882,53 – 1000,13 бел. руб.) с диапазоном минимальных-максимальных затрат от 882,5 до 84900,0 бел. руб. на одного пациента. В целом, с учетом затрат на лечение в организациях здравоохранения всех 22 пациентов, доля прямых затрат: составила на госпитализацию 29,0%, на диагностику – 7,2%, на фармакотерапию – 8,3%. Значительная часть

затрат приходилась на процесс наблюдения после выписки и составила 55,4% (рис. 2).

Непрямые (не связанные непосредственно с оказанием медицинской помощи) затраты на одного пациента составили: выплаты по временной нетрудоспособности – Ме – 933 бел. руб. (882,5–1152,96 бел. руб.); потери ВВП за период временной нетрудоспособности – 2191 бел. руб. (1773,4–2503,6 бел. руб.). Значительный вклад в размер непрямых затрат вносит смерть

Рисунок 3. Структура затрат для исследуемой когорты пациентов (22 человека) с ИМИ

Figure 3. Cost structure for the study cohort of patients (22 people) with IMI



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

пациента – 930579 бел. руб. с учетом потерянной выгоды от утраты лица трудоспособного возраста (рис. 3).

В структуре всех затрат доля прямых медицинских составляет 29,37%, а доля непрямых – 70,63%. В абсолютных значениях прямые медицинские затраты на одного пациента достигают 17 902 бел. руб., общие затраты на одного пациента – 60 948 бел. руб.

Серьезные последствия перенесенной ИМИ отмечены у троих пациентов – ампутация конечности и у двоих детей – кохлеарная имплантация. Один пациент умер в следствие развившейся молниеносной формы менингококцемии. Пациенты с последствиями инфекции и умерший преопределили экономическое бремя заболевания в нашем исследовании (рис. 4).

Таким образом, прямые медицинские затраты на пациентов с последствиями ИМИ превышают таковые на пациентов без осложнения после ИМИ более чем в пять раз, а общие затраты – более, чем в 22 раза с превышением по всем отдельным видам затрат: прямые медицинские затраты в острую фазу заболевания – в 1,5 раза, прямые медицинские затраты на лечение последствий ИМИ – в 10 раз. Значительный вклад в экономическое бремя ИМИ с последствиями вносит преждевременная смерть.

Обсуждение

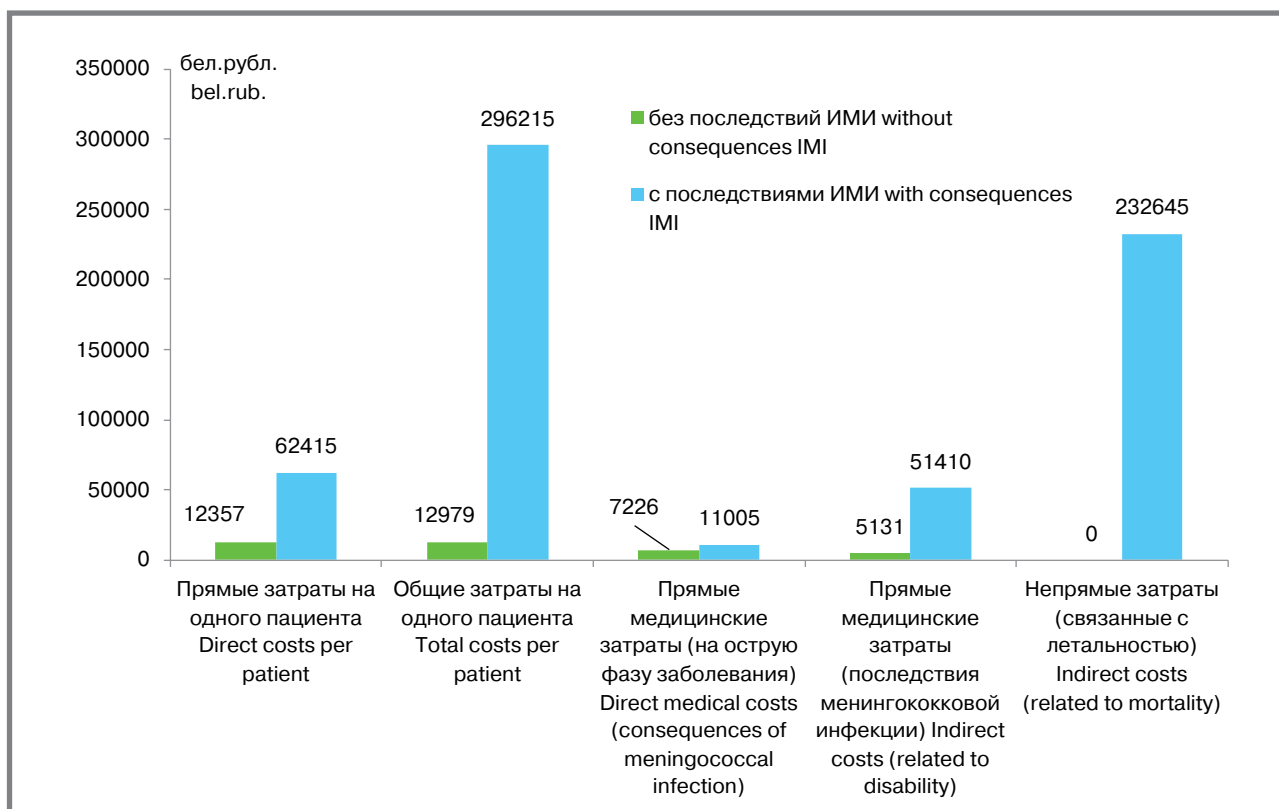
Проведенное исследование показывает, что ИМИ, не являясь широко распространенным заболеванием,

генерирует значительное экономическое бремя как для системы здравоохранения, так и для общества в целом. В абсолютных значениях прямые медицинские затраты на одного пациента составляют 17 902 бел. руб., общие затраты на одного пациента – 60 948 бел. руб. С учетом общих затрат на всех включенных в исследование пациентов доля прямых медицинских затрат составляет 29,37%, непрямых – 70,63% в общей структуре. Пациенты с осложнениями ИМИ, а также умершие от инфекции вносят значительный и диспропорциональный вклад в размер затрат, увеличивая их в десятки раз по сравнению с затратами на пациентов без осложнений. Данный факт имеет важное значение, так как постинфекционные осложнения – это явление, характерное для менингококковой инфекции. Так, по литературным данным, последствия ИМИ развиваются у 23,5–58% заболевших [14 –16].

В исследовании Huang, 2020 [17] вероятность развития осложнений составила 13% к моменту выписки из стационара и 23,5% в последующий период наблюдения. В систематическом обзоре Striffler, 2016 [18] показано, что наиболее частыми последствиями ИМИ были нарушения слуха, когнитивные нарушения, психологические проблемы, а также синдром Уотерхауза-Фридрихсена, сопровождающийся кровоизлиянием в надпочечники (11,6%), хроническая почечная недостаточность (7,5%).

В исследовании Davis, 2011 [14] проанализировали частоту осложнений после ИМИ в течение

**Рисунок 4. Характеристика затрат у пациентов с и без последствий ИМИ, бел. руб.
Figure 4. Cost characteristics in patients with and without consequences of IMI, bel. rub.**



одного года после постановки диагноза. В 9% случаях ИМИ наблюдалась хроническая почечная недостаточность, но случаев кровоизлияния в надпочечники не наблюдалось. У пациентов, включенных в наше исследование, у одного пациента была выполнена ампутация (4,54%), двум пациентам понадобилась кохлеарная имплантация (9,09%), один пациент умер (4,54%). Синдром Уотерхауза-Фридрихсена был зафиксирован у одного пациента (4,54%).

Экономическое бремя менингококковой инфекции анализировалось в ряде зарубежных исследований. Эти исследования сложно напрямую сравнивать с нашим, учитывая различия в дизайне, системе финансирования здравоохранения и социальных выплат, а также в базовых показателях развития экономик, используемых для оценок долгосрочных последствий заболевания. Вместе с тем результаты этих исследований подтверждают отмеченные нами тенденции: значительное экономическое бремя острого состояния, диспропорциональность затрат, ассоциированную с наличием/отсутствием последствий заболевания, преобладание не прямых медицинских затрат и затрат, связанных с последствиями инфекции.

Исследование Weil-Olivier, 2021 [19] показало, что средняя стоимость госпитализации человека составила 11 256 евро и увеличивалась для пациентов с осложнениями. Годовые затраты после перенесенной ИМИ, составили 4254 евро в случае отсутствия осложнений, 10 799 евро при одном осложнении и 20 096 евро с более, чем одним. Дополнительные расходы были связаны главным образом с ликвидацией последствий заболевания. Среди последствий авторы отметили ампутации, рубцевание кожи и умственную отсталость, которые привели к затратам на одного пациента, превышающим 20 000 евро в первый год и более 10 000 евро в последующие годы.

Немецкое исследование Huang, 2020 [17] показало, что средние затраты на госпитализацию, связанную с ИМИ, составили в среднем от 9 620 до 22 197 евро. ИМИ проводила к тяжелым осложнениям и последствиям, что требовало использования больших ресурсов здравоохранения.

Расходы здравоохранения на один случай ИМИ были оценены в Канаде в 45 768–52 631 канадских долларов, 18 920 долларов США – в Дании, в США только на госпитализацию – 23 294 доллара США [20].

Проведенное в Мексике исследование госпитализаций по поводу ИМИ Chacon-Cruz, 2022 [20] показало, что средняя стоимость одного случая ИМИ составила 20 676 долларов США, из которых прямые затраты на здравоохранение – 20 195 долларов США, а социальные – 481 доллар США.

Стоимость лечения острых эпизодов ИМИ была оценена в исследовании Christensen, 2013 [21] и составила 5045 и 4798 евро на случай ИМИ у пациентов в возрасте моложе 16 лет и старше 16 лет соответственно. Аналогичный

результат был получен в исследовании, проведенном в Австралии, где средняя стоимость госпитализации в связи с острой формой ИМИ была существенно выше по сравнению с затратами на «среднего» инфекционного пациента в государственных больницах (12 312 долларов США против 4 918 долларов США соответственно) [15].

В исследовании, проведенном во Франции, Benard, 2016 [22], оценивались затраты на один случай в течение жизни при тяжелой форме ИМИ с точки зрения общества. Затраты на протяжении всей жизни варьировались от 768 875 до 2 267 251 евро в зависимости от ожидаемых осложнений и последствий.

Следует отметить определенные методологические ограничения проведенного исследования. Данные были получены из одной организации здравоохранения. При оценке затрат не учитывались социальные затраты (затраты на уход, выплаты по вероятной инвалидности, финансовые потери семьи из-за психологических проблем, связанных с болезнью ребенка) за исключением выплат по временной нетрудоспособности и потерь ВВП.

Заключение

Проведенное ретроспективное исследование экономического бремени ИМИ в Республике Беларусь с использованием метода «стоимость болезни» с использованием данных 22 пациентов, госпитализированных в государственную организацию здравоохранения, демонстрирует значительные экономические потери от этого заболевания. В долгосрочной перспективе бремя ИМИ может значительно возрасти, прежде всего, при наличии у пациента осложнений, а также в случае смерти пациента. Полученные данные могут быть использованы при проведении национальных исследований оценки медицинских технологий при выполнении клинико-экономического моделирования. В частности, подобные исследования необходимы для определения целесообразности и выбора программ вакцинации и других профилактических мероприятий, а также обоснования оптимальных стратегий ведения пациента с острым заболеванием [23,24].

Таким образом, затраты, связанные с ИМИ, варьируются в зависимости от ряда факторов, включая клиническую картину заболевания и наличие/отсутствие долгосрочных последствий, которые наблюдаются у пациентов. Экономическое бремя ИМИ различается в разных странах в зависимости от наличия ресурсов здравоохранения, принципов финансирования, характеристик национальной экономики. Понимание национального бремени ИМИ и его широкого экономического воздействия (помимо прямых медицинских затрат непосредственно на отрасль здравоохранения) позволило принимать обоснованные управленческие решения при определении приоритетов распределения ресурсов.

Литература

1. Purmohamad A, Abasi E, Azimi T, et al. Global estimate of *Neisseria meningitidis* serogroups proportion in invasive meningococcal disease: A systematic review and meta-analysis // *Microbial Pathogenesis*. 2019. Vol. 134. P. 103571.
2. Martino 'n-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements // *Journal of Adolescent Health*. 2016; Vol. 59, №2. P. 12-20.
3. Olbrich K.J., Muller D., Schumacher S., et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers // *Infectious Diseases and Therapy*. 2018. Vol. 7, №4. P. 421-438.
4. Martínón-Torres F. J. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements // *Adolescent Health*. 2016. Vol. 59, №2. P. 12-20.
5. Wang B., Santoreneos R., Giles L., et al. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis // *Vaccine*. 2019. Vol. 37, №21/P. 2768-2782.
6. ECDC. Invasive meningococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2017. Доступно по: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>. Ссылка активна на 26 октября 2023.
7. Nuttens C., Findlow J., Balmer P., et al. Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017 // *Eurosurveillance*. 2022. Vol. 27, №3. P. 2002075.
8. Christensen H., May M., Bowen L., et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Infectious Diseases*. 2010. Vol. 10, №12. P. 853-861.
9. Martínón-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements // *Adolescent Health*. 2016. Vol. 59, №2. P. 12-20.
10. Stein-Zamir C., Shoob H., Sokolov I., et al. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children // *Pediatric Infectious Diseases*. 2014. Vol. 33, №7. P. 777-779.
11. Olbrich K.J., Müller D., Schumacher S., et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infection Diseases Therapy*. 2018. Vol. 7, №4. P. 421-438.
12. Федорова И.В., Сергиенко Е.Н., Романова О.Н. и др. Менингококковая инфекция в Республике Беларусь: от «безобидного» носительства до сепсиса // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2022. Т.11, №3. С. 181-191.
13. Ягудина Р. И., Литвиненко М. М. Анализ «Стоимости болезни» как базовый метод фармакоэкономических исследований различных уровней системы здравоохранения // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014. №1. С. 55-59.
14. Davis K.L., Misurski D., Miller J., et al. Cost impact of complications in meningococcal disease: evidence from a United States managed care population // *Human Vaccine*. 2011. Vol. 7, №4. P. 458-465.
15. Wang B, Haji Ali Afzali H., Marshall H. The inpatient costs and hospital service use associated with invasive meningococcal disease in South Australian children // *Vaccine*. 2014. Vol. 32, №37. P. 4791-4798.
16. Stoof S.P., Rodenburg G.D., Knol M.J., et al. Disease Burden of Invasive Meningococcal Disease in the Netherlands Between June 1999 and June 2011: A Subjective Role for Serogroup and Clonal Complex // *Clinical Infectious Diseases*. 2015. Vol. 61, №8. P. 1281-1292.
17. Huang L., Heuer O.D., Janben S., et al. Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: Evidence from a large German claim database // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, №1. P. e0228020.
18. Striffler L., Morris S.K., Dang V., et al. The Health Burden of Invasive Meningococcal Disease: A Systematic Review // *Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016. Vol. 5, №4. P. 417-430.
19. Weil-Olivier C, Taha M.K., Emery C., et al. Healthcare Resource Consumption and Cost of Invasive Meningococcal Disease in France: A Study of the National Health Insurance Database // *Infectious Diseases Therapy*. 2021. Vol. 10, №3. P. 1607-1623.
20. Chacon-Cruz E., Lopatynsky-Reyes E.Z., Huerta-Garcia G., et al. Economic burden of meningococcal disease in children and adolescents in Tijuana, Mexico // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022. Vol. 18, №6. P. 2103319.
21. Christensen H., Irving T., Koch J., et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero(R) to reduce meningococcal group B disease in Germany // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, №29. P. 3412-3419.
22. Benard S., Wright C., Voisine J., et al. Lifetime cost of meningococcal disease in France: Scenarios of severe meningitis and septicemia with purpura fulminans // *Infection and Public Health*. 2016. Vol. 9, №3. P. 339-347.
23. Beck E., Klint J., Neine M., et al. Cost-effectiveness of 4CMenB infant vaccination in England: a comprehensive valuation considering the broad impact of serogroup B invasive meningococcal disease // *Value Health*. 2021. Vol. 24. P. 91-104.
24. Gasparini R., Landa P., Amicizia D., et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero(R)) against meningococcal B disease: a cost-effectiveness analysis // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016. Vol. 12. P. 2148-2161.

References

1. Purmohamad A, Abasi E, Azimi T, et al. Global estimate of *Neisseria meningitidis* serogroups proportion in invasive meningococcal disease: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*. 2019;134:103571. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103571>
2. Martino 'n-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *Journal of Adolescent Health*. 2016;59(2):S12-20. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.03.041>
3. Olbrich KJ, Muller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infectious Diseases and Therapy*. 2018; 7(4):421-38. <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0213-2>
4. Martínón-Torres F. J. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *Adolescent Health*. 2016;59(2):12-20. <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0213-2>
5. Wang B., Santoreneos R., Giles L., et al. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019;37(21):2768-82. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.020
6. ECDC. Invasive meningococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2017. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>. Accessed: 26 октября 2023.6.
7. Nuttens C., Findlow J., Balmer P., et al. Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017. *Eurosurveillance*. 2022;27(3):2002075. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.3.2002075
8. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(12):853-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6
9. Martínón-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Diseases: Conventional and Under-recognized Elements. *Adolescent Health*. 2016;59(2):S12-20. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041
10. Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, et al. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children. *Pediatric Infectious Diseases*. 2014;33(7):777-9. doi.org/10.1097/INF.0000000000000282
11. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infection Diseases Therapy*. 2018;7(4):421-38. doi: 10.1007/s40121-018-0213-2
12. Fedorova IV, Sergienko EN, Romanova ON, et al. Meningococcal infection in the Republic of Belarus: from «harmless» carrier to sepsis. *Clinical infectology and parasitology*. 2022;11(3):181-191. (In Russ).
13. Yagudina RI, Litvinenko MM. Analysis of the «Cost of disease» as a basic method of pharmacoeconomical research at various levels of the healthcare system. *Bulletin of the Scientific Center for the Examination of Medical Products*. 2014;1:55-59. (In Russ).
14. Davis KL, Misurski D, Miller J, et al. Cost impact of complications in meningococcal disease: evidence from a United States managed care population. *Human Vaccine*. 2011;7(4):458-65. doi. org/10.4161/hv.7.4.14434
15. Wang B, Haji Ali Afzali H, et al. The inpatient costs and hospital service use associated with invasive meningococcal disease in South Australian children. *Vaccine*. 2014;32(37):4791-8. doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.069
16. Stoof SP, Rodenburg GD, Knol MJ, et al. Disease Burden of Invasive Meningococcal Disease in the Netherlands Between June 1999 and June 2011: A Subjective Role for Serogroup and Clonal Complex. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61(8):1281-92. doi: 10.1093/cid/civ506
17. Huang L, Heuer OD, Janben S, et al. Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: Evidence from a large German claims database. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228020. doi: 10.1371/journal.pone.0228020
18. Striffler L, Morris SK, Dang V, et al. The Health Burden of Invasive Meningococcal Disease: A Systematic Review. *Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016 Dec; 5(4):417-30. doi: 10.1093/jpids/piv065
19. Weil-Olivier C, Taha MK, Emery C, et al. Healthcare Resource Consumption and Cost of Invasive Meningococcal Disease in France: A Study of the National Health Insurance Database. *Infectious Diseases Therapy*. 2021;10(3):1607-23. doi: 10.1007/s40121-021-00468-w
20. Chacon-Cruz E, Lopatynsky-Reyes EZ, Huerta-Garcia G, et al. Economic burden of meningococcal disease in children and adolescents in Tijuana, Mexico. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(6):2103319. doi: 10.1080/21645515.2022.2103319

21. Christensen H, Irving T, Koch J, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero(R) to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*. 2016; 34(29):3412-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.004>
22. Benard S, Wright C, Voisine J, et al. Lifetime cost of meningococcal disease in France: Scenarios of severe meningitis and septicemia with purpura fulminans. *Infection and Public Health*. 2016;9(3):339-47. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.10.016>
23. Beck E, Klint J, Neine M, et al. Cost-effectiveness of 4CMenB infant vaccination in england: a comprehensive valuation considering the broad impact of serogroup B invasive meningococcal disease. *Value Health*. 2021;24:91-104. doi: 10.1016/j.jval.2020.09.004
24. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero(R)) against meningococcal B disease: a cost-effectiveness analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12:2148-61. doi: 10.1080/21645515.2016.1160177

Об авторах

- **Екатерина Николаевна Сергиенко** – к. м. н., доцент кафедры детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». +375 29 773 27 53, Serhiyenka@yandex.com. ORCID 0000-0002-3876-8707.
- **Ирина Николаевна Кожанова** – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». +375 29 687 04 01, kozhanovairina@mail.ru.
- **Оксана Николаевна Романова** – д. м. н., профессор кафедры детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». +375 29 653 53 80, romox@tut.by. ORCID 0000-0001-7383-1727.
- **Артур Дмитриевич Солодов** – педиатр, онколог-гематолог, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. +375 29 851 17 61, solodovartur@gmail.com. ORCID 0009-0002-6222-9655.
- **Полина Андреевна Скутова** – врач-интерн, УЗ 3-я городская детская клиническая больница, г. Минск. +375 44 731 00 30, Shale1107@mail.ru. ORCID 0009-0005-4898-1869.

Поступила: 19.10.2023. Принята к печати: 07.12.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Katsiaryna N. Serhiyenka** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of department of children infectious diseases Belarusian State Medical University. +375 29 773 27 53, Serhiyenka@yandex.com. ORCID 0000-0002-3876-8707.
- **Irina N. Kozhanova** – Dr. Sci. (Med.), professor of department of clinical pharmacology Belarusian State Medical University. +375 29 687 04 01, kozhanovairina@mail.ru.
- **Oxana N. Romanova** – Dr. Sci. (Med.), professor of department of children infectious diseases Belarusian State Medical University. +375 29 653 53 80, romox@tut.by. ORCID 0000-0001-7383-1727.
- **Arthur D. Solodov** – pediatric oncologist-hematologist Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. +375 29 851 17 61, solodovartur@gmail.com. ORCID 0009-0002-6222-9655.
- **Polina A. Skutova** – intern doctor, 3rd City Children's Clinical Hospital, Minsk. +375 44 731 00 30, Shale1107@mail.ru. ORCID 0009-0005-4898-1869.

Received: 19.10.2023. Accepted: 07.12.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Гетерогенность антибиотикорезистентных изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных из пищевой продукции в Москве

Ю. В. Михайлова, А. Д. Молчанов*, А. А. Шеленков, М. А. Тюменцева, К. С. Карбышев, А. И. Тюменцев, А. Е. Егорова, Н. Г. Куликова, И. Н. Манзенюк, В. Г. Акимкин

Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. *Listeria monocytogenes* – повсеместно распространенная бактерия, возбудитель листериоза. Это широко распространенная инфекционная болезнь, которая в настоящее время наносит большой ущерб животноводству и является серьезной угрозой здоровью людей. **Цель.** Проанализировать популяционную структуру и оценить патогенный потенциал изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных на территории РФ. **Материалы и методы.** Всего из продуктов питания было выделено 79 изолятов листерий. Их видовую идентификацию и фенотипический анализ на устойчивость к антибиотикам проводили на приборе VITEK MS system (bioMérieux, Marcy l’toile, Франция). Тридцать пять антибиотикорезистентных изолятов были охарактеризованы с помощью анализа данных полногеномного секвенирования. **Результаты.** Определена клональная структура изученной популяции, выявлены немногочисленные детерминанты устойчивости к антибиотикам (*fosX*, *tetM* и *clpL*), обширный набор факторов вирулентности и системы CRISPR/Cas. Большая часть изолятов относилась ко II филогенетической линии и разделилась на девять клональных комплексов с доминированием CC 121, который является одним из эпидемиологически значимых генетических клоном. Обнаружены также два CC2-изолята, принадлежащих к наиболее патогенной филогенетической линии I. Тринадцать изолятов характеризовались наличием полноценных CRISPR/Cas систем IB и IIA типов, при этом все CC121-изоляты в своих геномах содержали одновременно два типа выявленных систем адаптивного иммунитета. Корреляционный анализ подтвердил их функциональность. **Заключение.** Мы полагаем, что полученные данные о полных геномах изолятов *Listeria monocytogenes* пищевого происхождения облегчат и дополнят дальнейшие исследования эпидемиологии данного патогена, варибельности его генома с точки зрения приобретения различных генетических элементов, связанных с адаптацией, устойчивостью к противомикробным препаратам и вирулентностью. В свою очередь, результаты таких исследований помогут разработать профилактические меры для эффективного решения проблем, связанных с контаминацией бактериальными патогенами продуктов животного происхождения, и обеспечения пищевой безопасности в условиях производств и векторной цепочки «от фермы до стола».

Ключевые слова: пищевая безопасность, антибиотикорезистентность, факторы вирулентности, патогенный потенциал, CRISPR/Cas системы, геномная эпидемиология

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Михайлова Ю. В., Молчанов А. Д., Шеленков А. А. и др. Гетерогенность антибиотикорезистентных изолятов *Listeria Monocytogenes*, выделенных из пищевой продукции в Москве. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):108-123. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-108-123>

Heterogeneity of Antibiotic-Resistant Isolates of *Listeria Monocytogenes* Isolated from Food Products in Moscow

YuV Mikhailova, AD Molchanov**, AA Shelenkov, MA Tyumentseva, KS Karbyshev, AI Tyumentsev, AE Egorova, NG Kulikova, IN Manzenyuk, VG Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. *Listeria monocytogenes* is a ubiquitous bacterium that causes listeriosis, which represents a widespread infectious disease currently inflicting great damage to livestock production and posing a serious threat to human health. **Aim.** To analyze the population structure and assess the pathogenic potential of *Listeria monocytogenes* isolates isolated on the territory

* Для переписки: Молчанов Артем Дмитриевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3А. +7 (977) 927-66-17, Molchanov@cmd.su. ©Михайлова Ю. В. и др.

** For correspondence: Molchanov Artem D., junior research officer at the Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance of the Federal Budgetary Institution Central Research Institute of Experimental Radiotherapy of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia. . +7 (977) 927-66-17, Molchanov@cmd.su. ©Mikhailova YuV, et al.

of the Russian Federation. **Materials and methods.** A total of 79 *Listeria* isolates were isolated from food products. Species identification and phenotypic analysis for antibiotic resistance were performed using VITEK MS system (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France). Thirty-five antibiotic-resistant isolates were characterized by analysis of whole-genome sequencing data. **Results.** Whole genome sequences of thirty-five antibiotic-resistant *Listeria monocytogenes* isolates of food origin were analyzed. We determined clonal structure of this population and revealed a small number of antibiotic resistance determinants (*fosX*, *tetM* и *clpL*), extensive set of virulence factors, as well as the presence of CRISPR/Cas systems. Most of the isolates belonged to phylogenetic line II and were divided into nine clonal complexes with the prevalence of CC121, which was one of the epidemiologically significant genetic clones. Two CC2 isolates belonging to the most pathogenic phylogenetic lineage I were also found. Thirteen isolates were characterized by the presence of putative CRISPR/Cas systems of IB and IIA types. All ST 121 isolates contained two types of identified adaptive immunity systems simultaneously in their genomes. Correlation analysis confirmed their functionality. **Conclusion.** We believe that the whole genome data obtained for the foodborne *Listeria monocytogenes* isolates will facilitate and complement further epidemiological studies of this pathogen, as well as the investigations of its genome variability in terms of the acquisition of various genetic elements associated with adaptation, antimicrobial resistance, and virulence. Moreover, the results of such studies will help to develop preventive measures to effectively solve problems associated with the bacterial contamination of animal products and ensure food safety in production conditions and the «farm-to-table» chain.

Keywords: food safety, antibiotic resistance, virulence factors, pathogenic potential, CRISPR/Cas systems, genomic epidemiology
No conflict of interest to declare.

For citation: Mikhailova YuV, Molchanov AD, Shelenkov AA et al. Heterogeneity of Antibiotic-Resistant Isolates of *Listeria Monocytogenes* Isolated from Food Products in Moscow. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):108-123 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-108-123>

Введение

Listeria monocytogenes (*Lm*) – это грамположительная, микроаэрофильная, не образующая спор палочковидная бактерия, вызывающая у людей заболевание – листериоз [1]. Инфекция может проявляться у людей в виде инвазивной бактериемии и менингоэнцефалита. Высокому риску при листериозе подвержены беременные женщины и новорожденные, пожилые люди, пациенты с онкологическими заболеваниями, перенесшие трансплантацию органов, страдающие хроническими заболеваниями, лица, находящиеся на иммуносупрессивной терапии [1]. Листериоз считается одной из основных причин смерти при пищевом отравлении. В настоящее время подсчитано, что каждый год примерно 16% людей, заражающихся листериозом, умирают [«*Listeria* (Listeriosis),» 2021, <https://www.cdc.gov/spanish/listeria/index.html>].

Среди многочисленных видов рода *Listeria*, наиболее известен *L. monocytogenes*. Бактерии этого вида филогенетически и генотипически подразделяются на четыре эволюционных линии (I–IV). Установлено, что все линии имеют разные генетические, фенотипические и экологические характеристики. Изоляты линии I ассоциированы с большинством клинических случаев и вспышек среди людей, штаммы *Lm* линии II широко распространены в пищевых продуктах. Изоляты филогенетических линий III и IV являются редкими и преимущественно выделяются из источников животного происхождения [2]. Бактерии *Lm* линии II характеризуются обширным набором мобильных элементов и высокой скоростью рекомбинации по сравнению с изолятами линии I, несмотря на более высокую патогенность последней [2].

Патогенез, распространение и инвазия *Lm* зависят от таких факторов, как вирулентность, наличие генов антибиотикорезистентности и плазмид. Гены вирулентности являются одним из важнейших факторов патогенности. Известен ряд биологически активных молекул и поверхностных белков листерий, играющих важную роль на различных этапах взаимодействия с эукариотической клеткой – адгезии к клеткам-мишеням, лизисе мембраны и вакуолей, внутриклеточном размножении и распространении в другие клетки-хозяина. Гены, кодирующие известные факторы вирулентности (*prfA*, *hly*, *inlAB*, *actA*, *plcAB* и *mpl*), расположены на фрагменте хромосомы размерами около 10 тыс. пар нуклеотидов и функционально объединены в 4 оперона, транскрипция которых полностью или частично находится под контролем регуляторного белка *PrfA* [3].

Объекты пищевых производств также представляют собой неблагоприятную среду для листерий, главным образом, из-за процедур дезинфекции и очистки, включенных в санитарные правила, а вирулентность этого патогена связана с реакцией на стресс. Одной из недавно описанных систем реагирования на стресс является CRISPR-Cas [4]. Включение системы CRISPR-Cas в анализ геномов состоит в том, чтобы различать виды, устойчивые к антибиотикам с большим разнообразием плазмид, несущих гены устойчивости, и менее устойчивые виды, поскольку CRISPR препятствует поглощению фагов, содержащих некоторые гены вирулентности, а также плазмид, несущих гены устойчивости у многих бактерий [5].

Устойчивость к противомикробным препаратам является проблемой общественного здравоохранения во всем мире, особенно важной считается устойчивость патогенов, участвующих в цепочках

производства продуктов питания. За последние несколько десятилетий возникла и развивалась устойчивость листерий ко многим противомикробным препаратам [6]. Резистентность все чаще наблюдается у изолятов *Lm*, выделенных от людей, продуктов питания, растений и окружающей среды. Изоляты *Lm*, выделенные от людей, главным образом характеризовались устойчивостью к тетрациклину и ципрофлоксацину. *Lm* в пищевых продуктах отличает высокая распространенность резистентности к оксациллину и клиндамицину, значительный процент устойчивости к ампициллину, пенициллину G и тетрациклину был отмечен в штаммах *Lm*, выделенных из цепочек производства мяса, рыбы и молочных продуктов [7]. Для контроля эпидемиологического потенциала *Lm* одних только данных о восприимчивости патогена к антимикробным препаратам в большинстве случаев может быть недостаточно. При анализе рисков часто необходимо проводить дополнительное генетическое тестирование для сравнения аллелей определенных генов и изолятов, полученных из разных сред.

Полногеномное секвенирование представляет собой мощный инструмент для анализа бактериальных патогенов, позволяющий получить подробную информацию о типировании, о профилях детерминант антибиотикорезистентности и вирулентности, плазмидных репликациях и филогении [8]. В этой работе мы провели сравнительный анализ полных геномов антибиотикорезистентных изолятов *Lm*, выделенных из пищевой продукции на территории РФ, для оценки их патогенного потенциала, вариабельности геномов, а также дальнейшего эпидемиологического мониторинга в условиях пищевых производств.

Цель исследования – проанализировать популяционную структуру и оценить патогенный потенциал изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных на территории РФ.

Материалы и методы

Сбор материала проводили с 2018 г. по 2020 г. в рамках контрольных функций референс-центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии по остаточному количеству антибиотиков и антибиотикорезистентности бактерий в продовольственном сырье и пищевых продуктах (Москва).

Фенотипический анализ на чувствительность к антимикробным препаратам (АМП) выделение геномной ДНК и пробоподготовку для полногеномного секвенирования выполняли по методикам, описанным ранее [8].

Сборку геномов осуществляли с помощью программы SPAdes, версия 3.15.2 (<https://cab.spbu.ru/software/spades/>). Геномы были депонированы в базу данных Genbank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) под номером проекта PRJNA974000.

Выявление детерминант антибиотикорезистентности и генов вирулентности производили

в программах Resfinder (<https://cge.food.dtu.dk/services/ResFinder/>) и Virulence finder (<https://cge.food.dtu.dk/services/VirulenceFinder/>) соответственно, с параметрами по умолчанию. Для мультилокусного типирования использовали базу данных BIGSdb (<https://bigsdb.pasteur.fr/listeria/>). Серотип у анализируемых изолятов *Lm* определяли в соответствии с критериями, установленными ранее [9], на основании аллелей генов lmo0737, lmo1118, ORF2110, ORF2819, prs с применением программного обеспечения с сайта bigsdb.pasteur.fr (https://bigsdb.pasteur.fr/cgi-bin/bigsdb/bigsdb.pl?db=pubmlst_listeria_isolates&page=profiles, раздел PCR-serogroup).

Определение cgMLST профилей проводили с помощью программы Mentalist версии 0.2.4 с параметрами по умолчанию с помощью схемы, представленной в работе Moura, et al. [10], содержащей 1748 локусов. Минимальное остовное дерево построено с использованием программы PHYLOViz online (<http://online.phyloviz.net/index>).

Поиск каскет CRISPR-Cas, а также определение их типа осуществляли с помощью программы CRISPR-finder и базы CRISPRCasdb соответственно. Анализ спейсеров в кластерах CRISPR изолятов CrieF *Lm* с предполагаемыми системами CRISPR/Cas выполняли с помощью Web BLAST®. Спейсеры CrieF *Lm* были идентифицированы и загружены из интернет-ресурса CRISPRfinder [11] (<http://crispr.i2bc.paris-saclay.fr/Server/>, по состоянию на 20 марта 2023 г). Последовательности FASTA спейсеров CrieF *Lm* были загружены в программный пакет Web BLAST® blastn (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov>, по состоянию на 20 марта 2023 г.) и проанализированы с использованием параметров алгоритма MegaBLAST по умолчанию. Тип кластера CRISPR оценивали с помощью CRISPRCasdb, где CRISPR4 представлял собой CRISPR уровня 4 (наиболее достоверные), а CRISPR уровней 1, 2 и 3 можно рассматривать как ложные CRISPR [12].

Прогнозирование последовательностей профагов и оценка вероятности активности профага были выполнены с использованием интернет-ресурса Prophage Hunter (<https://pro-hunter.genomics.cn/index.php/Home/Index/index.html>, по состоянию на 20 марта 2023 г.) [13]. Для каждого изолята CrieF *Lm* были подсчитаны последовательности профагов, относящиеся к категориям «Интактный», «Спорный» и «Неполный».

Анализ данных и построение графиков выполняли, применяя программу Prism 9 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США).

Результаты

Изоляты *Listeria monocytogenes* и их типирование

Типы пищевой продукции, из которых были выделены исследуемые образцы *Lm*, делились на 4 основные группы: рыба и ее субпродукты (икра) (n = 18; 23%), куриные изделия (n = 30; 38%), говядина (n = 17; 21%), свинина и ее

полуфабрикаты ($n = 14$; 18%). На чувствительность к антимикробным препаратам тестировали 79 изолятов. Согласно данным фенотипического анализа, для дальнейшего проведения полногеномного секвенирования были отобраны 35 изолятов, устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу и/или эритромицину.

Мультилокусное сиквенс-типирование *in silico* показало, что анализируемые изоляты *Lm* разделились на десять сиквенс-типов с преобладанием ST121 серовара 1/2a и ST37 серовара 1/2a (по 9 изолятов каждый; 25,7%). Пять изолятов относились к ST9 серовара 3a (14,2%). Все 35 изолятов, относящиеся к десяти сиквенс-типам (ST), принадлежали к девяти различным клональным комплексам (CC) (рис. 1A). Предписанные клональным комплексам филогенетические линии, согласно базе данных MLST BIGSdb-Lm, показали разделение изолятов по двум линиям I и II, в то же время отсутствовали штаммы, принадлежащие к III и IV филогенетическим линиям. Подавляющее число изолятов относилось ко II линии, кроме одного клонального комплекса (CC2), включающего такие изоляты, как CrieF125 и CrieF363, которые принадлежат к I филогенетической линии и серотипу 4b (рис. 1B).

Как показано на рисунке 1, наиболее патогенная филогенетическая линия I, представленная изолятами CC2 серовара 4b, составила 5% от общего числа анализируемой выборки бактерий, что может представлять потенциальную эпидемиологическую опасность. При этом изоляты, относящиеся к данному серотипу, были обнаружены в курином мясе. Штаммы *Lm* филогенетической линии II, относящиеся к 1/2a серогруппе, составляли доминирующую часть анализируемой выборки изолятов ($n = 25$, 71,4%).

Фенотипический анализ и детерминанты антибиотикорезистентности

Сравнительные данные анализа на чувствительность к АМП, а также выявленные детерминанты антибиотикорезистентности изученных изолятов *Lm* представлены в таблице 1. Согласно полученным результатам фенотипического анализа, изоляты, устойчивые к карбопенемам (меропенем), были выявлены только в 2020 г. (16,6%). В то же время штаммы, резистентные к сульфаниламидам (триметоприм и сульфаметоксазол), выделялись в течение всего периода исследования (97,1%). Штаммов *Lm*, резистентных к препарату терапии листериоза – ампицилину, не было выявлено. При анализе на чувствительность к эритромицину обнаружено десять изолятов *Lm* ($n = 28,6\%$), устойчивых к тестируемому антибиотику. При этом, у этих образцов не был найден соответствующий ген антибиотикорезистентности и не обнаружены плазмиды, которые могли бы содержать детерминанты, отвечающие за резистентность к эритромицину.

С помощью полногеномного анализа *in silico* были выявлены следующие детерминанты антибиотикорезистентности: ген *tet(M)* (кодирующий устойчивость к тетрациклину), *fosX* (кодирующий устойчивость к фосфомицину) и *clpL* (ген, кодирующий белок теплового шока, способный модулировать ферменты биосинтеза клеточной стенки и приводить к снижению чувствительности к пенициллину [14]).

Как известно, бактерии *Lm* характеризуются природной устойчивостью к фосфомицину [15], поэтому ожидаемо ген *fosX* присутствовал у всех изолятов. Наличие же двух генов резистентности (*tetM* и *clpL*) наблюдалось у 12 ($n = 34\%$) изолятов, у 11 ($n = 31,4\%$) – только ген *clpL*, при этом 8 изолятов относились к CC121. Только два изолята – CrieF122 и CrieF349 ($n = 5,7\%$) несли ген *tet(M)*. Все три гена устойчивости присутствовали у одного изолята CrieF122, полученного из курицы и относящегося к филогенетической линии II и серовару 3a.

Филогенетический анализ изученных изолятов *Listeria monocytogenes*

Для получения дополнительной информации о гетерогенности изучаемой популяции *Lm* было проведено сравнение полных геномов изолятов *Lm* по установленным профилям cgMLST согласно схеме Moura, et al. 2016 [Formatting Citation], включающей 1748 генов. Для этого на основе cgMLST профилей анализируемой выборки изолятов было построено минимальное остовное дерево (рис. 2), которое обладает высокой дискриминирующей способностью и четко демонстрирует генетическое разнообразие и родство исследуемых изолятов. На остовном дереве представлены изоляты, разделенные по трем большим (многочисленным) клональным комплексам (CC9, CC121 и CC37) и шести малым. Количество различных аллелей между парами соответствующих изолятов внутри одного клонального комплекса составляло от 1 до 122, в то время как между изолятами разных комплексов достигало 1371 аллель. В соответствии с одним из предложенных пороговых значений изоляты *Lm*, отличающиеся друг от друга менее, чем на семь аллелей, относятся к одному штамму [10]. Согласно полученным результатам, пары изолятов CrieF369, CrieF370 и CrieF601, CrieF602, вероятно, принадлежат к одному штамму, так как не отличаются между собой первая пара и отличаются на 1 аллель – вторая пара. При этом CrieF601 и CrieF602 различаются только по аллелю lmo2019, который не был обнаружен в CrieF602 вследствие, с большой вероятностью, ошибки секвенирования или недостаточного покрытия именно этого гена. Эти изоляты относятся к клональному комплексу CC37. Следует отметить, что упомянутые пары изолятов выделены из разных типов пищевой продукции: салат, курица, говядина и рыба (см. табл. 1). Дата выделения CrieF369 и CrieF370 отличалась на один

Рисунок 1. Разнообразие клональных комплексов и распределение типов продуктов питания по серотипам
 Figure 1. Diversity of clonal complexes and distribution of food types by serotype.

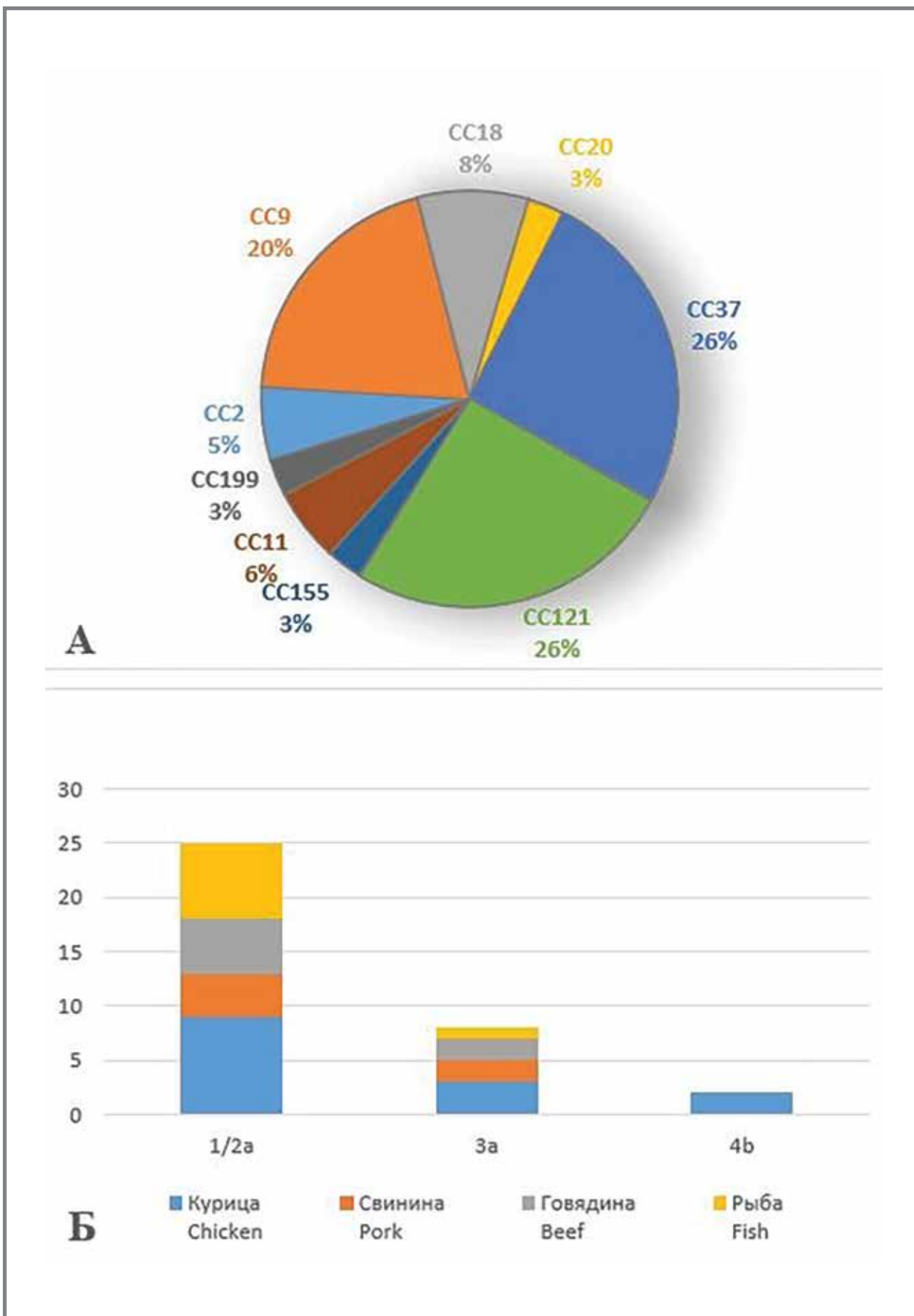


Таблица 1. Распределение генов резистентности и чувствительность к антибиотикам у изученных изолятов *Listeria monocytogenes*

Table 1. Distribution of resistance genes and sensitivity to antibiotics in the studied *Listeria monocytogenes* isolates

Номер изолята Isolate number	ST;CC;Lineage	Вид продукта питания Type of food	Дата выделения Extraction date	Меропенем Meropenem	Триметоприм Сульфаметок сазол Trimethoprim Sulphamethox	Эритромицин Erythromycin	CipL	tet(M)
Crie-F121*	9;9;II	Курица Chicken	25.09.2018	S	R	R	-	-
Crie-F283*	9;9;II	Курица Chicken	19.04.2019	S	S	S	-	-
Crie-F285	9;9;II	Рыба Fish	24.04.2019	S	R	S	-	-
Crie-F349	9;9;II	Свинина Pork	15.04.2019	S	R	S	-	+
Crie-F368*	9;9;II	Курица Chicken	20.11.2019	S	R	S	-	-
Crie-F282	580;9;II	Говядина Beef	15.04.2019	S	R	S	+	-
Crie-F348	580;9;II	Свинина Pork	24.04.2019	S	R	S	+	-
Crie-F123	121;121;II	Рыба Fish	25.09.2018	S	R	R	+	-
Crie-F126	121;121;II	Говядина Beef	28.09.2018	S	R	R	+	-
Crie-F127	121;121;II	Курица Chicken	02.10.2018	S	R	R	+	-
Crie-F128	121;121;II	Курица Chicken	02.10.2018	S	R	R	+	-
Crie-F129	121;121;II	Курица Chicken	05.10.2018	S	R	R	+	-
Crie-F284	121;121;II	Говядина Beef	24.04.2019	S	R	S	-	-
Crie-F364	121;121;II	Рыба Fish	11.11.2019	S	R	S	+	-
Crie-F605	121;121;II	Говядина Beef	20.07.2020	S	R	S	+	-
Crie-F608	121;121;II	Свинина Pork	03.06.2020	S	R	S	+	-
Crie-F365	37;37;II	Свинина Pork	13.11.2019	S	R	S	-	-
Crie-F369*	37;37;II	Салат Salad	21.11.2019	S	R	S	-	-
Crie-F370*	37;37;II	Курица Chicken	20.11.2019	S	R	S	-	-
Crie-F599	37;37;II	Рыба Fish	20.07.2020	S	R	S	-	-
Crie-F600	37;37;II	Курица Chicken	20.07.2020	S	R	S	-	-
Crie-F601*	37;37;II	Говядина Beef	20.07.2020	S	R	S	-	-
Crie-F602*	37;37;II	Рыба Fish	20.07.2020	S	R	S	-	-

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Номер изолята Isolate number	ST;CC;Lineage	Вид продукта питания Type of food	Дата выделения Extraction date	Меропенем Meropenem	Триметоприм / Сульфаметок сазол Trimethoprim / Sulphamethox	Эритромицин Erythromycin	CipL	tet(M)
Crie-F609	37;37;II	Курица Chicken	05.06.2020	S	R	S	-	-
Crie-F817	37;37;II	Рыба Fish	01.06.2020	R	R	R	-	-
Crie-F281	18;18;II	Говядина Beef	15.04.2019	S	R	S	-	-
Crie-F366	18;18;II	Рыба Fish	20.11.2019	S	R	S	-	-
Crie-F367	18;18;II	Свинина Pork	20.11.2019	S	R	S	-	-
Crie-F603	451;11;II	Свинина Pork	20.07.2020	S	R	S	-	-
Crie-F604	451;11;II	Курица Chicken	22.0.2020	S	R	S	-	-
Crie-F125	2;2;I	Курица Chicken	28.09.2018	S	R	R	-	-
Crie-F363	2;2;I	Курица Chicken	07.11.2019	S	R	S	-	-
Crie-F606	155;155;II	Рыба Fish	22.0.2020	S	R	S	-	-
Crie-F122	199;199;II	Курица Chicken	25.09.2018	S	R	R	+	+
Crie-F815	20;20;II	Говядина Beef	01.06.2020	R	R	R	-	-

Примечание: изоляты, относящиеся к наиболее многочисленным клональным комплексам, отмечены цветом, включая 2 изолята наиболее патогенной филогенетической линии I. * обозначает изоляты относящиеся к одному штамму.
Note: isolates belonging to the most numerous clonal complexes are indicated by color, including 2 isolates of the most pathogenic phylogenetic lineage I. * denotes isolates belonging to the same strain.

день, а CrieF601 и CrieF602 были выделены в один и тот же день (см. табл. 1).

Построенное минимальное остовное дерево четко демонстрирует гетерогенность изолятов другого клонального комплекса – CC9, включающего штаммы *Lm*, принадлежащие к двум сиквенс-типам: ST9 и ST580. Бактерии *Lm* этих генетических линий отличаются друг от друга 54 аллелями, а внутри каждого сиквенс-типа ST9 и ST580 отличия между изолятами составили 1– 49 и 27 аллелей соответственно. При этом три ST9-изолята CrieF121, CrieF368 и CrieF283, выделенные из курицы, отличаются друг от друга одним (в паре CrieF121-368 – Imo1594, не обнаружен у CrieF121) и пятью генами (CrieF121-F283 и F368-F283: Imo0027, Imo0617, Imo0884, Imo1594 не найдены в одном из изолятов пары, Imo2019 имеет разные аллели у пары (1 и 165 соответственно) cgMLST, соответственно, а значит, относятся к одному штамму (см. рис. 2).

Гены вирулентности

Спектр генов вирулентности изученных изолятов был достаточно консервативен. Согласно анализу *in silico*, большинство изолятов несли 33 фактора вирулентности, при этом все они содержали остров патогенности LIPI-1, регулируемый геном *prfA*. Несмотря на высокое сходство генов вирулентности у изученных образцов *Lm*, были выявлены некоторые различия, представленные в таблице 2.

Так, изоляты, относящиеся к шести разным клональным комплексам (CC 9, 11, 18, 20, 155 и 199), несли все 33 выявленных фактора вирулентности, в то время как у изученных штаммов других генетических линий отсутствовали от одного до четырех генов вирулентности. Для изолятов CC37 было характерно отсутствие только одного гена вирулентности *vip* (белок, вовлеченный в проникновение через кишечный барьер посредством связывания рецептора Gp96) (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/A0A3T1TDM3/entry>).

Рисунок 2. Минимальное остовное дерево, построенное на основе профилей cgMLST изолятов *L. monocytogenes*
 Figure 2. Minimum spanning tree constructed from cgMLST profiles of *L. monocytogenes* isolates

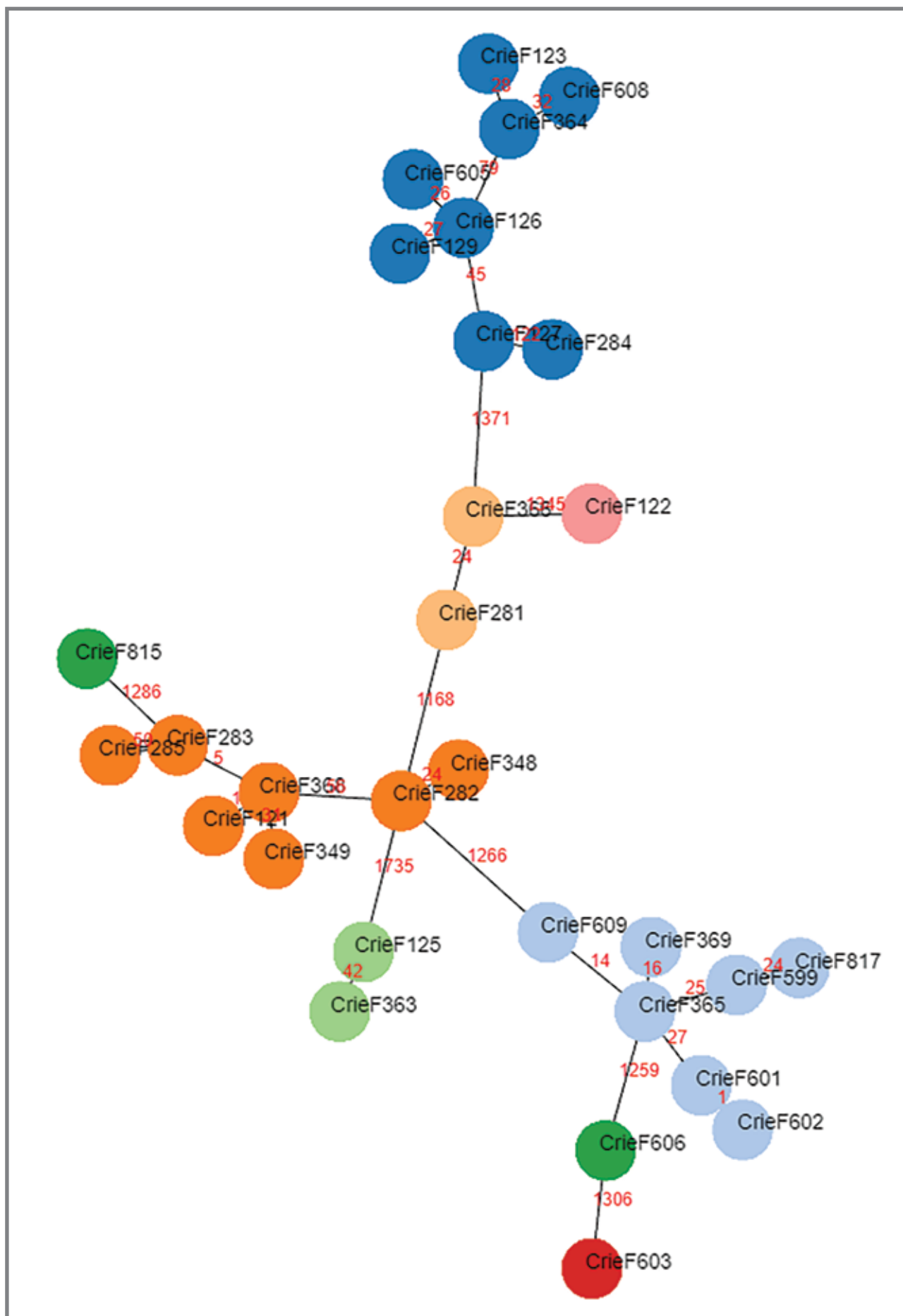


Таблица 2. Распределение клональных комплексов по наличию факторов вирулентности, изученных изолятов *Listeria monocytogenes*

Table 2. Distribution of clonal complexes according to the presence of virulence factors in the studied *Listeria monocytogenes* isolates

	actA	ami	aut	inlF	inlJ	vip
CC9, CC199, CC18, CC11, CC155, CC20	+	+	+	+	+	+
CC121	-	+	+	-	-	+
CrieF125	+	-	-	+	-	+
CrieF363	+	-	-	+	-	-
CC37	+	+	+	+	+	-

Примечание: гены, составляющие один и тот же кластер, представленные во всех изолятах, были объединены для сокращения формата. Знак «+» – наличие кластера генов, знак «-» – отсутствие. Цветом выделены самые крупные клональные комплексы.

Note: Genes forming the same cluster present in all isolates were combined to reduce the format.

The «+» sign means the presence of a gene cluster, the «-» sign means the absence. The largest clonal complexes are highlighted in color.

Изоляты CrieF363 и CrieF125, относящиеся к CC2 и I филогенетической линии, не содержали генов кластеров *ami* (играет непосредственную роль в адгезии к эукариотическим клеткам через домен, связывающий клеточную стенку) (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/O33983/entry>), *aut* (кодирует белки, участвующие в адгезии и инвазии в клетки человека) (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q9JXF0/entry>) и *inlJ* (клеточная инвазия) (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q8Y3L4/entry>). Однако у изолята CrieF125 в отличие от CrieF363 отсутствовал ген *vip*.

Штаммы CC121 характеризовались отсутствием генов *actA* (ген, кодирующий поверхностный белок, необходимый для актиновой подвижности, может также способствовать продвижению через клетки-хозяина) (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P33379/entry>), *inlF* и *inlJ* (оба интерналина отвечают за клеточную инвазию, <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O33930/entry>).

CRISPR-Cas системы и корреляционный анализ

Системы CRISPR-Cas реализуют механизм адаптивного иммунитета у многих прокариотических микроорганизмов; они обеспечивают защиту от элементов горизонтального переноса генов и представлены во многих вариациях у разных видов [16]. Многообразие систем CRISPR-Cas указывает на их различные функции в соответствующих штаммах, которые, возможно, ассоциированы с разными сиквенс-типами, встречающимися в разных средах [17].

Поиск и анализ последовательностей CRISPR-Cas показал, что 13 из 35 исследуемых изолятов *Lm* ($n = 37\%$) обладали предположительно функциональными (полноценными) CRISPR-Cas системами. При этом все изоляты, принадлежащие к ST 121, в своих геномах содержали одновременно

CRISPR-Cas системы двух типов: IIA и IB (рис. 3). CRISPR-Cas систему IB типа имели четыре изолята, два из которых принадлежали к ST451, другие два – к ST155 и ST199. Геномы остальных десяти изолятов других сиквенс-типов (ST2, 9, 20 и 80) характеризовались только наличием гена Cas3 (рис. 4).

Анализ кластеров CRISPR изолятов CrieF *Lm* с предполагаемыми системами CRISPR/Cas выявил 805 спейсеров, 282 из которых были уникальными (119 – не повторяющиеся, 163 – повторяющиеся). Большинство уникальных спейсеров были идентифицированы как последовательности генома *Lm*, что программой обозначается как «*Listeria monocytogenes* strain 11-4254 genome», (78 и 109 спейсеров соответственно).

С помощью BLAST 13 из 119 не повторяющихся уникальных спейсеров были идентифицированы как спейсеры *Lm* («*Listeria monocytogenes* strain 48 CRISPR sequence») и 18 из 119 не повторяющихся уникальных спейсеров – как фаговые последовательности («*Listeria* phage A006, complete genome»), 30 из 119 — как плазмидные последовательности («*Listeria monocytogenes* strain LM-F-78 plasmid pLM-F-78, partial sequence»).

Идентифицированы как спейсеры *Lm* 17 из 163 повторяющихся уникальных спейсеров, 29 из 163 – как фаговые последовательности, 36 из 163 — как плазмидные последовательности. Один повторяющийся уникальный спейсер не был идентифицирован с применением алгоритма MegaBLAST («значимого сходства не обнаружено»). Этот спейсер был отнесен к геному *Herminia tarsipennalis* с помощью алгоритма BLASTN.

Для оценки предположительной функциональной активности выявленных CRISPR-Cas систем мы провели корреляционный анализ по следующему набору данных изолятов CrieF *Lm*: «Количество

Рисунок 3. Организация CRISPR-Cas систем IIA и IB типов, выявленных у изученных изолятов *L. monocytogenes*
 Figure 3. Organization of type IIA and type IB CRISPR-Cas systems identified in the studied *L. monocytogenes* isolates

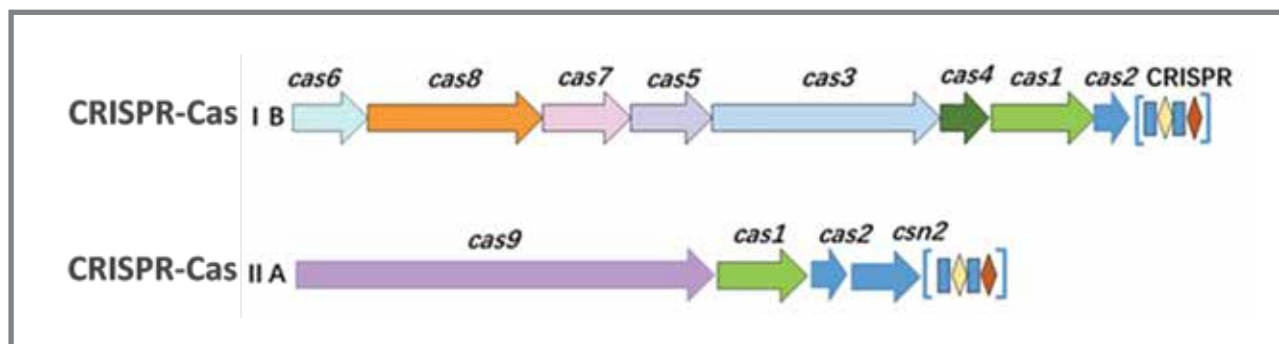


Рисунок 4. CRISPR-Cas системы, выявленные у изученных изолятов *L. monocytogenes*
 Figure 4. CRISPR-Cas systems identified in the studied *L. monocytogenes* isolates

Номер изолята	Сиквенс-тип	Тип CRISPR-Cas системы
Crie-F606	ST155	IB
Crie-F122	ST199	IB
Crie-F603	ST451	IB
Crie-F604	ST451	IB
Crie-F123	ST121	IIA+IB
Crie-F126	ST121	IIA+IB
Crie-F127	ST121	IIA+IB
Crie-F128	ST121	IIA+IB
Crie-F129	ST121	IIA+IB
Crie-F284	ST121	IIA+IB
Crie-F364	ST121	IIA+IB
Crie-F605	ST121	IIA+IB
Crie-F608	ST121	IIA+IB
Crie-F125	ST2	Cas3
Crie-F363	ST2	Cas3
Crie-F121	ST9	Cas3
Crie-F283	ST9	Cas3
Crie-F285	ST9	Cas3
Crie-F349	ST9	Cas3
Crie-F368	ST9	Cas3
Crie-F815	ST20	Cas3
Crie-F282	ST580	Cas3
Crie-F348	ST580	Cas3

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

генов антибиотикорезистентности», «Количество кластеров генов вирулентности», «Количество плазмид», «Количество кластеров CRISPR4», «Количество кластеров CRISPR1, 2, 3», «Количество спейсеров CRISPR4», «Количество Cas-кассет», «Количество интактных профагов», «Количество спорных профагов» и «Количество неполных профагов».

После нормализации данных рассчитана непараметрическая корреляция Спирмена и построена корреляционная матрица (рис. 5).

В изучаемой выборке изолятов *CrieF Lm* была обнаружена достоверная низкая отрицательная корреляция между количеством генов устойчивости к антибиотикам и кластеров генов вирулентности ($r = -0,38, p = 0,025$), а также количеством генов устойчивости к антибиотикам и кластеров CRISPR1, 2, 3 ($r = -0,41, p = 0,016$). Кроме того, количество генов устойчивости к антибиотикам положительно коррелировало с количеством плазмид ($r = 0,45, p = 0,008$), кластеров CRISPR4 ($r = 0,42, p = 0,013$), спейсеров CRISPR4 ($r = 0,42, p = 0,013$) и Cas-кассет ($r = 0,67, p \leq 0,0001$).

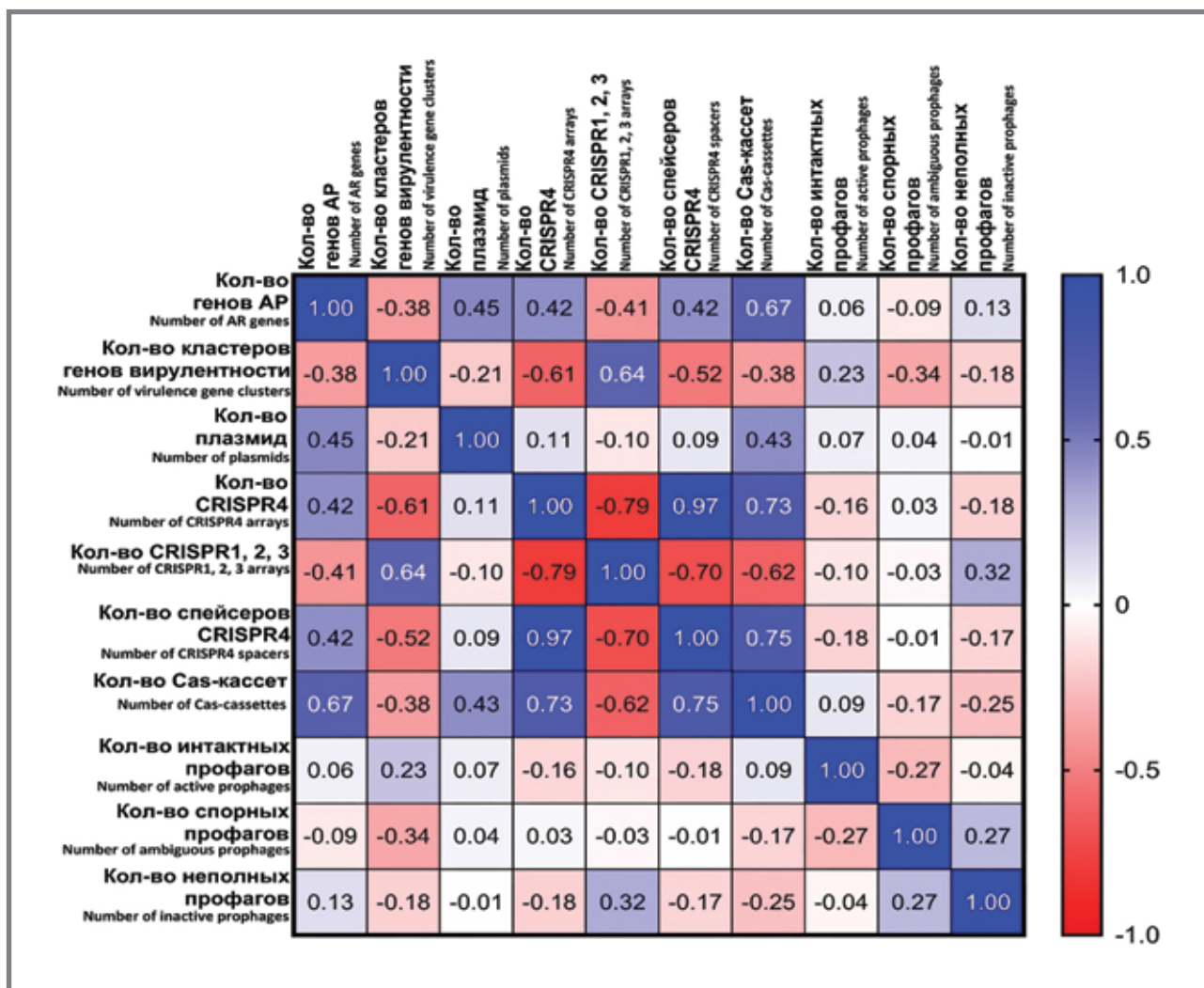
Количество кластеров генов вирулентности отрицательно коррелировало с количеством Cas-кассет ($r = -0,38, p = 0,028$), спорных профагов ($r = -0,34, p = 0,049$), кластеров CRISPR4 ($r = -0,61, p \leq 0,0001$) и спейсеров CRISPR4 ($r = -0,52, p = 0,002$). В то же время, количество кластеров генов вирулентности положительно коррелировало с количеством кластеров CRISPR1, 2, 3 ($r = 0,64, p \leq 0,0001$).

Также достоверная положительная корреляция была обнаружена между количеством Cas-кассет и плазмид ($r = 0,43, p = 0,012$), кластеров CRISPR4 ($r = 0,73, p \leq 0,0001$) и спейсеров CRISPR4 ($r = 0,75, p \leq 0,0001$).

Количество кластеров CRISPR1, 2, 3 отрицательно коррелировало с количеством Cas-кассет ($r = -0,59, p \leq 0,0001$), кластеров CRISPR4 ($r = -0,79, p \leq 0,0001$) и спейсеров CRISPR4 ($r = -0,70, p \leq 0,0001$).

Наконец, крайне высокая достоверная положительная корреляция была обнаружена между количеством кластеров CRISPR4 и спейсеров CRISPR4 ($r = 0,97, p \leq 0,0001$).

Рисунок 5. Корреляционная матрица для набора данных изолятов *CrieF L. monocytogenes*
Figure 5. Correlation matrix for the *CrieF L. monocytogenes* isolate data set



Обсуждение

В этой работе мы провели сравнительный анализ полных геномов 35 антибиотикорезистентных изолятов *L. monocytogenes*, полученных из пищевой продукции. Исследуемые бактерии были выделены из трех основных видов мясной продукции (курица, говядина, свинина) и рыбной продукции, что коррелирует с предыдущими исследованиями, в которых отмечалось, что наиболее часто контаминированы *Lm* были рыба, свинина, говядина, курица и молоко [18]. Кроме того, в нашем исследовании, мясо птицы было определено как один из самых распространенных источников и потенциальных переносчиков *Lm*. Из проанализированных 79 изолятов, частота встречаемости *Lm* в курином мясе составила 40%, что также подтверждается многочисленными исследованиями [19]. Было показано, что 8,6 и 44,2% соответственно образцов куриной грудки и бедра цыпленка были контаминированы *Lm*.

Согласно результатам мультилокусного типирования последовательностей *in silico* изолятов *Lm* нашей выборки, наиболее интересными являлись изоляты с такими сиквенс-типами, как ST2, ST9, ST37 и ST121. Так, штаммы ST2 ($n = 5$; 14,2%), согласно Лю С. с соавт., имеют более низкую способность к образованию биопленок, что ведет к более низкой устойчивости к условиям обработки пищевых продуктов [20]. Согласно отчету Сун Ц., генетическая линия ST9 ($n = 5$; 14,2%) характеризуется стабильным, но открытым (компетентным) геномом, допускающим интеграцию чужеродной ДНК, что приводит к его возрастающей способности адаптироваться к новым нишам и находиться в стадии быстрого развития и распространения [21]. Согласно неопубликованным данным, представленным Ворониной О. Л. на вебинаре МАКМАХ «Профиль патогена: *Listeria monocytogenes*», ST37-изоляты характеризовались значительными различиями генома до пандемии SARS-CoV-2 и во время нее. Кроме того, с ST37-изолятами связано наибольшее число случаев смерти среди пациентов с листериозным менингитом. В своей работе Севеллек Я. утверждает, что ST121 (одна из эпидемически значимых генетических линий, $n = 9$; 25,7%), также наиболее широко представленный сиквенс-тип в нашем исследовании, обладает более высокой устойчивостью к сублетальным хлорсодержащим дезинфицирующим средствам, довольно широко используемым в пищевой промышленности [22]. В исследовании Ворониной О. Л. с соавт. показано, что ST121 был впервые выявлен в клинических изолятах, хотя до вспышки SARS-CoV-2 данный сиквенс-тип выделяли только из продуктов питания [23]. Вызванный этим сиквенс-типом листериоз приводил в том числе и к летальным исходам (<https://www.anticbiotic.ru/events/antitalk-season4/>). Важно отметить, что в период пандемии SARS-CoV-2 в изолятах ST121 появились плазмиды, чего не было до пандемии.

Согласно данным, полученным в нашем исследовании (см. табл. 1), к ST121 относилось наибольшее количество изолятов, имеющих резистентность к эритромицину ($n = 5$; 55,5%), а также 8 из 9 изолятов этого сиквенс-типа содержали ген *clpL*, что свидетельствует о их сниженной чувствительности к пенициллину.

По результатам фенотипического анализа, 10 изолятов *Lm* имели резистентность к эритромицину, триметоприму/сульфаметоксазолу и по два изолята к тетрациклину (CrieF349 и CrieF122) и меропенему (CrieF817 и CrieF122). Похожие результаты продемонстрировали Джамали Х. с соавт. [24], показав высокую устойчивость к тетрациклину (23,3%), пенициллину G и цефалотину (по 16,5%). Согласно предыдущим исследованиям [25], выявляемость антибиотикорезистентных *Lm* значительно выросла. Кроме того, возникающая резистентность к пенициллину штаммов из клинических образцов представляет собой еще одну серьезную проблему общественного здравоохранения, поскольку пенициллин является золотым стандартом для лечения листериоза у человека. Таким образом, факт выявления в ходе нашего исследования изолятов, устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу, настораживает и свидетельствует о потенциальной опасности, связанной с потреблением полуфабрикатов.

Гены вирулентности могут быть вовлечены в сложный комплекс взаимодействий, которые индуцируют образование биопленки, что может являться еще одним фактором возникновения резистентности к противомикробным препаратам [3,26]. Так, в исследовании, проведенном Джамали Х. с соавт. на рыбном рынке под открытым небом в северном регионе Ирана, было показано, что 100% выделенных изолятов *Lm* были положительными в отношении генов *hlyA*, *inlA* и *inlC*, а 97,7% были положительными в отношении генов *inlJ* и *prfA* [24]. Эти результаты полностью совпадают с данными нашего исследования. У тридцати пяти изученных изолятов *Lm* было выявлено тридцать три гена вирулентности. Согласно полученным результатам, четырнадцать изолятов содержали все тридцать три гена, а соотношение генов *hlyA*, *inlA*, *inlC*, *inlJ* и *prfA* в точности совпадали с данными, предоставленными Джамали Х. с соавт. Стоит отметить, что отсутствие у изолятов CC121 гена *actA* при наличии коровых генов вирулентности LIPI-1, согласно исследованию Ангелакопулоса Х. с соавт. [27], ведет к потере вирулентности. Это связано с тем, что отсутствие *actA* в штаммах *Lm* делает их практически авирулентными, поскольку предотвращает перемещение бактерий внутри клеток-хозяев, избегая аутофагии и ускользая от аутофагического распознавания. Подробный анализ нуклеотидных последовательностей шести генов вирулентности, кодируемых LIPI-1, в изолятах *Lm* из разных географических мест, серотипов и источников выделения, выявил, что ген *actA* является наиболее

дивергентным, демонстрирующим наибольшее количество аллелей среди исследованных генов LIPI-1 [28]. Более того, в работе Мьинтзав П. с соавт. сравнительный анализ геномов 150 изолятов *Lm* разного происхождения показал, что распределение генов *actA*, *ecbA*, *inlF*, *inlJ*, *lapB*, LIPI-3 и *vip* среди штаммов *Lm* в значительной степени ассоциировано с их принадлежностью к той или иной клональной группе (CC), тогда как наличие генов *ami*, *inlF*, *inlJ* и LIPI-3 было выявлено исключительно у клинических изолятов листерий [3]. Авторы также продемонстрировали, что отсутствие генов *actA*, *inlF* и *inlJ* является специфическим признаком штаммов *Lm* клонального комплекса 121, результаты сравнительного анализа изолятов *Lm* CC121 в нашей работе четко согласуются с этими данными.

В работе Парра-Флорес Х. с соавт. [29] было показано, что гены *arsBC*, *bcrBC* и *clpL* придают *Lm* устойчивость к стрессу и дезинфицирующим средствам, а также, что все изоляты, полученные ими в Чили, содержали набор генов вирулентности полностью идентичный выявленному нами в изученной российской популяции листерий. В нашей выборке изолятов *Lm* помимо вышеупомянутых факторов вирулентности были обнаружены гены, которые кодируют ферменты, защищающие бактерий от агрессивной внешней среды или повышающие их выживаемость путем перехода из фагосомы в цитозоль клетки-хозяина [30]. Такие гены, как *pdgA* и *oatA* (пептидогликан N-ацетилазы и O-ацетилазы соответственно), могут быть необходимы для устойчивости к лизоциму хозяина. Мутация в этих двух генах приводит к повышению чувствительности пептидогликана к лизоциму, вызывая ослабление вирулентности *Lm*, что было показано в работе Рей С. с соавт. [30].

Ген *gtcA*, обнаруженный нами в тридцати пяти изолятах, кодирует фермент, который катализирует гликозилирование тейхоевой кислоты на стенке *Lm*. Такое гликозилирование опосредует ключевые признаки патогенности: правильное закрепление основных поверхностных факторов вирулентности (*ami* и *inlB*); устойчивость к антимикробным пептидам и снижение восприимчивости к антибиотикам [3].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что роль CRISPR/Cas систем не ограничивается формированием адаптивного иммунитета. Было показано, что у многих бактерий эти системы регулируют экспрессию генов, влияющих на вирулентность патогенных бактерий и групповое поведение (quorum sensing), а также участвуют в репарации ДНК и ускоряют эволюцию геномов [16]. Среди 35 изолятов *Lm* изучаемой нами выборки 13 характеризовались наличием полноценных CRISPR-Cas систем. При этом все ST121-изоляты в одном геноме одновременно несли две разные CRISPR-Cas системы (IIA и IB). Полученные нами данные четко

согласуются с результатами работы Ванг И. с соавт. [17], в которой среди 259 изолятов *Lm*, выделенных из свинины разных производителей, более половины содержали системы CRISPR-Cas, а все ST121-штаммы несли системы IIA и IB. Несмотря на значительно отличающиеся по численности анализируемые выборки, наши данные также совпадают с таковыми в вышеупомянутой работе в отношении выявленного типа CRISPR-Cas-системы и принадлежности изолята к тому или иному сиквенс-типу. Так, например, китайские штаммы, принадлежащие к ST 155 и ST 451, так же, как и российские, характеризовались наличием IB CRISPR-Cas системы, а изоляты ST2, 9 и 20 двух разных географических регионов несли только остаточный ген, кодирующий белок Cas3.

Известно, что корреляция между наличием системы CRISPR-Cas и приобретением генами устойчивости к антибиотикам могут быть как положительными, так и отрицательными. Например, системы CRISPR типа I-F у *E. coli* ассоциированы с чувствительностью к антибиотикам. В то же время, система CRISPR-Cas у *Francisella novicida* поддерживает целостность оболочки, регулируя экспрессию липопротеинов оболочки, для повышения устойчивости к антибиотикам, как и система CRISPR-Cas у *Campylobacter jejuni* участвует в повышении устойчивости к антибиотикам, поскольку делеция гена Cas9 увеличивала чувствительность к антибиотикам. Согласно результатам проведенного корреляционного анализа, мы показали, что у исследуемых изолятов *Lm* количество генов антибиотикорезистентности положительно коррелирует с количеством кластеров CRISPR и Cas-кассет. Полученные данные, наряду с накопленной ранее информацией, подтверждают, что системы CRISPR-Cas могут влиять на приобретение мобильных элементов устойчивости к противомикробным препаратам или/и регулировать физиологический путь, связанный с устойчивостью к антибактериальным средствам [31]. Кроме того, мы показали, что количество ложных CRISPR кластеров [12] отрицательно коррелирует с количеством достоверных кластеров CRISPR и Cas-кассет, в то время как количество достоверных кластеров CRISPR положительно коррелирует с количеством Cas-кассет и спейсеров, что говорит о том, что выявленные CRISPR-Cas системы у изученных изолятов *Lm* представляют собой активно функционирующие системы прокариотического иммунитета.

Системы CRISPR/Cas разных типов не очень часто встречаются у листерий (менее 50%), но, очевидно, вносят существенный вклад в вариабельность генома этого патогена, который считается достаточно стабильным и консервативным, но, в то же время, открытым, что предполагает способность листерий адаптироваться к новым условиям путем генерирования или включения новой генетической информации [32]. Известно,

что утрата части факторов вирулентности представляет собой повторяющийся эволюционный паттерн у листерий, а отличия в содержании элементов CRISPR у *Lm* предполагают, что присутствие как отдельных ее элементов, так и полных систем адаптивного иммунитета является результатом событий переноса генов. Гомология выявленных спейсеров с последовательностями известных бактериофагов или плазмидами в базе данных NCBI свидетельствует о том, что система CRISPR/Cas, возможно, является ключевым звеном защитного алгоритма у *Lm*, что, в свою очередь, потенциально полезно для пищевой промышленности будущего в контексте биоконтроля патогенов с помощью фаговой санации и регуляции экспрессии генов.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании представлены данные по устойчивости к противомикробным препаратам, типированию, профилям детерминант антибиотикорезистентности и факторов вирулентности, а также системам CRISPR-Cas у антибиотикорезистентных изолятов *Lm*, выделенных из пищевых продуктов в России.

Согласно полученным результатам, часть изолятов характеризовалась высоким патогенным

потенциалом. Нами показано, что отслеживание фенотипов и генотипов устойчивости к противомикробным препаратам, а также путей передачи *Lm* может являться эффективным методом эпидемиологического мониторинга. Динамические эпидемиологические исследования бактериальных патогенов на уровне полных геномов особенно необходимы для понимания генетического разнообразия и структур родственных вирулентных генов, генов устойчивости к антибиотикам и других элементов, подверженных горизонтальному переносу, включая системы CRISPR-Cas.

Финансирование

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках гранта в форме субсидии на создание и развитие «Центра геномных исследований мирового уровня по обеспечению биологической безопасности и технологической независимости в рамках Федеральной научной программы развития генетических технологий», соглашение N 075-15-2019-1666.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Литература

- Orsi R.H., Wiedmann M. Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009 // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016. Vol. 100, № 12. P. 5273–5287.
- Ragon M., Wirth T., Hollandt F., et al. A new perspective on *Listeria monocytogenes* evolution // *PLoS Pathog*. 2008. Vol. 4, № 9.
- Myintzaw P., Pennone V., McAuliffe O., et al. Association of Virulence, Biofilm, and Antimicrobial Resistance Genes with Specific Clonal Complex Types of *Listeria monocytogenes* // *Microorganisms*. MDPI, 2023. Vol. 11, № 6. P. 1603.
- Espinosa-Mellado M.D.R., Vilchis-Rangel R.E. Review of CRISPR-Cas Systems in *Listeria* Species: Current Knowledge and Perspectives // *Int J Microbiol*. Hindawi Limited, 2022. Vol. 2022.
- Palmer K.L., Gilmore M.S. Multidrug-resistant enterococci lack CRISPR-cas // *MBio*. American Society for Microbiology, 2010. Vol. 1, № 4. P. 227–237.
- Rodríguez-Melcón C., Alonso-Calleja C., Capita R. Effect of low doses of biocides on the susceptibility of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* to various antibiotics of clinical importance // *Food Control*. Elsevier, 2023. Vol. 149. P. 109602.
- Olaimit A.N., Al-Holy M.A., Shahbaz H.M., et al. Emergence of Antibiotic Resistance in *Listeria monocytogenes* Isolated from Food Products: A Comprehensive Review // *Compr Rev food Sci food Saf*. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2018. Vol. 17, № 5. P. 1277–1292.
- Egorova A., Mikhaylova Y., Saenko S., et al. Comparative Whole-Genome Analysis of Russian Foodborne Multidrug-Resistant *Salmonella* Infantis Isolates // *Microorganisms*. Microorganisms, 2021. Vol. 10, № 1.
- Doumith M., Buchrieser C., Glaser P., et al. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* serovars by multiplex PCR // *J Clin Microbiol*. *J Clin Microbiol*, 2004. Vol. 42, № 8. P. 3819–3822.
- Maury M.M., Tsai Y.H., Charlier C., et al. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity // *Nat Genet*. *Nat Genet*, 2016. Vol. 48, № 3. P. 308–313.
- Grissa I., Vergnaud G., Pourcel C. CRISPRFinder: a web tool to identify clustered regularly interspaced short palindromic repeats // *Nucleic Acids Res*. *Nucleic Acids Res*, 2007. Vol. 35, № Web Server issue.
- Pourcel C., Touchon M., Villeriot N., et al. CRISPRCasdb a successor of CRISPRdb containing CRISPR arrays and cas genes from complete genome sequences, and tools to download and query lists of repeats and spacers // *Nucleic Acids Res*. Oxford University Press, 2020. Vol. 48, № D1. P. D535.
- Song W., Sun H.X., Zhang C., et al. Prophage Hunter: an integrative hunting tool for active prophages // *Nucleic Acids Res*. Oxford University Press, 2019. Vol. 47, № W1. P. W74.
- Tran T.D.H., Kwon H.Y., Kim E.H., et al. Decrease in penicillin susceptibility due to heat shock protein ClpP in *Streptococcus pneumoniae* // *Antimicrob Agents Chemother*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011. Vol. 55, № 6. P. 2714–2728.
- Scotti M., Han L., Alvarez S., et al. Epistatic control of intrinsic resistance by virulence genes in *Listeria* // *PLoS Genet*. *PLoS Genet*, 2018. Vol. 14, № 9.
- Westra E.R., Buckling A., Fineran P.C. CRISPR-Cas systems: beyond adaptive immunity // *Nat Rev Microbiol*. *Nat Rev Microbiol*, 2014. Vol. 12, № 5. P. 317–326.
- Wang Y., Ji Q., Li S., et al. Prevalence and Genetic Diversity of *Listeria monocytogenes* Isolated From Retail Pork in Wuhan, China // *Front Microbiol*. *Front Microbiol*, 2021. Vol. 12.
- Osek J., Lachtař B., Wiczorek K. *Listeria monocytogenes* – How This Pathogen Survives in Food-Production Environments? // *Front Microbiol*. *Frontiers Media S.A.*, 2022. Vol. 13. P. 1441.
- Xedzro C., Tano-Debrah K., Nakano H. Antibacterial efficacies and time-kill kinetics of indigenous Ghanaian spice extracts against *Listeria monocytogenes* and some other food-borne pathogenic bacteria // *Microbiol Res*. *Microbiol Res*, 2022. Vol. 258.
- Liu X., Chen W., Fang Z., et al. Persistence of *Listeria monocytogenes* ST5 in Ready-to-Eat Food Processing Environment // *Foods* (Basel, Switzerland). *Foods*, 2022. Vol. 11, № 17.
- Song Z., Ji S., Wang Y., et al. The population structure and genetic diversity of *Listeria monocytogenes* ST9 strains based on genomic analysis // *Front Microbiol*. *Frontiers Media S.A.*, 2022. Vol. 13.
- Sévellec Y., Torresi M., Félix B., et al. First Report on the Finding of *Listeria monocytogenes* ST121 Strain in a Dolphin Brain // *Pathog* (Basel, Switzerland). *Pathogens*, 2020. Vol. 9, № 10. P. 1–13.
- Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Кунда М.С. и др. Итоги многоцентрового мониторинга возбудителя инвазивного листериоза в мегаполисе // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Vol. 100, № 3. P. 143–154.
- Jamali H., Paydar M., Ismail S., et al. Prevalence, antimicrobial susceptibility and virulotyping of *Listeria* species and *Listeria monocytogenes* isolated from open-air fish markets // *BMC Microbiol*. *BMC Microbiol*, 2015. Vol. 15, № 1.
- Conter M., Paludi D., Zanardi E., et al. Characterization of antimicrobial resistance of foodborne *Listeria monocytogenes* // *Int J Food Microbiol*. *Int J Food Microbiol*, 2009. Vol. 128, № 3. P. 497–500.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

26. Poimenidou S. V., Caccia N., Paramithiotis S., et al. Influence of temperature on regulation of key virulence and stress response genes in *Listeria monocytogenes* biofilms // *Food Microbiol.* Academic Press, 2023. Vol. 111. P. 104190.
27. Angelakopoulos H., Loock K., Sisul D.M., et al. Safety and Shedding of an Attenuated Strain of *Listeria monocytogenes* with a Deletion of actA/plcB in Adult Volunteers: a Dose Escalation Study of Oral Inoculation // *Infect Immun.* American Society for Microbiology (ASM), 2002. Vol. 70, № 7. P. 3592.
28. Poimenidou S. V., Dalmasso M., Papadimitriou K., et al. Virulence Gene Sequencing Highlights Similarities and Differences in Sequences in *Listeria monocytogenes* Serotype 1/2a and 4b Strains of Clinical and Food Origin From 3 Different Geographic Locations // *Front Microbiol.* Front Microbiol, 2018. Vol. 9, № JUN.
29. Parra-Flores J., Holy O., Bustamante F., et al. Virulence and Antibiotic Resistance Genes in *Listeria monocytogenes* Strains Isolated From Ready-to-Eat Foods in Chile // *Front Microbiol.* Front Microbiol, 2022. Vol. 12.
30. Rae C.S., Geissler A., Adamson P.C., et al. Mutations of the *Listeria monocytogenes* peptidoglycan N-deacetylase and O-acetylase result in enhanced lysozyme sensitivity, bacteriolysis, and hyperinduction of innate immune pathways // *Infect Immun.* Infect Immun, 2011. Vol. 79, № 9. P. 3596–3606.
31. Wan F., Draz M.S., Gu M., et al. Novel Strategy to Combat Antibiotic Resistance: A Sighting into the Combination of CRISPR/Cas9 and Nanoparticles // *Pharm* 2021, Vol 13, Page 352. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021. Vol. 13, № 3. P. 352.
32. Kuenne C., Billion A., Mraheil M.A., et al. Reassessment of the *Listeria monocytogenes* pan-genome reveals dynamic integration hotspots and mobile genetic elements as major components of the accessory genome // *BMC Genomics.* BioMed Central, 2013. Vol. 14, № 1. P. 1–19.

References

1. Orsi RH, Wiedmann M. Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(12):5273-5287. doi:10.1007/s00253-016-7552-2
2. Ragon M, Wirth T, Hollandt F, et al. A new perspective on *Listeria monocytogenes* evolution. *PLoS Pathog.* 2008;4(9). doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1000146
3. Myintzaw P, Pennone V, McAuliffe O, et al. Association of Virulence, Biofilm, and Antimicrobial Resistance Genes with Specific Clonal Complex Types of *Listeria monocytogenes*. *Microorganisms.* 2023;11(6):1603. doi:10.3390/MICROORGANISMS11061603/51
4. Espinoza-Mellado MDR, Vilchis-Rangel RE. Review of CRISPR-Cas Systems in *Listeria* Species: Current Knowledge and Perspectives. *Int J Microbiol.* 2022;2022. doi:10.1155/2022/9829770
5. Palmer KL, Gilmore MS. Multidrug-resistant enterococci lack CRISPR-cas. *MBio.* 2010;1(4):227-237. doi:10.1128/MBIO.00227-10/SUPPL_FILE/MBIO00227-10-SF03.PDF
6. Rodríguez-Melcón C, Alonso-Calleja C, Capita R. Effect of low doses of biocides on the susceptibility of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* to various antibiotics of clinical importance. *Food Control.* 2023;149:109602. doi:10.1016/J.FOODCONT.2023.109602
7. Olaimat AN, Al-Holy MA, Shahbaz HM, et al. Emergence of Antibiotic Resistance in *Listeria monocytogenes* Isolated from Food Products: A Comprehensive Review. *Compr Rev food Sci food Saf.* 2018;17(5):1277-1292. doi:10.1111/1541-4337.12387
8. Egorova A, Mikhaylova Y, Saenko S, et al. Comparative Whole-Genome Analysis of Russian Foodborne Multidrug-Resistant *Salmonella* Infantis Isolates. *Microorganisms.* 2021;10(1). doi:10.3390/MICROORGANISMS10010089
9. Doumith M, Buchrieser C, Glaser P, et al. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* serovars by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3819-3822. doi:10.1128/JCM.42.8.3819-3822.2004
10. Maury MM, Tsai YH, Charlier C, et al. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity. *Nat Genet.* 2016;48(3):308-313. doi:10.1038/NG.3501
11. Grissa I, Vergnaud G, Pourcel C. CRISPRFinder: a web tool to identify clustered regularly interspaced short palindromic repeats. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(Web Server issue). doi:10.1093/NAR/GKM360
12. Pourcel C, Touchon N, Villeriot N, et al. CRISPRCasdb a successor of CRISPRdb containing CRISPR arrays and cas genes from complete genome sequences, and tools to download and query lists of repeats and spacers. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D535. doi:10.1093/NAR/GKZ915
13. Song W, Sun HX, Zhang C, et al. Prophage Hunter: an integrative hunting tool for active prophages. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1):W74. doi:10.1093/NAR/GKZ380
14. Tran TDH, Kwon HY, Kim EH, et al. Decrease in penicillin susceptibility due to heat shock protein ClpL in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2714-2728. doi:10.1128/AAC.01383-10
15. Scortti M, Han L, Alvarez S, et al. Epistatic control of intrinsic resistance by virulence genes in *Listeria*. *PLoS Genet.* 2018;14(9). doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1007525
16. Westra ER, Buckling A, Fineran PC. CRISPR-Cas systems: beyond adaptive immunity. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(5):317-326. doi:10.1038/NRMICRO3241
17. Wang Y, Ji Q, Li S, et al. Prevalence and Genetic Diversity of *Listeria monocytogenes* Isolated From Retail Pork in Wuhan, China. *Front Microbiol.* 2021;12. doi:10.3389/FMICB.2021.620482
18. Osek J, Lachara B, Wieczorek K. *Listeria monocytogenes* – How This Pathogen Survives in Food-Production Environments? *Front Microbiol.* 2022;13:1441. doi:10.3389/FMICB.2022.866462/BIBTEX
19. Xedzro C, Tano-Debrah K, Nakano H. Antibacterial efficacies and time-kill kinetics of indigenous Ghanaian spice extracts against *Listeria monocytogenes* and some other food-borne pathogenic bacteria. *Microbiol Res.* 2022;258. doi:10.1016/J.MICRES.2022.126980
20. Liu X, Chen W, Fang Z, et al. Persistence of *Listeria monocytogenes* ST5 in Ready-to-Eat Food Processing Environment. *Foods (Basel, Switzerland).* 2022;11(17). doi:10.3390/FOODS11172561
21. Song Z, Ji S, Wang Y, et al. The population structure and genetic diversity of *Listeria monocytogenes* ST9 strains based on genomic analysis. *Front Microbiol.* 2022;13. doi:10.3389/FMICB.2022.982220/FULL
22. Sévellec Y, Torresi M, Félix B, et al. First Report on the Finding of *Listeria monocytogenes* ST121 Strain in a Dolphin Brain. *Pathog (Basel, Switzerland).* 2020;9(10):1-13. doi:10.3390/PATHOGENS9100802
23. Voronina OL, Ryzhova NN, Kunda MS, et al. Itogi mnogocentrovogo monitoringa vobzuditelya invazivnogo listerioza v megapolise. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2023;100(3):143-154. (In Russ). doi:10.36233/0372-9311-393
24. Jamali H, Paydar M, Ismail S, et al. Prevalence, antimicrobial susceptibility and virulotyping of *Listeria* species and *Listeria monocytogenes* isolated from open-air fish markets. *BMC Microbiol.* 2015;15(1). doi:10.1186/s12866-015-0476-7
25. Conter M, Paludi D, Zanardi E, et al. Characterization of antimicrobial resistance of foodborne *Listeria monocytogenes*. *Int J Food Microbiol.* 2009;128(3):497-500. doi:10.1016/J.IJFOODMICRO.2008.10.018
26. Poimenidou S. V., Caccia N., Paramithiotis S., et al. Influence of temperature on regulation of key virulence and stress response genes in *Listeria monocytogenes* biofilms. *Food Microbiol.* 2023;111:104190. doi:10.1016/J.FM.2022.104190
27. Angelakopoulos H, Loock K, Sisul DM, et al. Safety and Shedding of an Attenuated Strain of *Listeria monocytogenes* with a Deletion of actA/plcB in Adult Volunteers: a Dose Escalation Study of Oral Inoculation. *Infect Immun.* 2002;70(7):3592. doi:10.1128/IAI.70.7.3592-3601.2002
28. Poimenidou S. V., Dalmasso M., Papadimitriou K., et al. Virulence Gene Sequencing Highlights Similarities and Differences in Sequences in *Listeria monocytogenes* Serotype 1/2a and 4b Strains of Clinical and Food Origin From 3 Different Geographic Locations. *Front Microbiol.* 2018;9(JUN). doi:10.3389/FMICB.2018.01103
29. Parra-Flores J, Holy O, Bustamante F, et al. Virulence and Antibiotic Resistance Genes in *Listeria monocytogenes* Strains Isolated From Ready-to-Eat Foods in Chile. *Front Microbiol.* 2022;12. doi:10.3389/FMICB.2021.796040
30. Rae CS, Geissler A, Adamson PC, et al. Mutations of the *Listeria monocytogenes* peptidoglycan N-deacetylase and O-acetylase result in enhanced lysozyme sensitivity, bacteriolysis, and hyperinduction of innate immune pathways. *Infect Immun.* 2011;79(9):3596-3606. doi:10.1128/IAI.00077-11
31. Wan F, Draz MS, Gu M, et al. Novel Strategy to Combat Antibiotic Resistance: A Sighting into the Combination of CRISPR/Cas9 and Nanoparticles. *Pharm* 2021, Vol 13, Page 352. 2021;13(3):352. doi:10.3390/PHARMACEUTICS13030352
32. Kuenne C, Billion A, Mraheil MA, et al. Reassessment of the *Listeria monocytogenes* pan-genome reveals dynamic integration hotspots and mobile genetic elements as major components of the accessory genome. *BMC Genomics.* 2013;14(1):1-19. doi:10.1186/1471-2164-14-47/FIGURES/4

Об авторах

- **Юлия Владимировна Михайлова** – заведующая лабораторией молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. +7 (903) 234-05-66, mihailova@cmd.su. ORCID 0000-0002-5646-538X.
- **Артем Дмитриевич Молчанов** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. +7 (977) 927-66-17, Molchanov@cmd.su. ORCID 0000-0001-5229-2285.

About the Authors

- **Yulia V. Mikhailova** – Head of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance at the Federal Budgetary Institution Central Research Institute of Experimental Radiotherapy of Rosпотребнадзор. +7 (903) 234-05-66, mihailova@cmd.su. ORCID 0000-0002-5646-538X.
- **Artem D. Molchanov** – junior research officer at the Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance of the Federal Budgetary Institution of Sciences Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. +7(977)927-66-17, Molchanov@cmd.su. ORCID 0000-0001-5229-2285.

- **Андрей Александрович Шеленков** – старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. +7 (926) 296-97-35, shelenkov@cmd.su. ORCID 0000-0002-7409-077X.
 - **Марина Алексеевна Тюменцева** – заведующая лабораторией геномного редактирования ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. tyumentseva@cmd.su.
 - **Константин Сергеевич Карбышев** – руководитель группы лаборатории экспериментальной фармакологии - группа обеспечения качества и архивирования ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Karbyshev@cmd.su.
 - **Александр Игоревич Тюменцев** – заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46 (26-27), tyumentsev@cmd.su
 - **Анна Евгеньевна Карпенко** – научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. +7 (914) 669-86-12, a.egorova@cmd.su. ORCID 0000-0003-0486-1353.
 - **Нина Георгиевна Куликова** – старший научный сотрудник, ВРИО руководителя научной группы антибиотикорезистентности пищевых патогенов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46 (24-46), kulikova_ng@cmd.su.
 - **Игорь Николаевич Манзенюк** – помощник директора по научной работе ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. +7(926)2960604, manzeniuk@cmd.su.
 - **Василий Геннадьевич Акимкин** – директор ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. akimkin@pcr.ms.
- Поступила: 30.10.2023. Принята к печати: 04.12.2023.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.
- **Andrey A. Shelenkov** – senior research officer at the Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance of the Federal Budgetary Institution of Sciences Central Research Institute of Experimental Radiotherapy of Rospotrebnadzor. +7 (926) 296-97-35, shelenkov@cmd.su. ORCID 0000-0002-7409-077X.
 - **Marina A. Tyumentseva** – head of the laboratory of genomic editing of the Federal Budgetary Institution Central Scientific Research Institute of Experimental Radiotherapy of Rospotrebnadzor. tyumentseva@cmd.su.
 - **Konstantin S. Karbyshev** – group leader of the laboratory of experimental pharmacology - quality assurance and archiving group of the Federal Budgetary Institution Central Research Institute of Experimental Pharmacy of Rospotrebnadzor. Karbyshev@cmd.su.
 - **Alexander I. Tyumentsev** – Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Central Scientific Research Institute of Experimental Pharmacy, Rospotrebnadzor. +7 (495) 974-96-46 (26-27). tyumentsev@cmd.su.
 - **Anna E. Karpenko** – research officer at the Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance at the Federal Budgetary Institution of Sciences Central Research Institute of Epidemiology and Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (914) 669-86-12, a.egorova@cmd.su. ORCID 0000-0003-0486-1353.
 - **Nina G. Kulikova** – Senior Research Officer - Acting Head of the Scientific Group on Antibiotic Resistance of Food Pathogens of the Federal Budgetary Institution Central Research Institute of Infectious Diseases of Rospotrebnadzor. +7 (495) 974-96-46 (2446), kulikova_ng@cmd.su.
 - **Igor N. Manzenyuk** – assistant director for scientific work of the Federal Budgetary Institution of Sciences Central Research Institute of Energy of Rospotrebnadzor. +7 (926) 296-06-04. manzeniuk@cmd.su.
 - **Vasily G. Akimkin** – Director of the Federal Budgetary Institution Central Research Institute of Energy of Rospotrebnadzor. akimkin@pcr.ms.

Received: 30.10.2023. Accepted: 04.12.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Методика разработки стандартной операционной процедуры обработки гибкого эндоскопа с учетом эпидемиологических рисков

О. П. Чернявская^{1*}, Н. А. Кононенко¹, К. Н. Кабакова¹, Н. М. Обольская²

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

² ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Москва

Резюме

Актуальность. Широкое использование эндоскопических манипуляций в диагностике и лечении увеличивает потенциальные риски инфицирования пациентов в случае нарушения обработки гибких эндоскопов. Основная причина нарушений связана с невнимательностью, низким уровнем компетенций персонала. Одно из наиболее оптимальных решений этой проблемы – это обеспечение документацией, регламентирующей процесс обработки гибких эндоскопов в медицинской организации с целью минимизации влияния человеческого фактора. **Цель.** Разработка СОПа для обработки гибкого назофарингоскопа с учетом эпидемиологических рисков нестерильных эндоскопических вмешательств. **Материалы и методы.** На основании научных публикаций и нормативных документов были оценены эпидемиологические риски нестерильных эндоскопических вмешательств и составлен пример СОПа для гибкого назофарингоскопа. **Результаты.** Учитывая факторы, приводящие к развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и требования санитарного законодательства, разработан образец Стандарта операционной процедуры (СОП) для обработки гибкого назофарингоскопа ручным способом. Также определены основные направления, которыми необходимо руководствоваться медицинским работникам при разработке СОП в медицинской организации. **Выводы.** Стандартизация процедуры обработки гибких эндоскопов позволяет проводить манипуляции по четко разработанному алгоритму, исключает недопонимание со стороны персонала, снижает частоту нарушений и ошибок и, как следствие, вероятность возникновения ИСМП.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, ИСМП, обработка эндоскопов, дезинфекция высокого уровня, стандартная операционная процедура, стандарт операционной процедуры, СОП
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Чернявская О. П., Кононенко Н. А., Кабакова К. Н. и др. Методика разработки стандартной операционной процедуры обработки гибкого эндоскопа с учетом эпидемиологических рисков. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):124-132. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-124-132>

Methodology for the Development of a Standard Operating Procedure for Reprocessing Flexible Endoscope, Taking into Account the Epidemiological Risks

OP Chernyavskaya^{1**}, NA Kononenko¹, KN Kabakova¹, NM Obolskaya²

¹ Sechenov University, Moscow, Russia

² Medical Rehabilitation Centre of the Ministry of Economic Development of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Widespread use of endoscopic methods in diagnosis and treatment increases the potential risks of infection of patients in case of improper handling of flexible endoscopes. The main cause of the problem is inattention, low level of competence of personnel. One of the best solutions to this problem is to provide documentation (standard operating procedure – SOP) regulating the processes of handling flexible endoscopes in medical organizations in order to minimize the human factor. **Aim.** The Development of the SOP for processing of a flexible nasal pharyngeal mirror adjusted for the epidemiological risks of non-sterile endoscopic interventions. **Materials & Methods.** The epidemiological risks of non-sterile endoscopic interventions were evaluated on the basis of scientific publications and statutory regulations, and the example of SOP was introduced for the flexible nasal pharyngeal mirror. **Results.** Considering the factors, causing development of infections, related to delivery of health care, and requirements of the sanitary law, a sample of SOP was designed for manual processing of the flexible nasal pharyngeal mirror. Moreover, The main courses were defined, which should be followed by health-care workers while developing of SOP in a health-

* Для переписки: Чернявская Ольга Павловна, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественно-го здоровья Сеченовского Университета, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.2. +7 (499) 248-69-28, chernyavskaya_o_p@staff.sechenov.ru. ©Чернявская О. П. и др.

** For correspondence: Chernyavskaya Olga P., Cand. Sci. (Med), associate professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University. +7 (499) 248-69-28, chernyavskaya_o_p@staff.sechenov.ru. © Chernyavskaya OP, et al.

care organization. **Conclusions.** The standardization of the procedure of processing of the flexible endoscopes allows to perform manipulations after clearly developed algorithm, excludes misunderstanding from the staff, reduces the quantity of faults and mistakes and, as result, reduces probability of the healthcare-associated infections (HAI).

Keywords: healthcare-associated infections, HAI, endoscope reprocessing, high-level disinfection, standard operating procedure
No conflict of interest to declare.

For citation: Chernyavskaya OP, Kononenko NA, Kabakova KN, et al. Methodology for the development of a standard operating procedure for reprocessing flexible endoscope, taking into account the epidemiological risks. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):124-132 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-124-132>

Введение

В последнее десятилетие количество эндоскопических вмешательств в диагностических и лечебных целях значительно увеличилось: если в 2006 г. в одном эндоскопическом отделении выполнялось в день в среднем 7,1 исследований, то в 2019 г. – 15,0 [1]. Постоянно увеличивается нагрузка на эндоскопы, медицинских работников, и соответственно возрастают эпидемиологические риски, связанные с эндоскопическими манипуляциями. Учитывая распространенность вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, других инфекционных болезней, включая COVID-19, в последнее время все острее встает вопрос об обеспечении безопасности эндоскопических вмешательств для пациентов и персонала [2].

Гибкие эндоскопы – это сложные медицинские инструменты, выполненные из различных материалов, имеющие множество внутренних каналов и модулей. Из-за сложности конструкции эндоскопы можно подвергать дезинфекции высокого уровня (ДВУ) или стерилизации при низких температурах.

Нарушения, возникающие в процессе обработки гибких эндоскопов, бывают связаны с низким уровнем компетенций персонала, его невнимательностью, нехваткой времени из-за нерациональной организации очистки. Одно из наиболее оптимальных решений для минимизации человеческого фактора – разработка и внедрение в медицинской организации стандартных операционных процедур (СОП) обработки гибких эндоскопов [3,4].

Нестерильными считаются вмешательства, при которых эндоскоп вводится через естественные пути в органы, в норме содержащие собственную микрофлору (желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и др.) [5].

Цель работы – разработка СОП для обработки гибкого эндоскопа (назофарингоскопа) с учетом эпидемиологических рисков нестерильных эндоскопических вмешательств.

Задачи:

1. Структурировать этапы обработки гибких эндоскопов.
2. Актуализировать методики при разработке СОПов для обработки гибких эндоскопов.
3. Разработать оригинальный СОП для обработки гибкого назофарингоскопа.

Материалы и методы

На основании нормативных документов (СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», МУ 3.1.3798-22. «3.1. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Обеспечение эпидемиологической безопасности нестерильных эндоскопических вмешательств на желудочно-кишечном тракте и дыхательных путях») структурированы этапы обработки эндоскопа и составлен оригинальный СОП для гибкого эндоскопа (на примере назофарингоскопа):

- предварительная очистка;
- окончательная очистка (окончательная очистка, совмещенная с дезинфекцией);
- дезинфекция высокого уровня;
- хранение в условиях, исключающих вторичную контаминацию.

В соответствии с требованиями нормативных документов эндоскоп должен последовательно пройти все этапы обработки и храниться в соответствующих условиях (рис. 1).

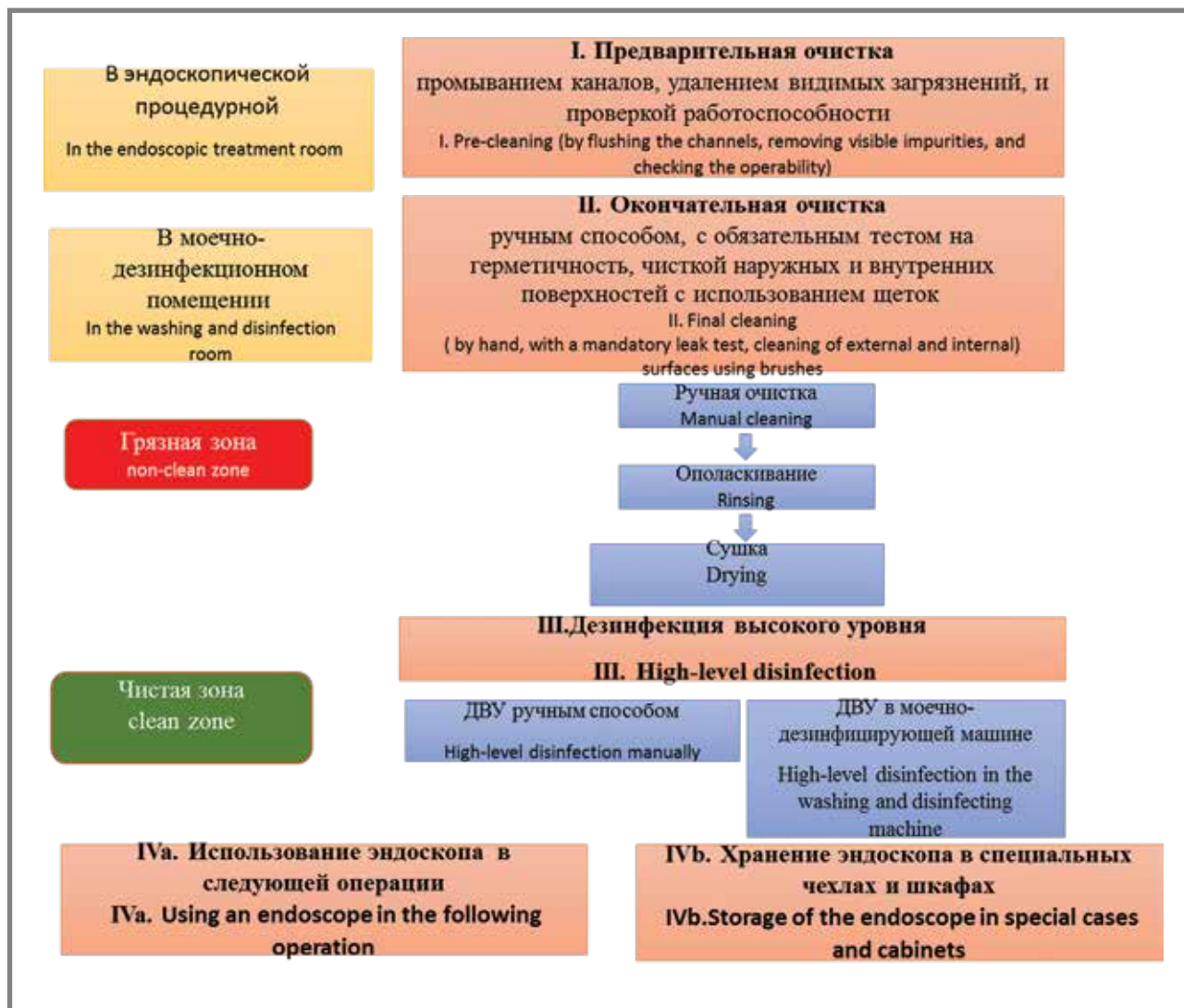
Каждый этап обработки имеет свое назначение.

Предварительная очистка проводится сразу после окончания вмешательства с целью удаления заметных загрязнений с внешних и внутренних поверхностей, предотвращения засыхания загрязнений и формирования биопленок, проверки функционирования каналов эндоскопа [6].

Одним из ключевых моментов в процессе обработки гибких эндоскопов является тест на герметичность с целью выявления повреждений в оболочках эндоскопа и своевременного осуществления ремонта и/или замены. Пропуск теста на герметичность приводит к возможности выхода устройства из строя, если в оболочке имеются повреждения, и, что также очень важно, к образованию биопленки под поврежденной оболочкой, в результате чего возникает постоянный источник инфекции.

Окончательная очистка является важнейшим этапом обработки эндоскопа, который проводится в грязной зоне моечного помещения. От этого этапа зависит эффективность последующей ДВУ. Она проводится в качестве самостоятельного процесса или при совмещении с дезинфекцией, что определяется применяемыми для этих целей средствами (моющими или моюще-дезинфицирующими)

Рисунок 1. Этапы обработки эндоскопов и место проведения
Figure 1. Stages of endoscope processing and location



[3,7]. При этом пропуск этапа окончательной очистки приводит к тому, что дезинфекция высокого уровня оказывается недостаточно эффективной и возможна фиксация органических веществ, в результате чего образуется идеальная среда для размножения и выживания микроорганизмов, сохранения вирусов.

На 3-м этапе проводится **дезинфекция высокого уровня**. Она выполняется ручным (при полном погружении в раствор дезсредств (ДС)) или автоматическим способами. Не допускается проведение ДВУ эндоскопов способом протирания [7]. Наиболее рекомендуемым и приемлемым способом обработки является автоматизированная обработка в моечно-дезинфицирующих машинах (МДМ). Риск возникновения ошибок, обусловленных человеческим фактором, сводится к минимуму. В МДМ включается полный цикл обработки, в некоторых МДМ, в зависимости от специфики и комплектации, предоставляемых производителем, возможно проведение теста на герметичность (который не исключает обязательного проведения

теста вручную), продувание каналов, сушка спиртом каналов эндоскопа [3].

После проведения всех этапов процесса обработки эндоскопа его можно использовать снова или направить на хранение. Обработанные эндоскопы могут храниться не более 72 часов, после чего они подлежат повторной ДВУ. В собранном виде в стерильной упаковке на лотке могут храниться не более 3 часов, после чего подлежит повторной ДВУ [5].

При этом в соответствии с требованиями санитарного законодательства цикл обработки гибкого эндоскопа должен быть непрерывным и проведен в полном объеме после каждого вмешательства с обязательной обработкой каждого канала, независимо от того, был ли он использован при проведении процедуры.

Использование современной концепции риск-ориентированного подхода к анализу рисков, возникающих в медицинской организации, а также эффективное и реальное обеспечение качества оказания медицинской помощи являются

в настоящее время базовыми в системе организации работы, финансового благополучия, обеспечения и повышения конкурентоспособности каждой медицинской организации. Реализация этих положений возможна путем построения и внедрения в практику системы менеджмента качества (СМК) [8–10].

Процесс управления качеством основан на использовании стандартов. Стандарт – разработанный регламент конкретного вида деятельности. Стандарт определяет, в каком порядке и на основе каких правил должны выполняться те или иные работы [11].

Для регламентации отдельных повторяющихся процедур, имеющих конечный результат, существует документ специального вида – стандартная операционная процедура (СОП). В соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» эндоскопические отделения или кабинеты должны быть обеспечены рабочими инструкциями/стандартной операционной процедурой по обработке и хранению гибкого эндоскопа, которые разрабатываются руководителем эндоскопического отделения или врачом эндоскопического кабинета, согласовываются с эпидемиологом и утверждаются руководителем медицинской организации.

Такой документ внедряется с целью соблюдения и уменьшения вероятности возникновения нарушений в медицинской организации наряду с адекватным и своевременным обеспечением техническими и материальными средствами.

Каждая модель эндоскопа, имеющегося в отделении, должна быть оснащена отдельным СОПом, составленным в соответствии с санитарным законодательством и учетом особенностей конструкции, обработки, чувствительности к используемым моюще-дезинфицирующим средствам, согласно инструкции производителя.

Методика разработки СОПа

Стандартные операционные процедуры – это детально описанные процедуры с подробными инструкциями рутинных повторяющихся процессов и действий. СОП включает: информацию о цели, области применения, об ответственном и контролирующем персонале; подробную инструкцию; перечень действий при непредвиденных обстоятельствах; ссылки на нормативную и справочную документацию; определения терминов и аббревиатур; блок-схемы, диаграммы и т. д. [12,13]. Обычно СОП составляется в тех случаях, когда рутинная (повторяющаяся) процедура должна закончиться определенным результатом, важным для функционирования организации [8].

СОП позволяет ответить на вопросы: как соответствовать критериям стандарта, кто и что должен делать для достижения цели [11]. В СОПе

отражаются цели, задачи, кто, что и когда выполняет, как должно быть выполнено [8].

Важной особенностью при составлении СОПа является ориентированность на медицинский персонал, который будет работать с данной инструкцией на практике, а не на надзорные органы [13].

При разработке СОПов рекомендовано привлекать работников, которые будут непосредственно его применять на практике. Данный метод способствует более эффективному внедрению и качественному применению, чем документ, навязанный сверху руководством [14].

Разработка СОПа трудоемкий и сложный процесс, в итоге СОПу необходимо отвечать всем требованиям санитарных правил, инструкции, прилагаемой к эндоскопу, учитывать характеристики моющих и дезинфицирующих средств. Созданный документ должен быть понятным и простым для использования персоналом на практике.

Разработкой СОПа занимаются наиболее опытный и квалифицированный специалист, руководитель структурного подразделения и сотрудники, которые непосредственно будут осуществлять манипуляции и процедуры очистки. При условии такой разработки СОП будет составлен «для себя». Текст СОПа необходимо изложить простым и доступным языком.

Другим вариантом разработки и написания СОПов может быть привлечение специалистов со стороны либо приобретение готовых шаблонов, но их необходимо обязательно адаптировать под конкретную организацию.

В СОПе должны быть указаны: цель, область применения, нормативные ссылки, расшифровка понятийного аппарата и аббревиатур, распределение ответственности; оборудование и материалы, необходимые для проведения процедуры; порядок обучения персонала; критерии оценки результативности процедуры. В конечном итоге СОП должен быть достаточно детализирован, но в то же время краток, содержать четкие указания. Наиболее оптимальным является СОП в виде таблиц, схем, алгоритмов с минимальной текстовой частью [8,12,15].

Разработку СОПа можно разделить на несколько основных этапов и дополнительных.

На первом этапе происходит подбор нормативно-правовой базы. СОП не должен противоречить санитарным требованиям и требованиям, предъявляемым к обеспечению безопасности и эффективности оказания медицинской помощи. Создание СОПа по обработке эндоскопов для нестерильных эндоскопических вмешательств основывается на СанПиНе 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Хронометраж всех стадий процесса проводится посредством наблюдения с целью оценки

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 1. Оригинальный СОП для обработки гибкого эндоскопа (назофарингоскопа)
Table 1. The original SOP for processing a flexible endoscope (nasopharyngoscope)

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения	СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА		НОМЕР:	
			ЛИСТ № 1 ВСЕГО 2	
НАЗВАНИЕ: Обработка гибкого эндоскопа (назофарингоскопа)			ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ: эндоскопическое отделение/кабинет	
ДЕЙСТВУЕТ С:	ЗАМЕНЯЕТ: вводится впервые	ПРИЧИНА ПЕРЕСМОТРА:	ДЕЙСТВУЕТ С:	
СОГЛАСОВАЛ: Заместитель главного врача по медицинской части _____ «__» _____ 20__ г.		УТВЕРДИЛ: Главный врач _____ «__» _____ 20__ г.		
История редакции документа				
Версия	Описание изменений	Автор	Дата	
01	Первичный документ			
<p>1. Цель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обработка назофингоскопа; • профилактика ИСМП. <p>2. Область применения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эндоскопическое отделение/кабинет, осуществляющее эндоскопическое вмешательство. <p>3. Нормативно правовые документы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»/ • Методические указания МУ 3.1.3798-22. «3.1. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Обеспечение эпидемиологической безопасности нестерильных эндоскопических вмешательств на желудочно-кишечном тракте и дыхательных путях». <p>4. Термины и обозначения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ДВУ – дезинфекция высокого уровня; • ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; • СОП – стандартная операционная процедура. <p>5. Ответственность:</p> <p>5.1 Персонал, ответственный за выполнение процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • медицинские сестры (братья), работающие в эндоскопической манипуляционной и осуществляющие обработку эндоскопического оборудования. <p>5.2 Контроль исполнения процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • врач-эпидемиолог; • главная медицинская сестра; • старшая медицинская сестра; <p>5.3 Критерии оценки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие ИСМП после проведенных вмешательств; • соответствие действий персонала СОП; • контроль качества путем оценки плановых лабораторных исследований смыслов эндоскопов; • контроль качества путем постановки азопирамовой и фенолфталеиновой пробы; <p>6. Оснащение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • средства индивидуальной защиты (СИЗ) персонала: маски, перчатки, защитный экран, фартук; • моечная ванна; • моечные ванны вместимостью не менее 10 л; • оборудование (источник света и аспирационный насос); • одноразовые или обрабатываемые емкости вместимостью не менее 200 мл для моющего раствора и воды; • контейнер для дезинфекции или мешок желтого цвета для сбора медицинских отходов класса Б; • устройство подачи воздуха; • течеискатель (разных типов); • таймер; • термометр; • вода водопроводная питьевого качества; • промывочные трубки дополнительных каналов при их наличии; • водонепроницаемый колпачок для видеоэндоскопа; • адаптер для очистки канала подачи воздуха/воды эндоскопов некоторых производителей; • чистые салфетки или губки одноразового использования; • шприц емкостью 20–30 см³ (20–30 мл) или помпа; • стерильные щетки многоцветного использования или щетки одноразового; • стерильная простыня; • приготовленный раствор моющего средства; • спирт этиловый или изопропиловый 70%. <p>7. Оборудование кабинета/отделения эндоскопии</p>				

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№ п/п	Наименование	Инвентарный номер	Заводской номер	Код	Год выпуска
1.	Гибкий назофарингоскоп	000000111	000000000	001	2020
8. Алгоритм обработки					
Предварительная очистка (в эндоскопической манипуляционной)					
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Выключите видеoinформационный центр и источник света. 2. Протрите гибкую часть эндоскопа салфеткой без ворса, предварительно смоченную дезраствором (торговое название дезсредства), в направлении от проксимального конца к дистальному с умеренным давлением. 3. Отсоедините световод и наденьте колпачок для световода. 4. Положите эндоскоп в контейнер для транспортировки. Закройте крышкой, промаркированной красным цветом. 5. Транспортируйте эндоскоп в моечное помещение. 				
Тест на герметичность (в моечно-дезинфекционном помещении, условно-грязная зона)					
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсоедините адаптер от разъема тестера для герметичности (повернув его против часовой стрелки, затем потянув на себя) 2. Присоедините силиконовую трубку к клапану выпуска воздуха, повернув ее по часовой стрелке. 3. Присоедините к силиконовой трубке блок для давления для проверки теста на герметичность. 4. С помощью тестера установите давление на 160 мм рт. ст. и в течении 30 секунд наблюдайте, давление не должно опуститься более 2 мм рт. ст. 5. Если в течение 30 секунд давление опустилось более чем на 2 мм рт. ст. прекратите обработку эндоскопа и сообщите руководителю медицинского подразделения для дальнейшего обслуживания оборудования и принятия решения. 6. Сбросьте давление. 7. Отсоедините силиконовую трубку и наденьте колпачок клапана. 8. Проведите визуальную оценку целостности оболочки и стеклянных поверхностей. 				
Окончательная очистка + дезинфекция (в моечно-дезинфекционном помещении, условно-грязная зона)					
1 ЭТАП Очистка наружной поверхности и канала	<ol style="list-style-type: none"> 1. Наденьте водонепроницаемый фартук, нарукавники, одноразовые перчатки, очки, маску и шапочку. 2. Погрузите эндоскоп в моющий раствор, полностью заполните канал (торговое название дезсредства) не менее 18 °C на 10 минут). 3. Протрите поверхность эндоскопа чистыми одноразовыми безворсовыми салфетками. 4. Погрузите эндоскоп в тот же моющий раствор. Заполните канал для выпуска воздуха. 5. Канал для подачи воздуха прочистите щетками до полной очистки. (При этом необходимо произвести не менее 3 проходов щетками. Щетки должны быть без видимых загрязнений. Чистка должна проводиться в растворе (торговое название дезсредства) не менее 18 °C в течение 3 минут, эндоскоп должен быть погружен в дезраствор). 				
2 ЭТАП Ополаскивание	<ol style="list-style-type: none"> 1. Промойте дистиллированной водой эндоскоп в течение 1 минуты, полностью погрузив его в ванну с дистиллированной водой. 2. Промойте канал выпуска воздуха дистиллированной водой в течение 1 мин (или в 90 мл воды). 				
3 ЭТАП Сушка	<ol style="list-style-type: none"> 1. Достаньте эндоскоп из ванны с дистиллированной водой и протрите его одноразовой салфеткой или тканью без ворса. 2. Продуйте канал для выпуска воздуха для его просушки. 				
ДВУ (проводится в моечно-дезинфекционном помещении, в условно-чистой зоне)					
1 ЭТАП Дезинфекционная выдержка	<ol style="list-style-type: none"> 1. Не меняя перчатки, используя чистые салфетки, снимите крышку с емкости не менее 10 литров с раствором (торговое название дезсредства). Погрузите эндоскоп в емкость с раствором (торговое название дезсредства) при температуре раствора не менее 18 °C. 2. Заполните канал для выпуска воздуха раствором с помощью шприца или помпы. 3. С поверхности эндоскопа, с помощью безворсовой салфетки удалите образовавшиеся пузырьки. 4. Снимите перчатки, обработайте руки спиртосодержащим антисептиком и закройте емкость для ДВУ крышкой. 5. Оставьте эндоскоп на 10 минут. 6. Последовательно снимите фартук, нарукавники, перчатки. 				
2 ЭТАП Ополаскивание	<ol style="list-style-type: none"> 1. После дезинфекционной выдержке снимите крышку с емкости для ДВУ. 2. Проведите гигиеническую обработку рук, наденьте стерильные перчатки. 3. При помощи стерильного шприца воздухом вытесните дезраствор из канала 4. Достаньте эндоскоп из дезраствора и поместите его в моечную ванную объемом не менее 10 литров. 5. Тщательно ополосните эндоскоп стерильной водой в течение 3 минуты. Через каналы должен быть пропущен объем воды не менее 90 мл. 6. Тщательно ополосните канал для выпуска воздуха, используя стерильную воду, не допуская попадания пропущенной воды в емкость с отмываемым эндоскопом. 				

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

3 ЭТАП Сушка	1. Достаньте эндоскоп из емкости с водой и перенесите на стерильную простыню. 2. Протрите одноразовой стерильной сухой салфеткой всю поверхность эндоскопа. 3. Продуйте канал для выпуска воздуха для его просушки. 4. Протрите салфеткой, смоченной 70% этиловым спиртом, все стеклянные поверхности. 5. Промойте воздушный канал 70% этиловым спиртом.			
Контроль качества очистки эндоскопов				
	1. Проведите контроль качества очистки каждого 10-го эндоскопа, но не менее 1 в смену: • проведите азопирамовую пробу; • фенолфталеиновую пробу при использовании щелочных растворов.			
Хранение (в моечно-дезинфекционном помещении, в условно-чистой зоне)				
	1. Поместите эндоскоп в разобранном виде в стерильный упаковочный материал или стерильных чехол. 2. Повесьте эндоскоп в шкаф для сушки и хранения в асептической среде, 3. Съемные детали выложите на сетку шкафа, соответствующую номеру кронштейна для эндоскопа.			
9. Регистрация в журнале контроля обработки эндоскопов для нестерильных вмешательств Производится после каждой обработки эндоскопа с внесением данных об азопирамовой или фенолфталеиновой пробе контроля качества очистки эндоскопов. 10. Распределение СОП. Местонахождение СОП (оригинала и копий): Оригинал: Главная медицинская сестра. Копия: Эндоскопическое отделение/кабинет. Приложение №_ _____ Ответственные исполнители ознакомлены и обязуются исполнять				
№ п/п	18.	ФИО	Дата ознакомления	Дата

временных затрат на каждую процедуру, а также косвенно – обеспеченности персоналом и материально-техническими средствами.

На третьем этапе проводится выявление зон риска и причин, которых лежат в недостаточной стандартизации процесса.

Определение персонала, выполняющего определенную процедуру.

На пятом этапе проводится распределение ответственности между участниками на каждой стадии процесса.

Оцениваются временные затраты на каждой стадии процесса очистки.

Анализируются основные и вспомогательные действия в ходе процесса очистки.

На восьмом этапе подробно описываются все действия, проводимые в процессе работы участниками. Краткое и четкое описание каждого действия является залогом успешности использования СОПа в процессе работы с ним.

1. Дополнительный этап. Описываются случаи нештатных ситуаций и необходимые действия при их возникновении.

2. Дополнительный этап. Если в ходе описываемой процедуры нештатных ситуаций нет, определяется порядок действий, когда выполнение СОПа невозможно.

Проводится проверка СОПа.

3. Если в результате проверки СОПа выявлены недостатки, то необходимо внести изменения в разработанный СОП. Выполнение этой работы обеспечивает лицо, ответственное за

разработку СОП в структурном подразделении медицинской организации

Данный этап осуществляют, если по результатам проверки не выявлены нарушения. Согласование проводят с работниками, которые непосредственно будут использовать данный СОП, а также с ведущим отделением.

Утверждение СОПа.

Важный этап на пути внедрения СОПа – это обучение персонала, для которого создается СОП. Выполнение работ на данном этапе обеспечивают руководители структурных подразделений [11].

В процессе разработки СОПа можно применять 2 дополнительных метода:

1. Метод «сверху-вниз».

Этот метод используется, когда квалификация персонала по какому-либо направлению существенно ниже, чем требуется, и наблюдается серьезное его сопротивление, нет времени на обучение персонала. В процессе внедрения по согласованным и утвержденным документам проводят обучение персонала. Чтобы заставить персонал работать по новым правилам, применяют убеждение, поощрение и наказание. При этом возникает риск острого сопротивления и отказа следовать утвержденной процедуре.

2. Метод «снизу-вверх».

Подобным способом создается СОП, когда персонал квалифицированный и его достаточно, есть временной ресурс для обучения. Поскольку персонал с самого начала участвует в создании СОПа, сопротивление нововведениям небольшое.

Основная трудность – привлечь персонал к созданию СОПа. Персонал, который непосредственно участвует в создании документа, чувствует некую ответственность, повышается мотивация к использованию СОПа, что, в свою очередь снижает его непринятие. Практика «пользователь-автор» позволяет создать документ более доступным к пониманию и комфортным в применении.

Например, возникновение эпидемических рисков при применении назофарингоскопов при эндоскопическом обследовании носоглотки связано с тем, что у здорового человека полость рта и носа заселена микробиотой, состоящей из комменсалов и потенциальных патогенов, при этом патогены присутствуют в количествах, не способных вызвать болезнь. Но изменение баланса этих сообществ воспалительных процессов. В норме у здорового человека в носоглотке могут присутствовать семейства *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*,

Bacteroidetes и др., а также грибки и вирусы, и тем самым при некачественной обработке или нарушениях целостности оболочек гибкого назофарингоскопа возможен занос инфекционного агента здоровому человеку. Поэтому так важен процесс создания СОПа с целью исключения возможных нарушений и ошибок, допускаемых в процессе обработки гибких назофарингоскопов [16].

Заключение

Стандартизация процедуры обработки гибких эндоскопов позволяет проводить манипуляции по четко разработанному алгоритму, исключает недопонимание со стороны персонала, снижает частоту нарушений и ошибок и, как следствие, вероятность возникновения ИСМП (табл. 1). Разработка СОПа является трудоемким процессом, в котором требуется учитывать множество условий – от требований санитарного законодательства до расчета затрачиваемого времени на обработку одного эндоскопа.

Литература

1. Гренкова Т. А., Селькова Е. П. Проблемы обеспечения эпидемиологической безопасности нестерильных эндоскопических вмешательств. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015. Т.14, №6. С.48–52.
2. Onaizah O., Koszowska Z., Winters C., et al. Guidelines for Robotic Flexible Endoscopy at the Time of COVID-19. *Frontiers in Robotics and AI*. 2021 Vol. 8. P. 1–8. doi: 10.3389/frobt.2021.612852
3. Эпидемиологическая безопасность нестерильных эндоскопических вмешательств. Гренкова Т. А., Селькова Е. П., ред. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018.
4. Public Health Agency of Canada. *Infection Prevention and Control Guideline for Flexible Gastrointestinal Endoscopy and Flexible Bronchoscopy*. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2010.
5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 4 от 28.01.2021 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019>. Ссылка активна на 19 апреля 2023.
6. Beilenhoff U., Biering H., Blum R., et al. Reprocessing of flexible endoscopes and endoscopic accessories used in gastrointestinal endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology Nurses and Associates (ESGENA). *Endoscopy*. 2018. vol. 50. N12, P. 1205–1234.
7. Методические указания МУ 3.1.3798-22. «3.1. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Обеспечение эпидемиологической безопасности нестерильных эндоскопических вмешательств на желудочно-кишечном тракте и дыхательных путях». Доступно по: <https://base.garant.ru/406037027>. Ссылка активна на 19 апреля 2023.
8. Шестопалова Т. Н., Гололобова Т. В. Использование стандартных операционных процедур как одно из направлений обеспечения безопасности медицинской деятельности. Информирование о рисках, управление рисками. 2018. № 2. С. 129–137.
9. Гусякова Р. П., Ягудин Р. Х., Рыбкин Л. И. Возможности использования принципов менеджмента качества и стандартных операционных процедур в многопрофильном стационаре // *Практическая медицина*. 2017. Т. 8, №109. С. 59–61.
10. Приказ Росстандарта №1390-ст от 28.09.2015 «ГОСТ Р ИСО 9000-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195013. Ссылка активна на 19 апреля 2023
11. Берсенеева Е. А., Мендель С. А., Таирова Р. Т. и др. Типовая модель процесса разработки стандартных операционных процедур в медицинской организации // *Вестник ВолгГМУ*. 2019. Т.70, №2. С. 38–41.
12. Standard Operating Procedures [Internet]. San Francisco (CA): University of California San Francisco. c2015. Доступно на: <https://hub.ucsf.edu/sops>. Ссылка активна на 22 апреля 2022.
13. Hamrell M.R., Wagman B. Standard operating procedures in clinical research: a beginner's guide. *The Quality Assurance Journal*. 2001. Vol. 5, №2. P.93–97.
14. Amare G. Reviewing the values of a standard operating procedure. *Ethiop J Health Sci*. 2012. Vol. 22, N 3. P. 205–208.
15. Росздравнадзор. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре). ФГБУ «ЦМИКЭЭ» М.: 2015.
16. Лопатин А. С., Азизов И. С., Козлов П. С. Микробом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Часть I. *Российская ринология*. 2021. Т.29, №1. С. № 23–30.

References

1. Grenkova TA, Selkova EP. Problems of providing epidemiological safety of nonsterile endoscopic interventions. *Epidemiology & Vaccinal Prevention*. 2015;14(6):48–52 (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-6-48-52
2. Onaizah O, Koszowska Z, Winters C, et al. Guidelines for Robotic Flexible Endoscopy at the Time of COVID-19. *Frontiers in Robotics and AI*. 2021;8:1–8. doi: 10.3389/frobt.2021.612852
3. Grenkova TA, Selkova EP, editors. *Epidemiological Safety of Non-Sterile Endoscopic Interventions*. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhje; 2018 (In Russ).
4. Public Health Agency of Canada. *Infection Prevention and Control Guideline for Flexible Gastrointestinal Endoscopy and Flexible Bronchoscopy*. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2010.
5. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF of 28.01.2021 N 4 «Ob utverzhdenii sanitarnykh pravil i norm SanPiN 3.3686-21 «Sanitarно-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infekcionnykh boleznej». Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019>. Accessed: 19 Apr 2023. (In Russ).
6. Beilenhoff U, Biering H, Blum R, et al. Reprocessing of flexible endoscopes and endoscopic accessories used in gastrointestinal endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology Nurses and Associates (ESGENA). *Endoscopy*. 2018;50(12):1205–1234. doi: 10.1055/a-0759-1629
7. Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.3798-22 «3.1. Epidemiologiya. Profilaktika infekcionnykh boleznej Obespechenie epidemiologicheskoy bezopasnosti nesteril'nykh endoskopicheskikh vmeshatel'stv na zheludochno-kishechnom trakte i dyhatel'nykh putyah». Available at: <https://base.garant.ru/406037027>. Accessed: 19 Apr 2023. (In Russ).
8. Shestopalova TN, Gololobova TV. Standard operating procedures as a trend in ensuring healthcare safety. *Health Risk Analysis*. 2018;(2) 129–137 (In Russ). doi: 10.21668/health.risk/2018.2.15
9. Guslyakova RP, Yagudin RKH, Rybkin LI. Possibilities of using the principles of quality management and standard operating procedures in a multidisciplinary hospital. *Practical medicine*. 2017; 8(109):59–61. (In Russ).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

10. Prikaz Rosstandarta №1390-st of 28.09.2015 «GOST R ISO 9000-2015. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Sistemy menedzhmenta kachestva. Osnovnye polozheniya i slovar'» Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195013. Accessed: 19 Apr 2023. (In Russ).
11. Berseneva EA, Mendel SA, Tairova RT, et al. A typical model of the process of developing standard procedures in a medical organization. *Volgograd State Medical University*. 2019;70(2):38–41. (In Russ). doi: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-38-41
12. *Standard Operating Procedures [Internet]*. San Francisco (CA): University of California San Francisco. 2015. Available at: <https://hub.ucsf.edu/sops>. Accessed: 19 Apr 2023.
13. Hamrell MR, Wagman B. Standard operating procedures in clinical research: a beginner's guide. *The Quality Assurance Journal*. 2001;5(2):93–97. doi: 10.1002/qaj.130
14. Amare G. Reviewing the values of a standard operating procedure. *Ethiop J Health Sci*. 2012;22(3):205–208.
15. FGBU «СМИКЕЕ» Roszdravnadzora. *Predlozheniya (prakticheskie rekomendacii) po organizacii vnutrennego kontrolya kachestva i bezopasnosti medicinskoj deyatel'nosti v medicinskoj organizacii (stacionare)*. Moscow: 2015.
16. Lopatin AS, Azizov IS, Kozlov RS. Microbiome of the nasal cavity and the paranasal sinuses in health and disease (literature review). Part I. *Russian Rhinology*. 2021; 29(1):23–30. (In Russ)

Об авторах

- **Ольга Павловна Чернявская** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья Сеченовского Университета. +7 (499) 248-69-28, chernyavskaya_o_p@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-9981-3487.
- **Никита Александрович Кононенко** – ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья Сеченовского Университета. +7 (929) 570-78-03, kononenkon@icloud.com. ORCID 0000-0002-4537-7405.
- **Ксения Николаевна Кабакова** – ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья Сеченовского Университета, врач-эпидемиолог, «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации. +7 (915) 378-79-42, Xenia.ka@bk.ru. ORCID 0000-0003-0326-1655.
- **Наталья Михайловна Обольская** – главный врач, ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России» Федерации. +7 (916) 222-10-95, obolskaya@yandex.ru, ORCID 0009-0009-6198-6487

Поступила: 27.06.2023. Принята к печати: 14.07.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga P. Chernyavskaya** – Cand. Sci. (Med), associate professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University. +7 (499) 248-69-28, chernyavskaya_o_p@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-9981-3487.
- **Nikita A. Kononenko** – medical resident of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University. +7 (929) 570-78-03, kononenkon@icloud.com. ORCID 0000-0002-4537-7405.
- **Kseniia N. Kabakova** – medical resident of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University, epidemiologist, «National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (915) 378-79-42, Xenia.ka@bk.ru. ORCID 0000-0003-0326-1655.
- **Natalia M. Obolskaya** – acting chief medical officer, Medical Rehabilitation Centre of the Ministry of Economic Development of Russia. +7 (916) 222-10-95, obolskaya@yandex.ru, ORCID 0009-0009-6198-6487

Received: 27.06.2023. Accepted: 14.07.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-133-138>

Сравнительная оценка заболеваемости COVID-19 на примере привитых и непривитых лиц пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями

М. П. Костинов^{1,4}, Чжан Чэнь¹, И. А. Храпунова^{1,2}, А. С. Печеник³,
В. А. Бражник³, В. А. Уткин⁵, М. Н. Локтионова^{1,4}, А. В. Линок^{*1}, С. Р. Раичич¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ Городская клиническая больница № 29 Департамента здравоохранения города Москвы

⁴ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

⁵ Центр медико-биологических технологий ФГБУ Северо-Кавказского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Ессентуки

Резюме

Актуальность. Вакцинация против COVID-19 способствует снижению летальности и тяжелых форм течения заболевания.

Цель. Выявить различия в течении COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных лиц пожилого и старческого возраста. **Материалы и методы.** Проведен анализ заболеваемости COVID-19 у 1126 пациентов, госпитализированных в один из московских стационаров с 23.06.2021 г. по 01.05.2022 г. Участники исследования были разделены на две когорты: вакцинированные – 538 человек (47,80%) и невакцинированные – 588 человек (52,2%). Средний возраст у вакцинированных – 68,73 ± 0,61 лет, у невакцинированных – 66,69 ± 0,66 года ($p < 0,05$). **Результаты и обсуждение.** Было установлено, что риск заболеть COVID-19 у неиммунизированных в 1,5 раза выше, чем у вакцинированных ($p < 0,05$). Летальность у вакцинированных смещается на старческий возраст (76,93 ± 1,32), у непривитых – ближе к категории пожилой возраст (73,74 ± 1,39 лет) ($p \leq 0,05$). В структуре летальности среди вакцинированных основную долю составляли пациенты, имевшие в анамнезе от 3 до 7 сопутствующих заболеваний (66,7%), тогда как среди непривитых основную долю (74,5%) составляли пациенты либо без коморбида, либо, имевшие в анамнезе от 1 до 2 сопутствующих заболеваний. **Выводы.** Результаты исследования показали, что для лиц пожилого и старческого возраста, особенно с коморбидными состояниями, вакцинация против вируса SARS-CoV-2 является жизненно необходимой.

Ключевые слова: вакцинация COVID-19, заболеваемость привитых, летальность привитых

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костинов М. П., Чжан Чэнь, Храпунова И. А. и др. Эпидемиологическое обоснование вакцинации против COVID-19 лиц пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):133-138. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-133-138>

Rationale for Vaccination against COVID-19 among Elderly and Senile People with Comorbid Conditions

MP Kostinov^{1,4}, Zhang Chen¹, IA Khrapunova^{1,2}, AS Pechenik³, VA Brazhnik³, VA Utkin⁵, MN Laktionova^{1,4}, AV Linok^{**1}, SR Raicic¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

² Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор

³ City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow City Health Department

⁴ Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Vaccines and Serums them. I.I. Mechnikov»

⁵ Center for Biomedical Technologies of the North Caucasus Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

* Для переписки: Линок Андрей Викторович, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5А. +7 (926) 157-97-07, linok_a_v@staff.sechenov.ru. ©Костинов М. П. и др.

** For correspondence: Linok Andrey V, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 5A, Malyy Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (926) 157-97-07, linok_a_v@staff.sechenov.ru. ©Kostinov MP, et al.

Abstract

Relevance. COVID-19 vaccination reduces mortality and the course of severe diseases. However, there is an insufficiency of studies evaluating factors leading to infection among COVID-19 vaccinated individuals. **Aim.** Identification of epidemiological features that distinguish cases of the disease in vaccinated and unvaccinated cohorts. **Materials and methods.** The analysis of the incidence of COVID-19 in 1126 hospitalized patients in the period from 23.06.2021 to 01.05.2022 was carried out taking into account the presence or absence of vaccination against the SARS-CoV-2 virus. **Results.** It was found that the risk of COVID-19 getting sick in the unimmunized was 1.5 times higher than in the vaccinated ($p < 0.05$). The incidence of hospitalization, due to the severity of the condition (moderate, severe and extremely severe), in unvaccinated people with no history of comorbidities, is more than 3 times higher than in vaccinated people ($p < 0.05$) in the same group. The probability of death from COVID-19 among vaccinated people is 1.5 times lower than among unimmunized people ($p < 0.05$). The age characteristic of mortality in vaccinated people shifts to the «senile» age (76.93 ± 1.32), while among the unimmunized, the age of death is closer to the category of «elderly» (73.74 ± 1.39 years) ($p \leq 0.05$). In the structure of mortality among the vaccinated, the main share was made up of patients with a history of 3 to 7 concomitant systemic diseases (66.7%), while among the unvaccinated, the main share (74.5%) were patients either without comorbidities or with a history of 1 to 2 concomitant diseases. **Conclusion.** The results of the epidemiological features of the COVID-2 epidemic process have shown that vaccination against the SARS-CoV-2 virus is vital for elderly and senile people with comorbid conditions.

Keywords: COVID-19 vaccination, morbidity of vaccinated people, lethality of vaccinated people
No conflict of interest to declare.

For citation: Kostinov MP, Zhang Chen, Khrapunova IA, et al. Rationale for vaccination against COVID-19 among elderly and senile people with comorbid conditions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):133-138 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-133-138>

Введение

Прошедшая пандемия коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2, начавшаяся в китайском г. Ухане в декабре 2019 г., затронула более чем 230 стран мира, привела к заболеваемости почти 700 млн человек, унесла около 7 млн жизней [1]. Вирус способен поражать различные органы через прямое инфицирование или посредством иммунного ответа организма [2–5]. COVID-19 ассоциирован с высокой частотой госпитализаций в отделение интенсивной терапии [6]. Летальность при COVID-19 достигает 3,77%, однако необходимо учитывать, что COVID-19 провоцирует летальные исходы от других заболеваний [7]. По результатам эпидемиологического мониторинга, большая часть заболевших COVID-19 – пожилые люди и лица, имеющие хронические заболевания [8–9]. В структуре умерших от COVID-19 лица пожилого (60–76 лет) и старческого (75–90 лет) возраста составляют более 60% [10]. По данным В. Т. Корхмазова с соавт., коэффициент смертности от COVID-19 в среднем увеличивался в 1,7 раза при переходе от одной пятилетней возрастной группы к другой [11], что подтверждает сильную зависимость летальных исходов от возраста [12–13]. Для разрыва эпидемиологической цепочки передачи инфекции и снижения интенсивности эпидемического процесса необходимо достичь коллективного иммунитета, т. е. иммунной прослойки не менее 95% взрослого населения и сделать это как можно скорее. Информация в социальных сетях, особенно в разгар пандемии, когда эффективные вакцины были уже разработаны и разрешены для применения, дезориентировала население в отношении безопасности и необходимости иммунизации. Была

развернута антипрививочная кампания, ссылавшаяся на то, что болеют COVID-19 как непривитые, так и привитые граждане [14–15]. ВОЗ призвала приложить все усилия для максимально возможного внедрения вакцинации с демонстрацией ее пользы и безопасности [16].

Цель исследования – выявить различия в течении COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных лиц пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное обсервационное исследование в когортах вакцинированных и невакцинированных пациентов, госпитализированных в один из стационаров Москвы, заболевших COVID-19 с 23.06.2021 г. по 01.05.2022 г. В этот период последовательно менялось доминирование геновариантов вируса (альфа → дельта → омикрон) [17]. Биологические свойства вируса SARS-CoV-2 отличались совместным циркулированием уходящего штамма дельта (B.1.617.2) и приходящих ему на смену первых двух вариантов штамма омикрон (BA.1/BA.2 известен как «стелс») [18].

В исследовании участвовали 1126 человек. Участники исследования были разделены на две когорты: вакцинированные – 538 человек (47,80%) и невакцинированные – 588 человек (52,2%). Среди вакцинированных, средний возраст госпитализированных составил $68,73 \pm 0,61$ лет, невакцинированных – $66,69 \pm 0,66$ года ($p < 0,001$).

Возрастные категории определялись согласно классификации ВОЗ: молодой возраст – до 44 лет, средний возраст – 45–59 лет, пожилой возраст – 60–74 лет, старческий возраст – 75–90 лет,

долголетие – 90+ лет. Помимо анализа возрастных категорий, рассмотренных в данной публикации, учитывалось количество сопутствующих заболеваний, приходящихся на каждого пациента по семи наиболее часто встречающимся группам нозологических форм: заболевания сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, сахарный диабет 2-го типа, заболевания органов пищеварения, органов дыхания, злокачественные новообразования, ожирение. В когорте привитых анализировались данные только привитых вакциной Спутник-V, поскольку число вакцинированных другими вакцинами незначительно.

В исследовании использовались данные учетных форм № 60/у «Журнал регистрации инфекционных заболеваний» и №003/у «Медицинская карта стационарного больного», характеризующая анамнез, в том числе прививочный, состояние пациента в течение всего времени пребывания в стационаре, результаты обследований и назначенное лечение, а также выписной эпикриз.

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов стационара. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – выписка из протокола № 03–22 от 03.02.2022.

Критерии включения в исследование:

- 1) лица, заболевшие COVID-19 и госпитализированные в стационар с 23.06.2021 г. по 01.05.2022 г.;
- 2) возраст 18 лет и старше;
- 3) наличие известного прививочного анамнеза с указанием прививок против COVID-19 и наименование вакцины или отсутствие вакцинации против COVID-19;
- 4) сроки, прошедшие после второй дозы вакцины, более 2 недель;
- 5) получение информированного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- 1) беременные;
- 2) лица моложе 18 лет;
- 3) отказ от получения письменного информированного согласия;
- 4) выход из исследования по собственному желанию;
- 5) пациенты, переходившие в другие стационары или уходившие из стационара самовольно.

Статистический анализ данных выполнялся в среде Excel лицензионного пакета Office 2013. Нормальность распределения проверялась по Гире [19–20]. В сравнении рядов наблюдений, представленных неравновеликими выборками действительных переменных, использовали критерий Стьюдента, медианный критерий и ранговый критерий Вилкоксона. Пороговая вероятность, когда соответствующий показатель можно было полагать значимым, а отличие достоверным, выражалась в форме $p < 0,05$, $p < 0,01$ или $p < 0,001$ [21].

Результаты и обсуждение

Состояние пациентов на момент поступления в стационар с диагнозом COVID-19 расценивалось как средней тяжести, тяжелое и крайне тяжелое. Фиксировалась температура тела при поступлении, которая у вакцинированных составила в среднем $38,06 \pm 0,04$ °C, у невакцинированных – $38,10 \pm 0,04$ °C ($p > 0,05$). По степени тяжести и необходимости в реанимационных мероприятиях в когортах вакцинированных и невакцинированных принципиальных различий также не было выявлено. Так, доля пациентов в состоянии средней тяжести среди вакцинированных составила 83,6%, среди непривитых – 85,54%; тяжелое и крайне тяжелое состояние отмечалось соответственно у 15,61% и 12,93% пациентов. Необходимость в реанимационных мероприятиях среди привитых и непривитых была практически одинаковой – 15,24% и 15,65% соответственно.

Исходы COVID-19 (выживших/умерших) анализировались по данным 1086 человек, поскольку 40 пациентов (33 из когорты привитых и 7 – из когорты непривитых) выбыли из исследования по разным причинам (перевод в другие стационары и пр.)

Из 1086 человек 505 (46,6%) были вакцинированы против COVID-19, 581 (53,4%) – непривиты. Из 1086 человек умерло 154 из них 94 (61,0%) непривитых и в 1,5 раза меньше привитых – 60 человек (39,0%). Относительный риск умереть от COVID-19 в когорте невакцинированных был выше ($RR > 1$). Зарубежные исследователи также сообщают, что смертность от COVID-19 среди привитых неизменно ниже, особенно среди людей, получивших две прививки. Так, ученые из Бангладеш отмечают, что смертность среди вакцинированных была меньше по сравнению с невакцинированным населением – 41,3% против 52% (в 1,3 раза), более того, вакцинация против COVID-19 снижает уровень смертности независимо от сопутствующих заболеваний или тяжести заболевания [22]. При этом американские исследователи подчеркивают важность законченной вакцинации и получения бустерной дозы вакцины, особенно среди лиц пожилого возраста. Так, А. Монтаньес и Т. Льюис показали, что люди в возрасте 65 лет и старше составляют группу риска и особенно нуждаются в вакцинации и ревакцинации против COVID-19. Возраст является одним из существенных факторов риска тяжелого течения COVID, поскольку с возрастом проявляются хронические заболевания и ослабевает иммунная система. Учитывая особенности иммунной системы лиц 65 лет и старше, назначение им бустерной вакцинации необходимо для повышения специфической защиты [23–25].

В наших исследованиях средний возраст умерших от COVID-19 вакцинированных пациентов составил $76,93 \pm 1,32$ лет. Данная возрастная категория по классификации ВОЗ отнесена к «старческому возрасту» (75–89 лет). По данным Росстата,

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

в 2022 г. средний возраст умерших москвичей относился к старческому (78,12 лет). Сравнивая эти два показателя, мы можем констатировать, что средний возраст вакцинированных, умерших от COVID-19, среди которых большинство лиц с коморбидными состояниями, приближается к возрасту всех умерших в Москве в 2022 г. Средний возраст умерших неиммунизированных пациентов составил $73,74 \pm 1,39$ лет, что ближе к пожилому возрасту (60–74 года). Возрастные характеристики заболевших и умерших, вакцинированных от COVID-19, свидетельствуют о том, что в когорте вакцинированных возраст выше, чем среди неиммунизированных ($p < 0,05$).

Как известно, коморбидность утяжеляет течение любого заболевания, в том числе инфекционного. Была проанализирована частота встречающихся сопутствующих заболеваний в двух изучаемых когортах. Установлено, что из 538 вакцинированных сопутствующие заболевания отмечались у 505 пациентов, что составило 93,7%. Из 588 непривитых сопутствующие заболевания отмечены у 475 пациентов, что соответствует 80,8% ($p < 0,05$). Из сопутствующих заболеваний было выбрано 7 наиболее часто встречающихся нозологий: сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь II и III стадии, ишемическая болезнь сердца и др), болезни мочевыделительной системы (острая почечная недостаточность), сахарный диабет 2-го типа, болезни пищеварительной системы, болезни дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких и др.), злокачественные новообразования, метаболические заболевания (ожирение, метаболический синдром и др.). Среди когорты вакцинированных на 538 человек приходилось 932 сопутствующих заболевания (от 0 до 7 на одного госпитализированного), среди когорты невакцинированных – 692 (от 0 до 3). Сравнение по коморбидности в когортах проводили в интенсивных показателях, рассчитанных на 1000 человек. Так, число случаев сопутствующих заболеваний в когорте вакцинированных составило 1841,9%, в когорте невакцинированных – 1450,7%, т. е. сопутствующих заболеваний в когорте вакцинированных в 1,27 раза больше ($p < 0,05$), чем в когорте непривитых. Так, злокачественные заболевания в 7,3 раза чаще присутствовали у привитых (138,6% против 18,9% у непривитых), ожирение – в 6,1 раза (114,9% против 18,9% у непривитых). Эти данные свидетельствуют, что изменения в организме при злокачественной патологии и болезнях обмена веществ, таких как ожирение, влияют на формирование поствакцинального иммунитета. Наши данные согласуются с результатами исследования ученых из Национального института здравоохранения Италии,

которые установили, что среди вакцинированных от коронавирусной инфекции умирают преимущественно люди преклонного возраста с множественной коморбидностью. Среди привитых средний возраст умерших составил 85 лет. Кроме того, у этих пациентов было более 5 хронических заболеваний, среди которых болезни сердечно-сосудистой системы, онкопатология и деменция. Средний возраст невакцинированных умерших составил 78 лет, т.е. на 7 лет меньше, чем у привитых. Как правило, у непривитых также отмечалась сопутствующая хроническая патология, но в меньшей степени. Исследователи пришли к выводу, что риск смерти от COVID-19 наблюдается после вакцинации среди людей преклонного возраста с хронической патологией [26].

В нашем исследовании летальность среди привитых определялась изначально тяжелыми коморбидными состояниями пациентов (66,7%), у которых в анамнезе было 3 и более тяжелых заболеваний, тогда как у непривитых с летальным исходом COVID-19 (74,5%) отмечалось до 2 сопутствующих заболеваний.

Возрастные характеристики заболевших COVID-19 привитых и непривитых и структура летальности в обеих когортах свидетельствуют о значении иммунизации и ее роли в снижении летальности у лиц пожилого и старческого возраста с тяжелыми коморбидными состояниями.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что профилактическая вакцинация против COVID-19 у взрослых пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, снижает не только риск заболевания, но, в случае заражения, и вероятность летального исхода. Кроме того, профилактика хронических заболеваний, которые препятствуют формированию поствакцинального иммунитета, является одновременно и профилактикой заболевания COVID-19 у привитых.

Заключение

Возрастная характеристика летального исхода у вакцинированных смещается на «старческий» возраст ($76,93 \pm 1,32$ лет), тогда как среди неиммунизированных возраст летального исхода ближе к категории «пожилой» ($73,74 \pm 1,39$ лет) ($p < 0,05$).

Лица пожилого и старческого возраста являются группой риска по заболеваемости COVID-19, но они же являются и приоритетными по вакцинации.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости вакцинации против COVID-19 в первую очередь лиц пожилого и старческого возраста, имеющих в анамнезе сопутствующие заболевания.

Литература

1. Lipsitch M., Swerdlow D.L., Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 – studies needed. *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, N13. P. 1194–1196.
2. Крашова А. В., Гуляева А. А., Голованова Е. Д. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021. Т. 20, №4. С. 59–65.

3. Laxmaiah A, Rao N.M., Arlappa N, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in the city of Hyderabad, India in early 2021. *IJID Regions*. 2022. Vol. 2, P. 1–7.
4. Signorelli C, Odone A. Age-specific COVID-19 case-fatality rate: no evidence of changes over time. *International Journal of Public Health*. 2020. Vol. 65, Issue 8. P. 1435–1436.
5. Fathizadeh H, Taghizadeh S, Safari R, et al. Study presence of COVID-19 (SARS-CoV-2) in the sweat of patients infected with Covid-19. *Microbial Pathogenesis*. 2020. Vol. 149, Article № 104556.
6. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020. Vol. 109, Article № 102433.
7. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>
8. Щербак С. Г., Камилова Т. А., Голота А. С. и др. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022. Т. 4, №1. С. 14–36.
9. Бантьева М. Н., Прилипко Н. С. Возрастные аспекты госпитализации взрослого населения на койки круглосуточного пребывания // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2013 №1 (29) С. 6.
10. Бантьева М. Н., Маношкина Е. М., Мельников Ю. Ю. Кочный фонд Российской Федерации: динамика основных показателей. *Клиническая медицина и фармакология*. 2020. № 4. С. 50–56.
11. Корхмазов В. Т., Алексеенко С. Н., Перхов В. И. Половозрастная структура смертности от COVID-19. *Инновационная медицина Кубани*. 2022. №4. С. 39–46.
12. Kulu H, Dorey P. The contribution of age structure to the number of deaths from Covid-19 in the UK by geographical units. *MedRxiv*. 2020.
13. Кутырев В. В., Попова А. Ю., Смоленский В. Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: Особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире и российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №2. С. 6–12.
14. Горошко Н. В., Емельянова Е. К., Пацала С. В. Проблема ковид-антивакцинозостоя: Россия на мировом фоне // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021. Т. 67, № 4, статья № 3.
15. Ullah I, Khan K.S., Tahir M.J., et al. Myths and conspiracy theories on vaccines and COVID-19: Potential effect on global vaccine refusals. *Vacunas (English Edition)*. 2021. Vol. 22, Issue 2. P. 93–97.
16. World health organization. COVID-19 and mandatory vaccination: Ethical considerations and caveats. Policy brief. WHO Ethics and COVID-19 Working Group. 2021. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy-brief-Mandatory-vaccination-2021.1>. Ссылка активна на 10 октября 2023.
17. Акимкин В. Г., Попова А. Ю., Плоскерева А. А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022. Т.99, №3 С. 269–286.
18. Вечорко В. И., Аверков О. В., Зимин А. А. Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон — клиника, лечение, профилактика (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. Т. 21, №6. С. 89–98.
19. Зыков С. В., Незнанов А. А., Максименкова О. В. Критерии отклонения распределения случайных величин от нормального в математическом обеспечении программных систем поддержки измерений в образовании. *Программные системы: теория и приложения*. 2018. Т. 9, №4(39). С. 219–238.
20. Лемешко Б. Ю. Критерии проверки отклонения распределения от нормального закона. *Новосибирск: НГТУ*, 2014.
21. Уткин В. А. *Формулы и методы математической статистики*. Справочник. Пятигорск: РИА КМВ; 2020.
22. Noor M, Islam M.F., Islam R. How did Covid-19 mortality rates differ between vaccinated and unvaccinated people in a tertiary care hospital in Bangladesh? *Mymensingh Medical Journal*. 2023. 32(4) P. 1198–1202.
23. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-COV-2 и после ее завершения: Пособие для врачей. Костинов М. П., Чучалин А. Г., ред. М.: Группа МДВ, 2020.
24. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Костинов М. П. и др. Вакцинация лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации. Версия 1. Москва, 2020.
25. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями. Руководство для врачей. Издание 2, дополненное. Костинова М. П., ред. М.: Группа МДВ, 2022.
26. Доступно на: <https://abnews.ru/2021/10/22/v-italii-soobshhili-cto-posle-vakzinaczii-protiv-koronavirusa-covid-19-umirayut-tolko-pozhilye-i-bolnye>. Ссылка активна на 10 октября 2023.

References

1. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - studies needed. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382, (13): 1194–6. doi: 10.1056/NEJMp2002125
2. Kravtsiva AV, Gulyaeva AA, Golovanova ED, et al. Damage to the cardiovascular system in covid-19. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2021;20(4):59–65 (In Russ). doi: 10.37903/vsgma.2021.4.8
3. Laxmaiah A, Rao NM, Arlappa N, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in the city of Hyderabad, India in early 2021. *IJID Regions*. 2022;2:1–7. doi: 10.1016/j.ijregi.2021.10.009
4. Signorelli C, Odone A. Age-specific COVID-19 case-fatality rate: no evidence of changes over time. *International Journal of Public Health*. 2020;65(8):1435–6. doi: 10.1007/s00038-020-01486-0
5. Fathizadeh H, Taghizadeh S, Safari R, et al. Study presence of COVID-19 (SARS-CoV-2) in the sweat of patients infected with Covid-19. *Microbial Pathogenesis*. 2020;149:104556. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104556.
6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
7. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>
8. Sherbak SG, Kamilova TA, Golota AS, et al. Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19 Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2022;4(1):14–36. (In Russ). doi: 10.36425/rehab104997
9. Bantseva MN, Prilipko NS. Age peculiarities of all-day hospital admissions in adult population. *Social aspects of population health*. 2013;1(29):6 (In Russ).
10. Bantseva MN, Manoshkina EM, Melnikov YY. Bed fund of the Russian Federation: dynamics of its main indicators. *Clinical medicine and pharmacology*. 2020;5(4):50–6 (In Russ). doi: 10.12737/2409-3750-2020-5-4-50-56
11. Korhalmazov VT, Alekseenko SN, Perkhov VI. Gender and age structure of mortality caused by covid-19. *Innovative medicine of Kuban*. 2022;7(4):39–46 (In Russ). doi: 10.35401/2541-9897-2022-25-4-39-46
12. Kulu H, Dorey P. The contribution of age structure to the number of deaths from Covid-19 in the UK by geographical units. *MedRxiv*. 2020;04(16): 20067991. doi: 10.1101/2020.04.16.20067991
13. Kutyrev VV, Popova AYU, Smolensky VYU, et al. Epidemiological Peculiarities of New Coronavirus Infection (COVID-2019). Communication 2: Peculiarities of epidemic process development in conjunction with performed anti-epidemic measures around the world and in the Russian Federation. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):6–12 (In Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12
14. Goroshko NV, Emelyanova EK, Patsala SV, The problem of the COVID-19 antivaccine movement: Russia against the global background. *Social aspects of population health*. 2021;67(4):3 (In Russ). doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-3
15. Ullah I, Khan KS, Tahir MJ, et al. Myths and conspiracy theories on vaccines and COVID-19: Potential effect on global vaccine refusals. *Vacunas*. 2021; 22(2):93–7. doi: 10.1016/j.vacune.2021.01.009
16. World health organization. COVID-19 and mandatory vaccination: Ethical considerations and caveats. Policy brief. WHO Ethics and COVID-19 Working Group. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy-brief-Mandatory-vaccination-2021.1>. Accessed: 10 Oct 2023.
17. Akimkin VG, Popova AYU, Ploskireva AA, 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*. 2022;99(3):269–286. (In Russ). doi: 10.36233/0372-9311-276
18. Vechorko VI, Averkov OV, Zimin AA. New SARS-CoV-2 Omicron variant — clinical picture, treatment, prevention (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):89–98 (In Russ) doi:10.15829/1728-8800-2022-3228
19. Zыков SV, Neznанov AA, Maksimenkova OV. Tests for normality as mathematical support for educational measurement software. *PROGRAM Systems: theory and applications*. 2018;9(4):219–238 (In Russ). doi: 10.25209/2079-3316-2018-9-4-199-218
20. Lemesheko BY. Criteria for checking the deviation of the distribution from the normal law. *Novosibirsk: NSTU*. 2014 (In Russ).
21. Utkin VA. *Formulas and methods of mathematical statistics*. Pyatigorsk: RIA KMV; 2020 (In Russ).
22. Noor M, Islam MF, Islam R. How did Covid-19 mortality rates differ between vaccinated and unvaccinated people in a tertiary care hospital in Bangladesh? *Mymensingh Medical Journal*. 2023;32(4):1198–1202.
23. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-COV-2 и после ее завершения: Пособие для врачей. Ed.: Kostonov MP, Chuchalin AG. Moscow: Gruppya MDV, 2020. (In Russ).
24. Tkacheva ON, Kotosvskaya YV, Kostonov MP, et al. Vaksinatziya lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta: Metodicheskie rekomendatsii. Versiya 1. Moscow. 2020.
25. Vaksinoprofilaktika COVID-19 u patsientov s komorbidnymi zabolevaniyami. Rukovodstvo dlya vrachej. Izdanie 2, dopolnennoe. Ed.: Kostonov MP. Moscow: Gruppya MDV, 2022. (In Russ).
26. Available at: <https://abnews.ru/2021/10/22/v-italii-soobshhili-cto-posle-vakzinaczii-protiv-koronavirusa-covid-19-umirayut-tolko-pozhilye-i-bolnye>. Accessed: 10 Oct 2023.

Об авторах

- **Михаил Петрович Костинов** – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет); главный научный сотрудник, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммуно-терапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». +7 (495) 741-35-23, monolit.96@mail.ru. ORCID 0000-0002-5818-9569.
- **Чжан Чэнь** – аспирант кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет). +7 (963) 688-99-36, chen-zhang@bk.ru. ORCID 0000-0002-1957-8238.
- **Изабелла Абрамовна Храпунова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (903) 711-08-55, izabella-khrapunva@rambler.ru. ORCID 0000-0001-9327-4163.
- **Андрей Семенович Печеник** – врач-эпидемиолог, ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана». pechenik74@mail.ru. ORCID 0000-0003-1652-256X.
- **Викторья Алексеевна Бражник** – д. м. н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана». BrazhnikVA@zdrav.mos.ru. ORCID 0000-0003-4144-4719.
- **Владимир Александрович Уткин** – д. м. н., ведущий научный сотрудник Центра медико-биологических технологий ФГБУ Северо-Кавказского федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства. +7 (928) 317-16-27, vladuk@mail.ru. ORCID – 0000-0002-9840-2862.
- **Марина Николаевна Локтионова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет); старший научный сотрудник лаборатории профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (903) 618-37-96, m.lokt@mail.ru. ORCID 0000-0003-1332-519X.
- **Андрей Викторович Линок** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет). +7 (926) 157-97-07, linok_a_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-5980-8560.
- **Стефан Радолюб Раичич** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет). +7 (962) 931-33-37, raichich_s_r@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-7734-7382.

Поступила: 12.08.2023. Принята к печати: 12.10.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Mikhail P. Kostinov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Professional Education Institute of the I.M. First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases of the I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums. +7 (495) 741-35-23, monolit.96@mail.ru. ORCID 0000-0002-5818-9569.
- **Zhang Chen** – graduate student in the Department of Epidemiology and modern vaccination technologies of the Professional Education Institute of the I.M. First Moscow State Medical University (Sechenov University). chen-zhang@bk.ru. ORCID 0000-0002-1957-8238.
- **Isabella A. Khrapunova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher of the Laboratory for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Care of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. +7 (903) 711-08-55, izabella-khrapunva@rambler.ru. ORCID 0000-0001-9327-4163.
- **Andrey S. Pechenik** – Epidemiologist of GBUZ «Bauman State Clinical Hospital No. 29». pechenik74@mail.ru. ORCID 0000-0003-1652-256X.
- **Victoria A. Brazhnik** – Dr. Sci. (Med.), Chief Physician of GBUZ «Bauman State Clinical Hospital No. 29». BrazhnikVA@zdrav.mos.ru. ORCID 0000-0003-4144-4719.
- **Vladimir A. Utkin** – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Center for Biomedical Technologies of the North Caucasus Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. vladuk@mail.ru. ORCID 0000-0002-9840-2862.
- **Marina N. Loktionova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Professional Education Institute of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); senior Researcher of the Laboratory for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Care of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. +7 (903) 618 37 96, m.lokt@mail.ru. ORCID 0000-0003-1332-519X.
- **Andrey V. Linok** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). +7 (926) 157-97-07, linok_a_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-5980-8560.
- **Stefan R. Raicic** – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). +7 (962) 931-33-37, raichich_s_r@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-7734-7382.

Received: 12.08.2023. Accepted: 12.10.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-139-147>

Оценка напряженности поствакцинального иммунитета к гепатиту В среди ВИЧ-инфицированных и условно-здоровых лиц на территории Западной Сибири

М. Ю. Карташов*^{1,2}, К. А. Свирин¹, Е. И. Кривошеина¹,
Е. В. Чуб¹, В. А. Терновой¹, Г. В. Кочнева¹

¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, Кольцово

²ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

Резюме

Актуальность. Для гепатита В (ГВ) характерны высокий риск формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, особенно у ВИЧ-инфицированных. Основной мерой профилактики ГВ является вакцинация, эффективно предотвращающая инфицирование и развитие хронических форм заболевания. Для совершенствования стратегии иммунопрофилактики ГВ важно изучение длительности сохранения поствакцинального иммунитета, а также целесообразности и сроков проведения ревакцинации в разных возрастных категориях и группах риска. **Цель.** Изучение поствакцинального иммунитета к ГВ и его напряженности (путем определения серологических маркеров anti-HBs и anti-HBs) среди ВИЧ-инфицированных лиц и условно здорового населения г. Новосибирска и г. Томска. **Материалы и методы.** В работе исследовано 536 образцов сыворотки крови ВИЧ-инфицированных и 337 образцов крови, полученных от условно здоровых лиц (беременные и лица, проходящие плановый медицинский осмотр). Исследование включало определение HBsAg, антител anti-HBsIgG, anti-HBcoreIgG. **Результаты.** Уровень поствакцинального иммунитета уменьшается в более старших возрастных группах с увеличением доли постинфекционного иммунитета. При этом у ВИЧ-инфицированных контакт в ВГВ отмечается гораздо чаще, чем в группе условно-здоровых. Подавляющая доля обследуемых лиц (около 70%) в каждой из обследованных групп имела низкий уровень защитных антител (anti-HBs менее 100 мМЕ/мл). Высокий уровень антител более 400 мМЕ/мл отмечался не более чем у 10% обследуемых. Доля низкого уровня anti-HBs увеличивается с возрастом, в то время как средний и высокий уровень поствакцинального иммунитета с увеличением возраста регистрируется реже. **Заключение.** Для ВИЧ-инфицированных пациентов, которые подвержены риску развития оккультной формы ГВ, рекомендуется ежегодный скрининг на наличие минимум трех серологических маркеров ГВ (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor) в сочетании с определением ДНК вируса ГВ. Изучение иммунной прослойки и совершенствование диагностики ВГВ важно для дальнейшей оптимизации эпидемиологического надзора за этой инфекцией и проведения адекватных и целенаправленных мер по ее специфической профилактике.

Ключевые слова: вирус гепатита В, ВИЧ-инфекция, вакцинопрофилактика, серологические маркеры
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Карташов М. Ю., Свирин К. А., Кривошеина Е. И. и др. Оценка напряженности поствакцинального иммунитета к гепатиту В среди ВИЧ-инфицированных и условно-здоровых лиц на территории Западной Сибири. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):139-147. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-139-147>

Evaluation of the Intensity of Post-Vaccination Immunity to Hepatitis B among HIV-infected and Conditionally Healthy Persons in Western Siberia

MYu Kartashov**^{1,2}, KA Svirin¹, EI Krivosheina¹, EV Chub¹, VA Ternovoi¹, GV Kochneva¹

¹State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector" of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), Novosibirsk Region, Koltsovo, Russia

* Для переписки: Карташов Михаил Юрьевич, к. б. н., старший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, 630559, Новосибирская область, Кольцово, Россия. +7 (923) 419-31-92, факс: 8 (383) 363-47-14, mikkartash@yandex.ru. ©Карташов М. Ю. и др.

** For correspondence: Kartashov Mikhail Yu., Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector" of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), Novosibirsk Region, Koltsovo, 630559, Russia. +7 (923) 419-31-92, fax: 8 (383) 363-47-14, mikkartash@yandex.ru. ©Kartashov MYu, et al.

Abstract

Relevance. Hepatitis B often causes liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, especially among patients with HIV. Vaccination is the main prophylaxis of HBV for preventing infection and developing chronic disease. Studying the duration of post-vaccination immunity and the expediency of revaccination in different age and risk groups is important for improving the strategy of immunoprophylaxis of B hepatitis. **Aims.** Study was to determine the level of post-vaccination immunity to HBV and specific antibodies (anti-HBc and anti-HBs) among HIV-positive patients and the healthy population of Novosibirsk and Tomsk. **Materials and methods.** 536 blood samples were taken from HIV-positive patients and 337 blood samples from healthy people (pregnant women and persons undergoing a routine medical examination). The presence of HBsAg, anti-HBs IgG, and anti-HBcIgG were determined in the samples. **Results.** The proportion of post-vaccination immunity decreased in older age groups with an increase in the proportion of post-exposure immunity. The proportion of HIV-positive patients who had contact with HBV was higher than among healthy people. Around 70% of people in each group had a low level of protective antibodies anti-HBs (lower than 100 IU). A high level of anti-HBs (higher than 400 IU) was determined in 10% of examined people. The proportion of low levels of anti-HBs increased with age, while average and high levels of post-vaccination immunity were less common with increasing age. **Conclusion.** A low proportion of HIV-positive people, who have been effectively vaccinated against hepatitis B, was noticed. Annual blood tests for the presence of HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc, in combination with determining DNA HBV, can be recommended for HIV-positive patients who have a risk of developing an occult form of hepatitis B.

Keywords: hepatitis B virus, HIV infection, vaccination, serological markers

No conflict of interest to declare.

For citation: Kartashov MYu, Svirin KA, Krivosheina EI, et al. Evaluation of the intensity of post-vaccination immunity to HBV among HIV-infected and conditionally healthy persons in Western Siberia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):139-147 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-139-147>

Введение

Гепатит В (ГВ) остается одной из приоритетных проблем здравоохранения во всем мире [1,2]. По данным ВОЗ, более четверти мирового населения сталкивалось с инфицированием вирусом гепатита В (ВГВ), более чем у 257 млн больных отмечено развитие хронического ГВ и около 1,5 млн человек ежегодно умирает от этой инфекции. При этом уровень осведомленности о своем заболевании среди инфицированных не превышает 10,5%.

Для заболевания характерны высокий риск формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, особенно среди пациентов с другими социально-значимыми заболеваниями, в частности, коинфицированных ВИЧ и/или вирусом гепатита С. Такие коморбидные состояния влияют на клинические проявления и течение болезни, снижают эффективность терапии, ухудшают прогноз заболевания и характеризуются высокой летальностью, значительно превышающей таковую при моноинфекциях. ГВ обладает сходными с ВИЧ путями передачи (через кровь, при половом контакте и вертикально от матери к ребенку) и имеет схожие группы риска, в которых повышена вероятность инфицирования одновременно двумя этими вирусами.

При коинфекции ГВ/ВИЧ наблюдаются повышенные интенсивности размножения ВГВ и ускоренные темпы прогрессирования болезни печени (более высокие показатели фиброза), чем при моноинфицировании [3]. Одним из типичных процессов, приводящих к гибели печеночных клеток при инфицировании ВГВ, является их апоптоз. Так, сам ВГВ или его белок HBsAg способны индуцировать

апоптоз гепатоцитов, в частности, через TRAIL-опосредованный механизм, доводя количество гибнущих клеток до клинически значимого уровня [4,5]. Белок X ВГВ стимулирует секрецию гепатоцитами интерлейкина-8 (IL-8), играющего ключевую роль в поддержании воспалительного процесса в печени и развитии гепатоцеллюлярной карциномы, путем активации генной экспрессии через NF-κB и С/ЕВР-подобные цис-элементы. Кроме того, белок X ВГВ стимулирует наработку циклооксигеназы-2, гиперэкспрессия которой наблюдается при циррозе печени [6,7].

Литературные данные свидетельствуют о широкомасштабном распространении в мире инфицирования ВИЧ-положительных пациентов парентеральными вирусными гепатитами [8,9]. В среднем в мире хронический ГВ выявляется у 5–15% ВИЧ-инфицированных лиц, однако в ряде стран – у 90%. По данным Е. А. Базыкиной с соавт., в Российской Федерации HBsAg выявлялся у 21,5% ВИЧ-инфицированных и у 1,6–4,6% (среднеэпидемические показатели) первичных доноров [10]. В Новосибирской области генетический материал ВГВ обнаруживается у 15,2% ВИЧ-позитивных [11].

Вакцинация является основной мерой профилактики гепатита В, эффективно предотвращая инфицирование и развитие хронических форм заболевания [12,13]. Согласно расчетам, к 2015 г. вакцинопрофилактика предотвратила 210 млн случаев хронического гепатита В и до 2030 г. – как минимум 1,1 млн летальных исходов [14].

Многочисленные клинические испытания и постмаркетинговые исследования рекомбинантных вакцин против гепатита В, представляющих собой поверхностный антиген HBsAg (подтип ayw)

ВГВ, выделенный из рекомбинантного штамма дрожжей, подтверждают низкую реактогенность, безопасность и высокую иммунологическую эффективность этого типа вакцин [15,16].

Скрининговым серологическим маркером острого и хронического ГВ является HBsAg, который выявляется первым после инфицирования. Определение HBsAg в качестве маркера для диагностики хронического ГВ и для оценки распространенности ВГВ в популяции основано на высокой специфичности его детекции, длительной персистенции в сыворотке крови и редкой элиминации у лиц с хронической инфекцией [17]. Наличие анти-HBs в сыворотке крови пациентов рассматривается либо как свидетельство проведенной вакцинации (при отсутствии антител к другим белкам ВГВ, в первую очередь к капсидному белку, анти-HBc), либо как следствие перенесенного ГВ (при наличии анти-HBc) [18]. Anti-HBc IgG является достоверным маркером перенесенного ГВ. Обычно анти-HBs персистируют длительное время и могут сохраняться пожизненно. Anti-HBc IgG появляются практически одновременно с anti-HBc IgM, достигая максимальной концентрации через 5–6 месяцев после появления HBsAg, и сохраняются пожизненно.

Несмотря на широкое применение рекомбинантных вакцин против ГВ, ежегодно регистрируются новые случаи острой и хронической инфекции, вызываемой мутировавшими возбудителями с измененной структурой HBsAg [19–21].

Однако, несмотря на значительные успехи вакцинопрофилактики, остается нерешенным ряд задач, одной из которых является длительность сохранения поствакцинального иммунитета, а также целесообразность и сроки проведения ревакцинации в разных группах риска, в отдельных возрастных категориях с целью совершенствования тактики и стратегии иммунопрофилактики ГВ.

Цель работы – изучение поствакцинального иммунитета к ВГВ и его напряженности (путем определения серологических маркеров anti-HBc и anti-HBs) среди ВИЧ-инфицированных лиц и условно здорового населения на примере г. Новосибирска и г. Томска.

Материал и методы

В исследовании проанализировано 358 образцов сыворотки крови ВИЧ-положительных лиц, проживающих в г. Новосибирске (первая основная группа обследуемых лиц, среди которых мужчины составили 184 человека (61,95%; ДИ 95: 56,42–67,48%), женщины – 113 человек (38,05%; ДИ 95: 32,52–43,58%); средний возраст обследованных 36,8 лет (возрастной диапазон от 18 до 71 года)), и 178 образцов сыворотки крови ВИЧ-инфицированных, проживающих в г. Томск (вторая основная группа обследуемых лиц, среди которых мужчины составили 184 человека (61,95%; ДИ 95: 56,42–67,48%), женщины – 113 человек

(38,05%; ДИ 95: 32,52–43,58%); средний возраст обследованных 38,6 лет (возрастной диапазон от 19 до 68 лет)). Первая группа сравнения (условно здоровое население) включала 173 беременных женщины, проживающих в г. Новосибирске и проходивших рутинное лабораторное обследование в женской консультации (средний возраст обследованных 26,46 годам (возрастной диапазон от 18 до 43 лет)). Вторая группа сравнения включала 164 сыворотки крови лиц, проживающих в Томске и проходивших плановый медицинский осмотр (мужчины составили 184 человека (61,95%; ДИ 95: 56,42–67,48%), женщины – 113 человек (38,05%; ДИ 95: 32,52–43,58%); средний возраст обследованных 41,2 года (возрастной диапазон от 23 до 65 лет)).

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (Протокол № 5 от 21.07.2022). Перед началом лабораторного обследования все участники были ознакомлены с целью, методикой исследования и дали информированное согласие.

Серологические маркеры ГВ (HBsAg, anti-HBcIgG, anti-HBc coreIgG) определяли методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Обнаружение белка поверхностной оболочки ВГВ HBsAg в сыворотке являлось критерием исключения из исследования.

Серопротективной концентрацией специфических антител (anti-HBs IgG) в сыворотке крови считали 10 мМЕ/мл и выше. В данном исследовании уровень anti-HBs от 10 до 100 мМЕ/мл считался низким, 101–400 мМЕ/мл – средним и более 400 мМЕ/мл – высоким.

Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики с применением пакета программ Statistica 12.6 (StatSoft, США). Средние значения оценивали с учетом 95% ДИ по методу Клоппера–Пирсона. Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые сыворотки крови анализировались на содержание антител к HBcAg (anti-HBc IgG) для выявления контакта с ВГВ, и антител к HBsAg (anti-HBsIgG), присутствие которых наиболее полно отражает состояние поствакцинального или постинфекционного иммунитета. Определение этих двух серологических маркеров позволяет дифференцировать поствакцинальный (anti-HBsIgG+ при anti-HBcIgG-) или постинфекционный (anti-HBs IgG+ anti-HBc IgG+ при HBsAg-) иммунитет у обследуемых лиц. Распределение серологических маркеров в исследуемых выборках приведено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение серологических маркеров ВГВ (anti-HBslgG и anti-HBclgG) в исследуемых выборках
Table 1. Distribution of HBV serological markers (anti-HBs IgG and anti-HBc IgG) in the study samples

Контингент Cohort	Выборка Sample	Серологические маркеры Serological markers	N абсолют.	N относит% (95% ДИ)
ВИЧ-инфицированные лица HIV-infected persons	Новосибирск Novosibirsk N = 358	anti-HBc IgG + anti-HBs IgG+	223	62,3% (57,2–67,2)
		anti-HBc IgG – anti-HBs IgG+	84	23,5% (19,4–28,1)
		anti-HBc IgG – anti-HBs IgG-	51	14,2% (11,0–18,5)
	Томск Tomsk N = 178	anti-HBc IgG + anti-HBs IgG+	102	57,3% (49,9–64,3)
		anti-HBc IgG – anti-HBs IgG+	35	19,7% (14,5–26,1)
		anti-HBc IgG – anti-HBs IgG-	41	23,0% (17,5–29,7)
Условно здоровые лица Conditionally healthy persons	Беременные Pregnant N = 173	anti-HBc IgG + anti-HBs IgG+	10	5,8% (3,2–10,3)
		anti-HBclgG – anti-HBs IgG+	121	69,9% (62,7–76,3)
		anti-HBclgG – anti-HBs IgG-	42	24,3% (18,5–31,3)
	Медосмотр Persons undergoing a routine medical examination N = 164	anti-HBc IgG + anti-HBs IgG+	20	12,2% (8,1–18,1)
		anti-HBc IgG – anti-HBs IgG+	98	59,8% (52,2–66,9)
		anti-HBclgG - anti-HBs IgG-	46	28,0% (21,7–35,3)

При анализе данных о распределении серологических маркеров ВГВ среди ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих в г. Новосибирске и г. Томске, в зависимости от пола статистически значимые различия выявлено не было (табл. 2).

Каждая из исследуемых групп (две основные и две сравнения) была разбита на три возрастные подгруппы: младше 26 лет (родившиеся начиная с 1997 г. после внедрения обязательной вакцинацией всех новорожденных), от 27 до 40 лет и старше 40 лет. По данным серомониторинга, в группах сравнения у всех лиц моложе 27 лет присутствовал поствакцинальный иммунитет, в группе ВИЧ-инфицированных в аналогичной возрастной подгруппе – 95%. У 4–6% ВИЧ-инфицированных пациентов, родившихся начиная с 1997 г., вместе с антителами anti-HBs обнаруживались также anti-HBc. В других возрастных подгруппах всех групп доля поствакцинального иммунитета снижается с возрастом

и увеличивается доля постинфекционного иммунитета. При этом у ВИЧ-инфицированных перенесенный ГВ отмечается гораздо чаще, чем в группе условно-здоровых. Так, среди условно-здоровых лиц старше 40 лет постинфекционный иммунитет (обнаружение anti-HBclgG) выявляется у 16%, в то время как у ВИЧ-положительных этого возраста – у 80–90%.

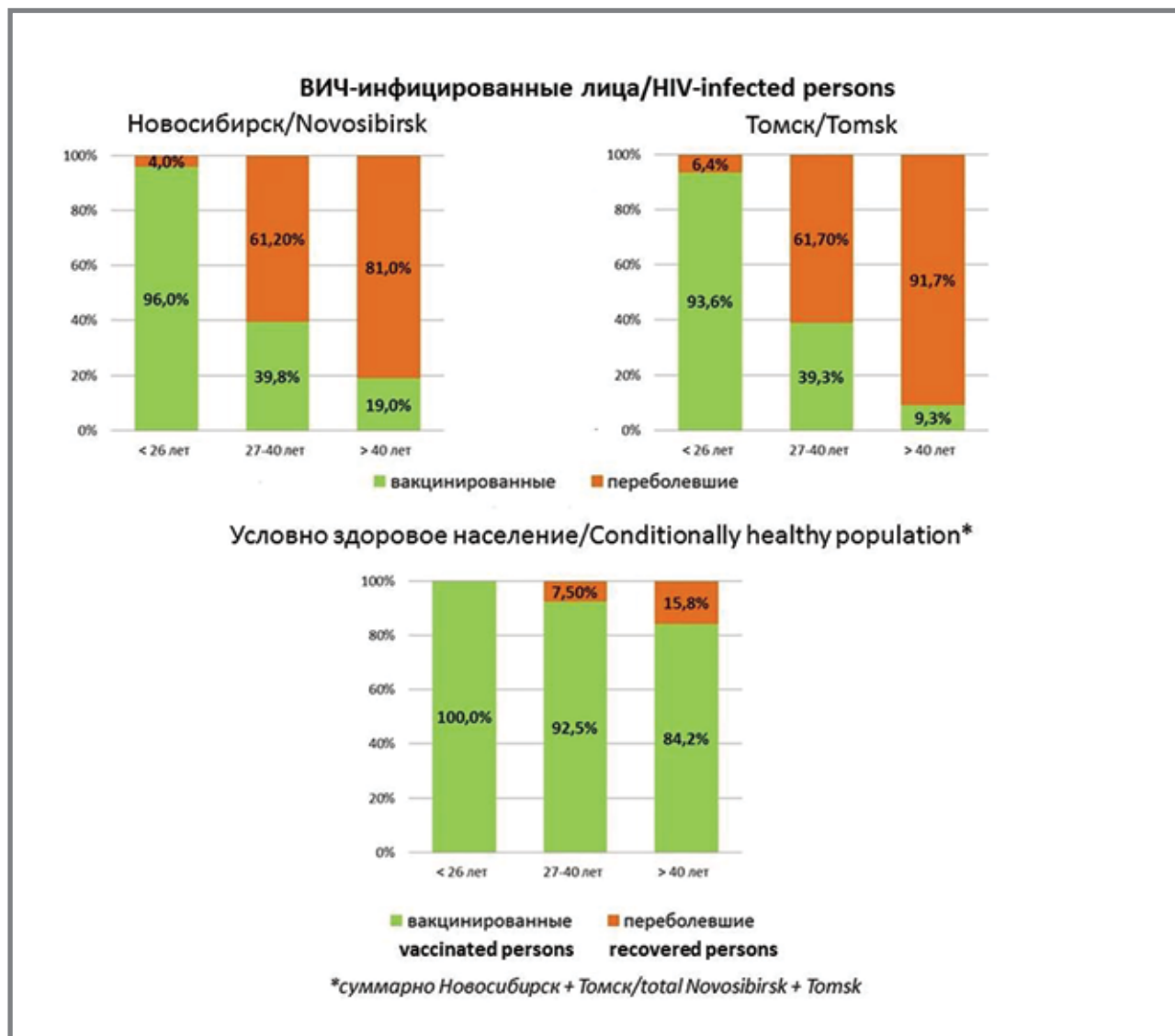
В работе проведена количественная оценка уровня anti-HBslgG у лиц с поствакцинальным иммунитетом и проанализирована напряженность поствакцинального иммунитета среди сравниваемых выборок (рис. 2). Подавляющее число обследуемых лиц (около 70%) в каждой из групп имели низкий уровень защитных антител anti-HBs. Высокий уровень антител – более 400 ММЕ/мл отмечается не более чем у 10% обследованных. При этом интересен факт, что напряженность поствакцинального иммунитета была идентичной у ВИЧ-инфицированных

Таблица 2. Распределение серологических маркеров ВГВ (anti-HBslgG и anti-HBclgG) среди ВИЧ-инфицированных в зависимости от пола
Table 2. Distribution of HBV serological markers (anti-HBsIgG and anti-HBclgG) among HIV-infected people depending on gender

Маркеры Serological markers	г. Новосибирск/Novosibirsk		г. Томск/Tomsk	
	мужчины men (N = 168)	женщины women (N = 188)	мужчины men (N = 149)	женщины women (N = 29)
anti-HBclgG + anti-HBs IgG +	114 67,8% (60,5–74,4)	109 57,9% (50,8–64,8)	85 57,0% (49,0–65,7)	17 58,6% (40,7–74,5)
anti-HBclgG - anti-HBs IgG+	35 20,8% (15,4–27,5)	49 26,2% (20,3–32,7)	28 18,8% (13,3–25,8)	2 6,9% (1,9–21,9)
anti-HBc IgG - anti-HBs IgG -	19 11,4% (7,4–16,9)	30 15,9% (11,4–21,8)	41 27,5% (21,0–35,2)	5 17,2% (7,6–34,5)

Рисунок 1. Распределение поствакцинального и постинфекционного иммунитета к ГВ среди различных возрастных групп изучаемых ВИЧ-позитивных лиц и условно-здоровых доноров (суммарно по Новосибирску и Томску).

Figure 1. Distribution of post-vaccination and post-infectious immunity to hepatitis B among different age groups of the studied HIV-positive individuals and conditionally healthy donors (total for Novosibirsk and Tomsk)



и условно-здоровых лиц как в Новосибирской выборке, так и в Томской.

На рисунке 3 показана напряженность поствакцинального иммунитета в различных возрастных подгруппах. Доля низкого уровня anti-HBs увеличивается с возрастом, в то время как средний и высокий уровни поствакцинального иммунитета с увеличением возраста регистрируются реже. Подобная тенденция наблюдается как среди ВИЧ-инфицированных лиц, так и среди условно-здоровых. В целом у ВИЧ-инфицированных пациентов в каждой анализируемой возрастной подгруппе доля низкого уровня anti-HBs выше при сравнении с аналогичными возрастными подгруппами условно-здоровых.

Обсуждение

Одним из критериев эффективности вакцинопрофилактики является уровень гуморального

ответа, оцениваемого по концентрации антител в сыворотке крови. Среди обследуемых групп как ВИЧ-инфицированных, так и условно-здоровых обнаруживается довольно большая доля лиц, не имеющих anti-HBs или с титром антител, не достигающим протективного уровня (< 10 мМЕ/мл). Согласно статистическим данным (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году»), охват иммунизацией взрослого населения увеличился в 2020 и 2021 гг. среди лиц в возрасте 18–35 лет с 96,95% до 97,24%, в возрасте 36–59 лет – с 88,57% до 90,23%, а старше 60 лет – с 31,93% до 35,16%. При этом в нашем исследовании показано, что у 20% обследуемых, проживающих в г. Новосибирске и г. Томске, не обнаруживается защитного уровня антител. Большинство аналогичных

Рисунок 2. Распределение уровня напряженности поствакцинального иммунитета к ВГВ среди ВИЧ-позитивных лиц и условно-здоровых

Figure 2. Distribution of the level of intensity of post-vaccination immunity to HBV among HIV-positive individuals and relatively healthy

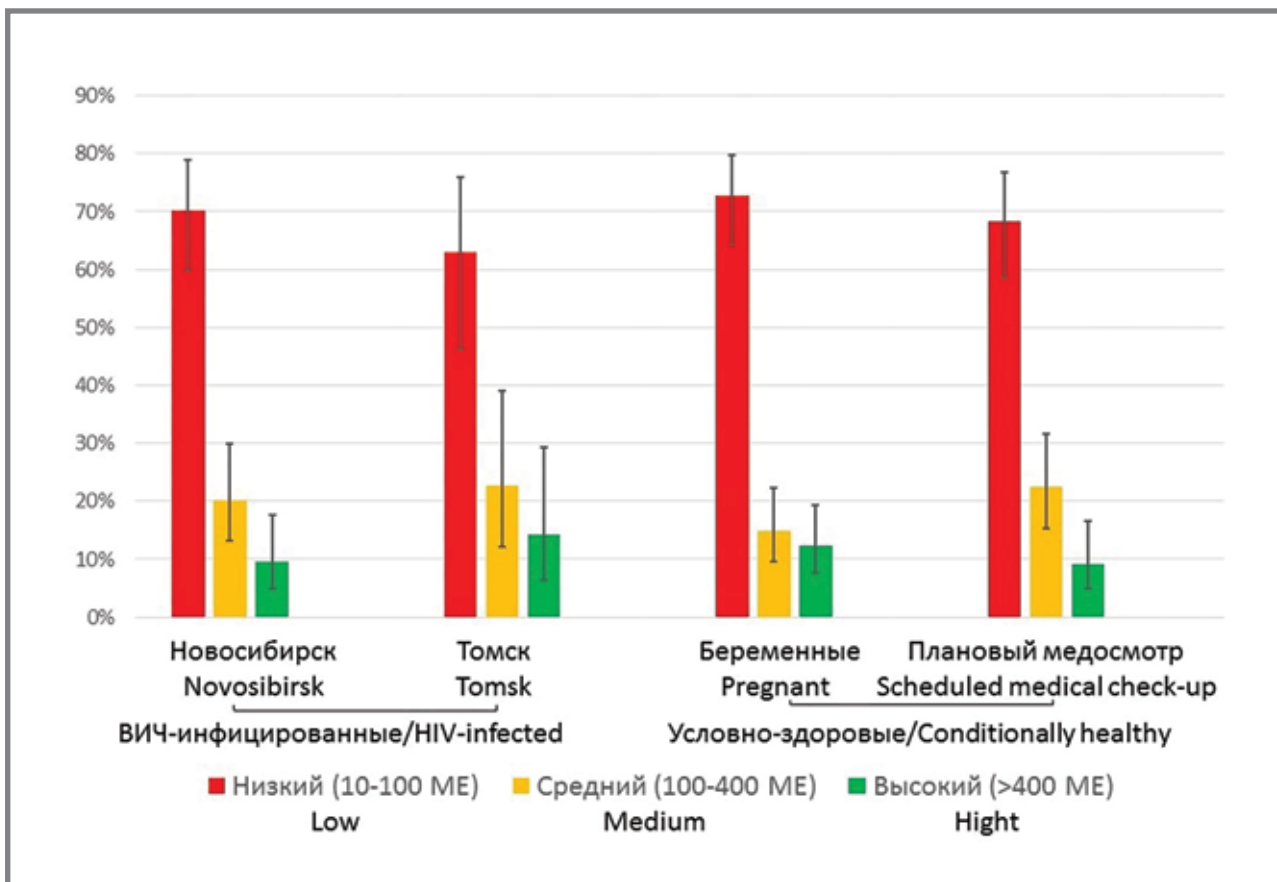
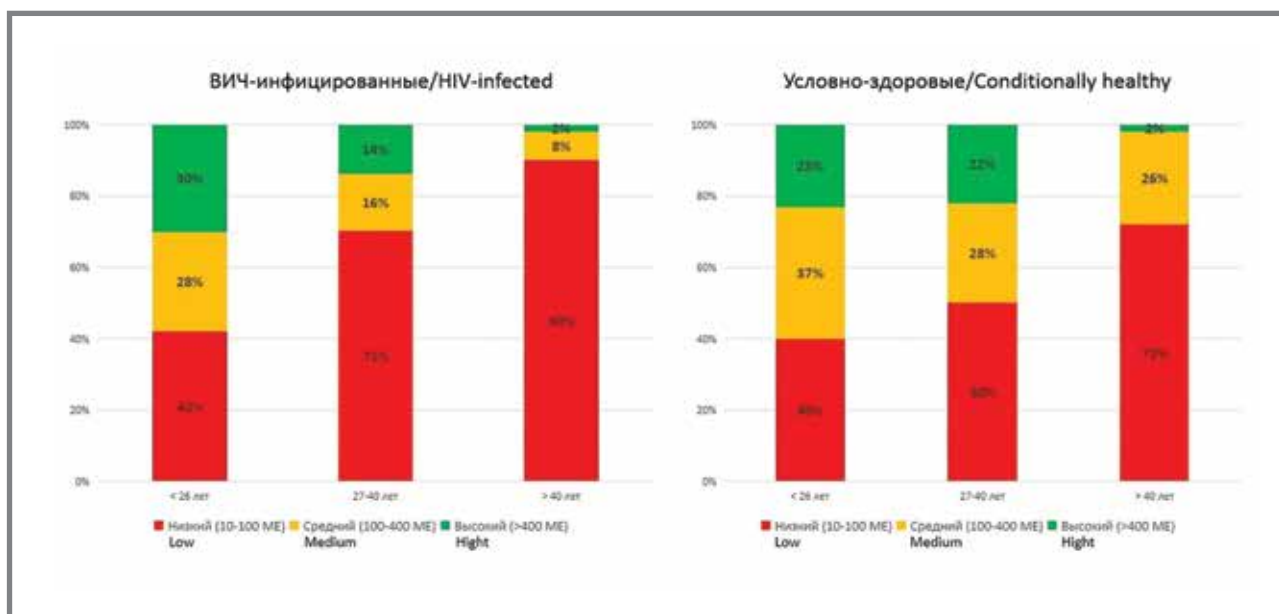


Рисунок 3. Анализ распределения уровня напряженности поствакцинального иммунитета к ВГВ среди различных возрастных групп ВИЧ-инфицированных лиц и условно-здоровых

Figure 3. Analysis of the distribution of the level of intensity of post-vaccination immunity to HBV among various age groups of HIV-infected persons and relatively healthy persons



отечественных исследований проведено с участием медицинских работников, входящих в группу риска. Так, защитный титр anti-HBsAg > 10 мМЕ/мл

был констатирован у 79,4% привитых сотрудников медицинских учреждений Санкт-Петербурга [22], а при обследовании медицинских работников

г. Казани у 56,5% из них поствакцинальные антитела к ВГВ были ниже защитного титра [23].

Среди лиц с детектируемым поствакцинальным иммунитетом (наличие anti-HBs IgG при отсутствии anti-HBc IgG) наиболее часто регистрируется низкий защитный уровень антител, что соответствует аналогичным данным, полученных на примере Нижегородского региона [24].

Согласно клиническому протоколу для Европейского региона ВОЗ, все ВИЧ-инфицированные взрослые, не имеющие антител к HBsAg, должны быть привиты установленной дозой вакцины по схеме: 0–1–6 или 0–1–2–12 месяцев. Через 6–8 недель после последней прививки в сыворотке крови вакцинированных определяют anti-HBsAg и в случае их содержания > 10, но < 100 мМЕ/мл проводят ревакцинацию. В дальнейшем антитела определяют ежегодно и при их содержании менее 100 мМЕ/мл осуществляют ревакцинацию, при которой возможно использование удвоенной дозы вакцины. Пациенты, оставшиеся серонегативными после первого курса прививок, подлежат повторному курсу прививок, при котором разовая доза вакцины может быть удвоена [25]. Вакцинацию детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, осуществляют в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Если через 6–8 недель после третьей прививки ВИЧ-инфицированного ребенка содержание HBsAb будет менее 10 мМЕ/мл, курс трехкратной вакцинации повторяют, равно как и последующее определение антител.

Продолжительность напряженного иммунитета зависит от возраста людей в начале вакцинации. Согласно ранее проведенным исследованиям, наиболее высокие показатели напряженности иммунитета констатированы у людей, вакцинированных в возрасте до 30 лет [22,26]. В нашей работе показано, что уровень anti-HBs более 100 мМЕ/мл и 400 мМЕ/мл в основном обнаруживается

у людей более молодого возраста, и в дальнейшем с увеличением возраста уровень антител снижается. Очевидно, что вакцинация, проведенная в более молодом возрасте, позволяет достичь лучшего иммунного ответа.

Сроки ревакцинации у лиц повышенного риска инфицирования ВГВ, к которым несомненно относятся ВИЧ-инфицированные, необходимо рассматривать индивидуально по результатам периодического наблюдения за уровнем и напряженностью специфического иммунитета.

Заключение

Несмотря на массовую вакцинопрофилактику против гепатита В, в силу ослабления с течением времени поствакцинального иммунитета вопрос ревакцинации как среди определенных групп риска, так и среди условно здорового населения остается актуальным. В исследовании отмечена низкая доля ВИЧ-позитивных лиц, вакцинированных против ВГВ. Данная ситуация наблюдается как в Новосибирской, так и в Томской области, где складывается неблагоприятная ситуация по распространению ВИЧ-инфекции (пораженность ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области составляет 1378,77, в Томской области – 1159,38; при среднем показателе по России 794,72 на 100 тыс. населения). Так как среди ВИЧ-инфицированных пациентов зарегистрирован высокий уровень возможной латентной инфекции ВГВ, можно рекомендовать ежегодный скрининг ВИЧ-позитивных пациентов на наличие минимум трех серологических маркеров ВГВ (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor) с последующим дообследованием на наличие ДНК ВГВ.

Изучение иммунной прослойки и совершенствование диагностики ВГВ важно для дальнейшей оптимизации эпидемиологического надзора за этой инфекцией и проведения адекватных и целенаправленных мер по ее специфической профилактике.

Литература

1. Revill P.A., Chisari F.V., Block J.M., et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol.Hepatol.* 2019; 4(7): 545–558. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30119-0)
2. Nguyen M.H., Wong G., Gane E., et al. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin.Microbiol. Rev.* 2020; 33(2): 1–19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-19>.
3. Cheng Z., Lin P., Cheng N. HBV/HIV coinfection: impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 713–734. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713981>
4. Chemin I., Trépo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J. Clin. Virol.* 2005; 34:15–21. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(05\)80005-8](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(05)80005-8)
5. Liaw Y.F., Brunetto M.R., Hadziyannis S. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences. *AntivirTher.* 2010; 15:25–33. <https://doi.org/10.3851/IMP1621>
6. Lara-Pezzi E., Gómez-Gavro M.V., et al. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase-2 expression. *J. Clin. Investig.* 2002; 110(12): 1831–1838. <https://doi.org/10.1172/JCI15887>
7. Mohammed N.A., Abd El-Aleem S.A., El-Hafiz H.A., McMahon R.F. Distribution of constitutive (COX-1) and inducible (COX-2) cyclooxygenase in postviral human liver cirrhosis: a possible role for COX-2 in the pathogenesis of liver cirrhosis. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57(4): 350–354. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.012120>
8. Qadir M.I. Hepatitis in AIDS patients. *Rev. Med. Virol.* 2018; 28(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.1956>
9. Sulkowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J. Hepatol.* 2008; 48(2): 353–367. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.009>
10. Базыкина Е. А., Троценко О. Е., Котова В. О. и др. Парентеральные вирусные гепатиты В, С и D у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы). *Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии.* 2016; 31:38–47.
11. Карташов М. Ю., Свириной К. А., Кривошеина Е. И. и др. Распространенность и молекулярно-генетическая характеристика вирусов парентеральных гепатитов В, С и D у ВИЧ-позитивных лиц в Новосибирской области. *Вопросы вирусологии.* 2022; 67(5): 423–438. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-133>
12. Dasgupta P., Henshaw C., Youlden D.R., et al. Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2020; 10:171. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00171>
13. Elbahrawy A., Atalla H., Alboraei M., et al. Recent Advances in Protective Vaccines against Hepatitis Viruses: A Narrative Review. *Viruses.* 2023;15(1):214. <https://doi.org/10.3390/v15010214>
14. Nayagam S., Thursz M., Sicuri E., et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(12): 1399–1408. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30204-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30204-3)

15. Pattyn J., Hendrickx G., Vorsters A., Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(12 Suppl 2):343–351. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa668>
16. Chang M.H., Chen D.S. Prevention of hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(3):a021493 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021493>
17. Kao J.H. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 2(4): 553–62. <https://doi.org/10.1586/17474124.2.4.553>.
18. Юреган К. К., Дьяррассуба А, Михайлов М. А. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов. *Инфекционные болезни: новости, мнения обучение.* 2015; 5: 26–36.
19. Locarnini S.A., Yuen L. Molecular genesis of drug-resistant and vaccine-escape HBV mutants. *Antivir Ther.* 2010; 15(3): 451–461. <https://doi.org/10.3851/IMP1499>
20. Cooreman M.P., Leroux-Roels G., Paulij W.P. Vaccine- and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. *J. Biomed. Sci.* 2001; 8(3): 237–47. <https://doi.org/10.1007/BF02256597>
21. Tabor E. Infections by hepatitis B surface antigen gene mutants in Europe and North America. *J. Med. Virol.* 2006; 78 (1): 43–47. <https://doi.org/10.1002/jmv.20606>
22. Калинина З. П., Дарына М. Г., Мовчан К. Н. и др. О поствакцинальном иммунитете против вирусного гепатита В у медицинских работников Санкт-Петербурга *Инфекция и иммунитет.* 2015; 5(1): 89–92. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-89-92>
23. Еремеева Ж. Г., Минуллин И. К., Платонова О. В. и др. Диагностика и специфическая профилактика вирусного гепатита В у населения специализированного лечебно-профилактического учреждения. *Казанский медицинский журнал.* 2015; 96(6): 923–929. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-923>
24. Полянина А. В., Быстрова Т. Н., Залесских А. А. Оценка популяционного иммунитета к вирусу гепатита В у населения крупного города европейской части России. *Здоровье населения и среда обитания (ЗНУСО).* 2019; 12 (321):62–65. <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-62-65>
25. Озеретковский Н. А. Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей и взрослых. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2014; 3 (76): 56–62.
26. Власенко Н. В., Чурилова Н. С., Лоскутова Т. А. и др. Оценка эпидемиологической значимости молекулярногенетических факторов в отношении напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022; 2 (99): 149–159. <http://doi: 10.36233/0372-9311-246>

References

1. Revill P.A., Chisari F.V., Block J.M., et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4(7): 545–558. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30119-0)
2. Nguyen M.H., Wong G., Gane E., et al. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33(2): 1–19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-19>.
3. Cheng Z., Lin P., Cheng N. HBV/HIV coinfection: impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 713981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713981>
4. Chemin I., Trépo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J. Clin. Virol.* 2005; 34:15–21. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(05\)80005-8](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(05)80005-8)
5. Liaw Y.F., Brunetto M.R., Hadziyannis S. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences. *Antivir Ther.* 2010; 15:25–33. <https://doi.org/10.3851/IMP1621>
6. Lara-Pezzi E., Gómez-Gavero M.V., Gálvez B.G., et al. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase2 expression. *J. Clin. Investig.* 2002; 110(12): 1831–1838. <https://doi.org/10.1172/JCI15887>
7. Mohammed N.A., Abd El-Aleem S.A., El-Hafiz H.A., McMahon R.F. Distribution of constitutive (COX-1) and inducible (COX-2) cyclooxygenase in postviral human liver cirrhosis: a possible role for COX-2 in the pathogenesis of liver cirrhosis. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57(4): 350–354. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.012120>
8. Qadir M.I. Hepatitis in AIDS patients. *Rev. Med. Virol.* 2018; 28(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.1956>
9. Sulkowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J. Hepatol.* 2008; 48(2): 353–367. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.009>
10. Bazykina E.A., Trotsenko O.E., Kotova V.O., et al. Parenteral viral hepatitis B, C and G in patients with HIV-infection (literature review). *Far East Journal of Infectious Pathology.* 2016; 31:38–47. (In Russ.)
11. Kartashov M.Y., Svirin K.A., Krivosheina E.I., et al. Prevalence and molecular genetic characteristics of parenteral hepatitis B, C and D viruses in HIV positive persons in the Novosibirsk region. *Problems of Virology.* 2022; 67(65): 423–438. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-133>
12. Dasgupta P., Henshaw C., Youlden D.R., et al. Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2020; 10:171. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00171>
13. Elbahrawy A., Atalla H., Alborae N., et al. Recent Advances in Protective Vaccines against Hepatitis Viruses: A Narrative Review. *Viruses.* 2023; 15(1):214. <https://doi.org/10.3390/v15010214>
14. Nayagam S., Thurs M., Sicuri E., et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(12): 1399–1408. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30204-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30204-3)
15. Pattyn J., Hendrickx G., Vorsters A., Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(12 Suppl 2):343–351. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa668>
16. Chang M.H., Chen D.S. Prevention of hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(3):a021493 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021493>
17. Kao J.H. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 2(4):553–62. <https://doi.org/10.1586/17474124.2.4.553>.
18. Kyureghyan K.K., Dyarrassuba A, Mikhailov M.A. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Infectious diseases: news, opinions training.* 2015; 5:26–36.
19. Locarnini S.A., Yuen L. Molecular genesis of drug-resistant and vaccine-escape HBV mutants. *Antivir Ther.* 2010; 15(3): 451–461. <https://doi.org/10.3851/IMP1499>
20. Cooreman M.P., Leroux-Roels G., Paulij W.P. Vaccine- and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. *J. Biomed. Sci.* 2001; 8(3): 237–47. <https://doi.org/10.1007/BF02256597>
21. Tabor E. Infections by hepatitis B surface antigen gene mutants in Europe and North America. *J. Med. Virol.* 2006; 78 (1):43–47. <https://doi.org/10.1002/jmv.20606>
22. Kalinina Z.P., Darina M.G., Movchan K.N., et al. On post-vaccination immunity against viral hepatitis B among medical workers in St. Petersburg. *Infection and Immunity.* 2015; 5(1): 89–92. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-89-92>
23. Eremeeva Zh.G., Minullin I.K., Platonova O.V., et al. Diagnosis and specific prevention of viral hepatitis in a specialized medical institution. *Kazan Medical Journal.* 2015; 96(6): 923–929. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-923>
24. Polyana A.V., Bystrova T.N., Zaleskikh A.A. Evaluation of population immunity to the hepatitis B virus in the population of a large city in the European part of Russia. *Public health and environment a habitat.* 2019; 12(321): 62–65. <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-62-65>
25. Ozeretskovsky N.A. Vaccination of HIV-infected children and adults. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2014; 3(76): 56–62.
26. Vlasenko N.V., Churilova N.S., Loskutova T.A., et al. Evaluation of the epidemiological significance of molecular genetic factors in relation to the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2022; 2 (99): 149–159. <http://doi: 10.36233/0372-9311-246>

Об авторах

- **Михаил Юрьевич Карташов** – к. б. н., старший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор); ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». 8 (383) 363-47-10, mikkartash@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-7857-6822.
- **Кирилл Андреевич Свирин** – стажер-исследователь отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, svirin_ka@vector.nsc.ru. ORCID ID: 0000-0001-9083-1649.
- **Екатерина Ильинична Кривошеина** – научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, katr962@mail.ru. ORCID ID: 0000-0001-5181-0415.

About the Authors

- **Mikhail Yu. Kartashov** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, mikkartash@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-7857-6822.
- **Kirill A. Svirin** – Researcher, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, svirin_ka@vector.nsc.ru. ORCID ID: 0000-0001-9083-1649.
- **Ekaterina I. Krivosheina** – Researcher, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, katr962@mail.ru. ORCID ID: 0000-0001-5181-0415.
- **Elena V. Chub** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, chub_ev@vector.nsc.ru. ORCID ID: 0000-0003-1521-897X.

- **Елена Владимировна Чуб** – к. б. н., заведующая отделом, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, chub_ev@vector.nsc.ru. ORCID ID: 0000-0003-1521-897X.
- **Владимир Александрович Терновой** – к. б. н., и. о. заведущего лаборатории отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, tern@vector.nsc.ru. ORCID ID: 0000-0003-1275-171X.
- **Галина Вадимовна Кочнева** – д. б. н., заведующая лабораторией отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, kochneva@vector.nsc.ru. ORCID ID: 0000-0002-2420-0483.
- **Vladimir A. Ternovoi** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, tern@vector.nsc.ru. ORCID ID: 0000-0003-1275-171X.
- **Galina V. Kochneva** – Dr. Sci. (Biol.), Head of Laborator, State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор). 8 (383) 363-47-10, kochneva@vector.nsc.ru. ORCID ID: 0000-0002-2420-0483.

Received: 21.06.2023. Accepted: 18.10.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 21.06.2023. Принята к печати: 18.10.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Изучение аспектов формирования генетически детерминированной резистентности к возбудителю норовирусной инфекции посредством полиморфизма гена FUT2

Р. О. Быков*, А. В. Семенов, П. К. Старикова, Т. М. Итани

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

Резюме

Актуальность. Норовирусы являются высококонтагиозными возбудителями острой норовирусной инфекции человека. Норовирусная популяция является причиной каждого пятого случая острого небактериального гастроэнтерита, ежегодно поражает около 699 млн человек и вызывает более 200 тыс. случаев смерти по всему миру. Контролируемая экспрессия антигенов HBGA геном FUT2 обуславливает резистентность реактивного организма человека к норовирусу. Полиморфизм генов семейства FUT способствует частичной или полной невосприимчивости к некоторым геногруппам/генотипам норовируса. **Цель.** Охарактеризовать влияние полиморфизма гена FUT2 на восприимчивость людей к возбудителю норовирусной инфекции. **Результаты.** Нонсенс-мутации G428A в двух гомологичных аллелях способствуют формированию секреторно-отрицательного фенотипа (se), что является фактором, определяющим невосприимчивость к норовирусам. Некоторые миссенс-мутации в нуклеотидных позициях se385,571 обеспечивают частичную резистентность к определенным генотипам. Люди с секреторно-отрицательным фенотипом обладают полной невосприимчивостью к генотипу GII.4 и его геновариантам. **Выводы.** Экспрессия антигенов HBGA функционально неактивным геном FUT2 играет ключевую роль в резистентности человеческой популяции к возбудителю норовирусного гастроэнтерита. Восприимчивость к норовирусному агенту во многом зависит от распространенности фенотипического разнообразия HBGA среди этнических популяций по всему миру. Целенаправленный скрининг, направленный на идентификацию полиморфизма семейства FUT, позволит определять группы риска по инфицированию норовирусом.

Ключевые слова: норовирус, FUT2, HBGA, GII.4, гастроэнтерит, полиморфизм
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Быков Р. О., Семенов А. В., Старикова П. К. и др. Изучение аспектов формирования генетически детерминированной резистентности против возбудителя норовирусной инфекции посредством полиморфизма гена FUT2. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):148-154. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>

Formation of Genetically Determined Resistance against Human Norovirus Infection through Polymorphism of the FUT2 gene: a Review of the Literature

RO Bykov**, AV Semenov, PK Starikova, TM Itani

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

Abstract

Relevance. Human Noroviruses (HuNoV) are highly contagious pathogens responsible of acute human norovirus infection. HuNoV is the cause of every fifth case of acute non-bacterial gastroenteritis, annually causing about 699 million cases of the disease and more than 200 thousand deaths worldwide. Controlled expression of the HBGA antigens by the FUT2 gene causes resistance to human norovirus. Polymorphisms of the FUT family genes contribute to partial or complete immunity to certain genogroups/genotypes of norovirus. **Aims.** To characterize the effect of FUT2 gene polymorphisms on susceptibility to HuNoV. **Results.** Nonsense-mutations of G428A in two homologous alleles contribute to the formation of a secretory-negative phenotype (se), which is a factor determining immunity to noroviruses. Some missense-mutations in the nucleotide positions se385,571 form partial resistance against certain genotypes. People with a secretory-negative phenotype are immune to infection by the GII.4 genotype and its genovariants. **Conclusions.** The expression of HLA antigens by the functionally inactive FUT2 gene plays a key role in the resistance

* Для переписки: Быков Роман Олегович, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, 6200308, Свердловская обл., г. Екатеринбург, Летняя улица, 23. +7 (982) 690 69 64, info@niivrom.ru. ©Быков Р. О. и др.

** For correspondence: Bykov Roman O., Postgraduate student, intern researcher at the Laboratory of Enteric Viral Infections of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. +7 (982) 690 69 64, info@niivrom.ru. ©Bykov RO, et al.

of the human population to HuNoV. Susceptibility to HuNoV largely depends on the prevalence of HBGA phenotypic diversity among ethnic populations around the world. Targeted screening aimed at identifying polymorphisms of the FUT family will allow identifying risk groups more susceptible to HuNoV.

Keywords: norovirus, FUT2, HBGA, GII.4, gastroenteritis, polymorphism

No conflict of interest to declare.

For citation: Bykov RO, Semenov AV, Starikova PK, et al. Formation of genetically determined resistance against human norovirus infection through polymorphism of the FUT2 gene: a review of the literature. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):148-154 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>

Введение

Норовирусы являются в мире причиной каждого пятого случая острого небактериального гастроэнтерита и, по оценкам, ежегодно поражают порядка 699 млн человек, приводя к более 200 тыс. случаев смерти [1,2]. Возбудитель норовирусной инфекции человека (НВИ) способен вызывать как спорадическую заболеваемость в организованных коллективах, так и масштабные эпидемии [3]. Норовирусная инфекция убиквитарная, в эпидемиологический процесс вовлекаются все возрастные группы населения, большая часть случаев болезни и смерти приходится на детей и людей пожилого возраста [4,5]. Существует две генетические группы, которые чаще всего вызывают норовирусный гастроэнтерит, – GI, GII. Более 50% вспышечной заболеваемости по всему миру вызывает геногруппа GII. Превалирующим генотипом в генотипической структуре НВИ является GII.4 [6,7]. Восприимчивость реактивного организма к двум геногруппам норовируса определяется экспрессией генетически детерминированных антигенов группы гистокрови человека (HBGA) [8–10]. Эти гликоконъюгаты являются исходными рецепторами и/или корецепторами, которые необходимы для адсорбции, пенетрации норовирусного вириона в клетку хозяина [11–13]. Функционально активный ген FUT2 регулирует экспрессию антигенов HBGA в различных жидкостях организма. Этот ген человека располагается на 19-й хромосоме в локусе 19q13.3 с размером 9980 п.н. и содержит два экзона (118 и 2995 п.н.), которые разделены интроном длиной 6865 п.н. Первый экзон является нетранслируемой кодирующей областью, а другой экзон кодирует 343 аминокислоты. FUT2 кодирует фермент галактозид-2- α -L-фукозилтрансфераза 2, отвечающий за секреторный статус (Se) антигенов HBGA [14]. В научных исследованиях были приведены примеры, где экспериментально продемонстрировано, что мутация в гене FUT2 обуславливает резистентность к некоторым генотипам возбудителя НВИ [3,15]. Около 20 процентов людей не способны экспрессировать HBGA на поверхности слизистой оболочки энтероцитов, слюне и в других жидкостях организма, что обуславливает их несекреторный фенотип (se) и, как следствие, возможную невосприимчивость к возбудителю НВИ [16]. В данной обзорной статье

проанализировано влияние полиморфизмов генов FUT, являющихся определяющим фактором, который способствует формированию генетически детерминированной резистентности к возбудителю НВИ.

Цель исследования – охарактеризовать влияние полиморфизмов генов FUT на восприимчивость людей к возбудителю норовирусной инфекции.

HBGA и антигены Льюиса

Научные исследования антигенных свойств групп крови человека привели к закономерным выводам, что концевые эпитопы, расположенные на поверхности макромолекулы эритроцита, служат специфическим местом связывания с вирусными патогенами. Также стало известно, что секреторно-положительный (Se) и/или секреторно-отрицательный (se) статусы антигенов группы крови определяют восприимчивость людей к множеству патогенных для человека агентов. Антигены групп крови H, A и B представляют собой α -1,2-связанную гликансодержащую фукозу, присутствующую в гликопротеидах эритроцитов и гликолипидах [17]. HBGA – это гликаны, которые включают в себя детерминанты секреторного статуса и группы крови человека [10]. Они синтезируются путем последовательного добавления моносахарида к концевому дисахариду-предшественнику посредством генетически контролируемой экспрессии определенных гликозилтрансфераз. В зависимости от состава дисахаридной основы и гликозидной связи они подразделяются на четыре типа: тип 1 (Gal β 1-3GlcNAc β), тип 2 (Gal β 1-4GlcNAc β), тип 3 (Gal β 1-3GalNAc α) и тип 4 (Gal β 1-3GalNAc β). Секреторно-положительный фенотип (Se) определяется экспрессией функционального гена FUT2, фукозилтрансферазы, который катализирует присоединение α -фукозы (SeFuc) к β -галактозе (β Gal) дисахаридного предшественника с образованием секреторного эпитопа или HBGA H-типа. HBGA H-тип может быть дополнительно модифицирован антигенами A или B путем добавления N-ацетилгалактозамина (GalNAc) к предшественнику β Gal с образованием HBGA A- или B-типа [10]. Льюис-положительный статус определяется активностью фермента фукозилтрансферазы 3 (FUT3), который добавляет α -фукозу (LeFuc) к N-ацетилглюкозамину (GlcNAc)

дисахарида-предшественника с образованием эпитопа Льюиса. Таким образом, последовательное добавление углеводных фрагментов FUT2 и FUT3 вместе с антигенами А и В приводит к образованию секреторных/несекреторных антигенов Льюиса, АВН в семействе HBGA [8,18].

Глобальная распространенность FUT2 (Se/se)

Наличие секреторных и несекреторных фенотипов сильно различается в разных этнических группах. Например, у жителей Восточной и Юго-Восточной Азии зарегистрировано лишь несколько секреторно-отрицательных фенотипов [19]. Научные исследования, проведенные в Латинской Америке, Африке и нескольких азиатских странах, показали доминирование лиц с секреторно-отрицательным статусом, в отличие от Европы и Северной Америки, где преобладают люди с секреторно-положительным статусом [19]. Например, в Буркина-Фасо ген FUT3 функционально неактивный, что способствует проявлению секреторно-отрицательного статуса антигенов Льюиса у большинства населения и частичной резистентности к НВИ [20,21].

Полиморфизм генов FUT

Мутации в активности ферментов $\alpha 2\text{FucT1}$ или $\alpha 2\text{FucT2}$, кодируемые генами FUT1 и FUT2, снижают или полностью останавливают выработку антигена-предшественника Н-типа. В основном нефункциональный статус гена FUT2 достигается посредством нонсенс-мутаций с образованием стоп-кодона в различных нуклеотидных позициях [17]. Нонсенс-мутация G⁴²⁸A (Trp; стоп-кодон в 143 аминокислотной позиции) является очень распространенным несекреторным аллелем у представителей европеоидной расы. Исследования, проведенные в отдельных когортных группах, в которых присутствовали турки, африканцы и иранцы, выявили наличие аллеля se⁴²⁸ [22]. Наиболее распространенной причиной несекреторного фенотипа у жителей Юго-Восточной и восточноазиатских стран является образование миссенс-мутации A³⁸⁵T, которая меняет аминокислотный состав в кодоне 129 (Ile-Phe) [23]. Существует тенденция к более ограниченному географическому распределению двух других несекреторных аллелей: se³⁰² и se⁵⁷¹, которые, как сообщается, встречаются в популяциях Таиланда, Бангладеш и Самоа [23]. Существует гипотеза, что FUT2 находится в процессе долгосрочного балансирующего эволюционного отбора, например, нонсенс-мутация G⁴²⁸A произошла более 1 млн лет назад. У жителей Восточной Азии несекреторный фенотип обусловлен миссенс-мутацией A³⁸⁵T и, возможно, по оценкам ученых, этот полиморфизм появился около 256 тыс. лет назад [24]. Исследования продемонстрировали, что частота полиморфизмов генов FUT2 и FUT3, контролирующих экспрессию антигенов Льюиса, HBGA и антигена-предшественника Н типа 1, сильно варьируется в зависимости от этнической

принадлежности, например, около 4–6% белого населения не экспрессируют антигенов Льюиса, в то время как в некоторых популяциях Африки и Латинской Америки частота секреторно-отрицательного фенотипа антигенов Льюиса составляет более 30% [25].

Взаимодействие норовируса с клеточным корецептором HBGA

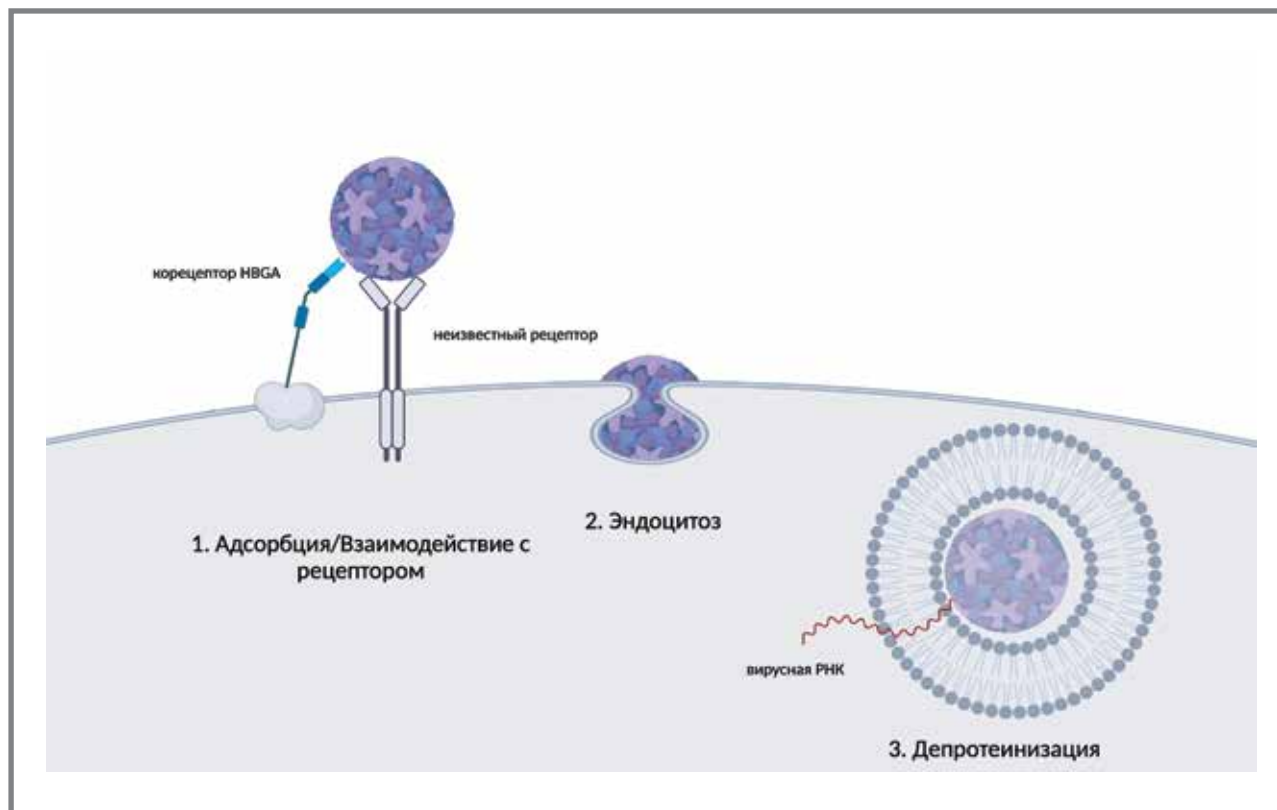
Структура гликанов HBGA важна для представления олигосахаридного антигена, который распознается норовирусным агентом [13]. Концевые остатки и внутренние структуры гликана могут способствовать взаимодействию норовируса с HBGA [26] (рис. 1). Потенциальное связывание HBGA с норовирусом происходит путем взаимодействия концевых участков гипервариабельного домена Р главного капсидного белка VP1 [23,27]. 6 formed viruslike particles (VLPsHBGA с концевой фукозой служат корецепторами прикрепления для человеческого норовируса в желудочно-кишечном тракте [11]. В исследовании *in vitro* с использованием норовирусных вирусоподобных частиц (VLP) было продемонстрировано, что прикрепление VLP к комплексу HBGA приводило к интернализации VLP в клетку [18]. Более того, несколько исследований с использованием рентгеновской кристаллографии продемонстрировали взаимодействие главного капсидного белка VP1 норовируса с HBGA, и что подобные взаимодействия влияют на восприимчивость хозяина (показано в исследованиях с участием добровольцев) и указывают на действие HBGA как корецептора прикрепления и/или интернализации, определяющее восприимчивость хозяина к возбудителю НВИ [28]. Различные генотипы норовирусов имеют различные паттерны взаимодействия с HBGA [27], что обусловлено полиморфной структурой HBGA и различным распознаванием корецепторов HBGA норовирусами [29]. Поскольку норовирус состоит из антигенно разнообразных генетических групп, идентификация консервативных структур взаимодействия норовирус–HBGA будет иметь решающее значение для понимания формирования генетически детерминированного иммунитета против норовирусного агента [30].

Резистентность к возбудителю НВИ

Наличие антигенов HBGA на поверхности эпителия кишечника имеет важное значение для восприимчивости ко многим генотипам норовируса [31]. Секреторный статус также влияет на состав кишечной микробиоты, включая бактерии, экспрессирующие HBGA, и бактерии, индуцирующие фукозилирование в кишечнике. Это могут быть промежуточные факторы, определяющие восприимчивость к норовирусу [32,33]. В исследовании изучалась восприимчивость волонтеров путем их инфицирования тремя различными генотипами норовируса: прототипом штамма Norwalk (генотип GI.1), штаммом вируса Snow Mountain/SMV

Рисунок 1. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз норовируса с антигенами HBGA (иллюстрация произведена при помощи BioRender software)

Figure 1. Receptor-mediated endocytosis of norovirus with HBGA antigens (the illustration was produced using BioRender software)



(генотип GII.2) и штаммом Farmington Hills (генотип GII.4) [3,34–38]. Все контрольные исследования с использованием штамма Norwalk показали, что секреторно-отрицательные добровольцы были защищены как от симптоматических, так и интранзальных форм течения инфекции, причем люди с группой крови В демонстрировали неполную защиту. Напротив, экспериментальное исследование с использованием штамма SMV не выявило прямой зависимости секреторно-положительного статуса или экспрессии антигенов группы HBGA с восприимчивостью к норовирусу [39]. Ограничением для использования в клинических исследованиях штаммов Norwalk и SMV является то, что эти генотипы редко регистрируются при естественном инфицировании, таким образом, результаты этих исследований не представляется возможным объективно интерпретировать.

Достаточно много информации о генетической восприимчивости к норовирусной инфекции было получено в результате исследований вспышек, вызванных отдельными генотипами норовируса. Вторая генетическая группа GII вызывает более 50% процентов случаев вспышечной заболеваемости по всему миру, а преобладающим генотипом в структуре заболеваемости НВИ является GII.4 [6,40]. Подобные исследования проводились в Дании, Швеции, Нидерландах, Испании. По результатам изучения стало известно, что люди

с секреторно-отрицательным статусом защищены от заражения норовирусами генотипа GII.4 [15,41]. Кроме того, исследования нескольких вспышек, где был обнаружен генотип GII.3, который также является одним из наиболее распространенных генотипов норовирусов, дали противоречивые результаты. В одном случае результаты исследования показали, что люди с отрицательно-секреторным статусом (несекреторы) менее восприимчивы к инфекции, в то время как в другом – не было выявлено прямой зависимости между секреторным статусом и восприимчивостью к норовирусу [41–43].

Проведенные в Нидерландах и Швеции исследования групповой заболеваемости, вызванной генотипом GI.3, показали, что секреторный статус не влиял на восприимчивость к норовирусу. Однако у лиц с группой крови В риск заражения норовирусным гастроэнтеритом был значительно ниже. Полиморфная природа HBGA позволяет предположить, что врожденная невосприимчивость специфична по отношению к конкретным генотипам/геновариантам вируса [44,45]. В обсервационных исследованиях в педиатрической популяции было подтверждено, что дети с несекреторным статусом почти полностью устойчивы к генотипу GII.4. В этих исследованиях также показано, что различные варианты GII.4 проявляют одинаковую секреторную специфичность [21,46–48]. Исследования, проведенные во Вьетнаме, демонстрируют, что генотипы

GII.3, GII.6 и новый GII.23 инфицируют детей с положительно-секреторным статусом (секреторы) [46,47]. Следует отметить, что широкий спектр генотипов норовирусов способен инфицировать не-секреторов. Было обнаружено, что генотипы, такие как GI.3, GI.6, GII.1, GII.2 и GII.7, инфицируют лиц с несекреторным статусом в той же степени, что и секреторно-положительных [21,46,47,49]. Таким образом, обсервационные исследования продемонстрировали, что преобладающий генотип GII.4, а также некоторые другие, менее распространенные генотипы обладают четкой секреторной специфичностью. К тому же стало известно, что широкий спектр различных генотипов норовирусов способен заражать секреторно-отрицательных детей.

В работе Kindberg E, et al. продемонстрировано, что восприимчивость к возбудителю НВИ имеет корреляционную связь с экспрессией антигенов НВГА и функционально активным геном FUT2 [50].

Чтобы изучить связь между восприимчивостью к норовирусной инфекции и полиморфизмом в FUT2, были подвергнуты пиросеквенированию несколько горячих точек мутационных замен, которые соответствовали нуклеотидным позициям $se^{428,571}$ [15]. Молекулярно-генетическое исследование биологических образцов в различных человеческих группах, направленное на идентификацию мутационных замен в гене FUT2, продемонстрировало, что в человеческой выборке ($n = 61$) ни один из 61 обследованного не нес мутации в положении se^{571} , в то время как 15% (9 из 61) были гомозиготными секреторами, несущими аллель, мутировавший в нуклеотидной позиции se^{428} (se^{428}), 44% (27 из 61) были гомозиготными секреторами (SeSe), и 41% (25 из 61) были гетерозиготными секреторами с одним мутировавшим аллелем (Se^{428}) [15]. В исследовании показано, что у носителей хотя бы одного секреторного аллеля дикого типа манифестирует классическая клиническая картина норовирусного гастроэнтерита, что свидетельствует о восприимчивости к возбудителю НВИ. Напротив, гомозиготные люди с двумя мутировавшими аллелями в нуклеотидной позиции se^{428} обладают резистентностью к норовирусу [15].

Генетическое или фенотипическое разнообразие НВГА человека в значительной степени зависит от этнической принадлежности. Дифференциальная экспрессия НВГА потенциально может стать мощным эволюционным фактором высокого уровня генетического разнообразия между различными группами населения. Приблизительно 75–80% населения Кавказа, Центральной Азии и некоторых африканских стран являются секреторами [15], в то время как в мезоамериканских популяциях распространенность секреторов может достигать 95% [46–48]. Кроме того, отрицательный фенотип Льюиса значительно более распространен в нескольких африканских странах (20–33%), чем в европейских и некоторых азиатских популяциях

(6–11%) [21,31,51]. Поскольку разные генотипы норовируса инфицируют индивидуумов с разными фенотипами НВГА, такое разнообразие НВГА, вероятно, способно повлиять на эпидемиологию норовируса и показатели инфицирования на популяционном уровне. Эти факторы предполагают, что популяции с более высокой распространенностью секреторов будут иметь более тяжелое течение инфекции, особенно с учетом того, что некоторые исследования показали, что GII.4 вызывает более клинически тяжелую форму заболевания [7,31,52].

Аналогичным образом, популяции с высоким разнообразием фенотипов НВГА, вероятно, будут восприимчивы к большему разнообразию различных генотипов норовируса. Разнообразие НВГА выше в популяциях Африки к югу от Сахары, по сравнению с большинством других регионов [21,31], и, аналогичным образом, распределение генотипов норовируса у детей в целом более разнообразно в Африке [31]. Более того, важно учитывать наличие нескольких миссенс-мутаций в гене FUT2, которые приводят к снижению фукозилтрансферазной активности, и другие факторы, такие как микробиота, которые также влияют на гликозилирование в кишечнике [53]. Например, во многих популяциях Восточной Азии полный несекреторный фенотип встречается редко или вообще отсутствует. Вместо этого гомозиготный генотип со слабой секрецией $SeSe^{385}$, который приводит к снижению экспрессии секреторных НВГА, имеет распространенность примерно в 15–20% [54]. Индивидуумы со слабым секреторным фенотипом могут быть восприимчивы к нескольким различным генотипам норовируса, как секреторно-зависимые, так и несекреторно-зависимые, поскольку они экспрессируют как секреторные, так и несекреторные гликаны. В соответствии с этим было обнаружено, что люди со слабым секреторным фенотипом обладают частичной, но не полной защитой от вирусов GII.4, вероятно, из-за более низкой экспрессии секреторных гликанов.

Заключение

Представлен обзор научных публикаций, описывающих результаты современного изучения полиморфной природы семейства генов FUT и восприимчивости к возбудителю норовирусной инфекции человека. В обзоре показано, что экспрессия антигенов НВГА играет ключевую роль в формировании генетической восприимчивости против норовируса. Нонсенс-мутация в 428 нуклеотидной позиции обуславливает формирование секреторно-отрицательного статуса через образование стоп-кодона в одном из функциональных аллелей гена FUT2, что, в свою очередь, приводит к полной резистентности к конкретным секреторно-зависимым генотипам норовируса. Миссенс-мутации и сайлент-мутации в нуклеотидных позициях 129, 302, 571, 385 способствуют развитию частичной восприимчивости за счет неполного угнетения

процесса гликозилирования, что, в свою очередь, защищает от инфицирования только некоторыми генотипами норовируса.

Таким образом, перечисленные мутационные замены предопределяют полную или частичную резистентность к определенным секреторно-зависимым генотипам норовирусов.

Фенотипическое разнообразие гена FUT2 неразрывно связано с этнической принадлежностью. Реализация рутинного скрининга в различных этнических группах позволит с большей точностью определять людей с секреторно-отрицательным/секреторно-положительным фенотипом, а также своевременно определять группы риска, которые

больше всего подвержены инфицированию. Эта проблема актуальна для населения Российской Федерации, так как отсутствуют объективные данные о статусе секреторов/несекреторов. Внедрение в лабораторную практику анализа генетических полиморфизмов у населения России будет способствовать совершенствованию знаний в сфере профилактической медицины, а также позволит разработать эффективные методы по управлению глобальным бременем инфекционной патологии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора (рег. № НИР 123051100045-0).

Литература/References

- Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, et al. Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(8):1224–1231. doi:https://doi.org/10.3201/eid1408.071114
- Graziano VR, Wei J, Wilen CB. Norovirus Attachment and Entry. *Viruses*. 2019;11(6):495. doi:https://doi.org/10.3390/v11060495
- Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nature Medicine*. 2003;9(5):548–553. doi:https://doi.org/10.1038/nm860
- Bartsch SM, Lopman BA, Ozawa S, et al. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. Olson DR, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0151219. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151219
- Lopman BA, Steele D, Kirkwood CD, et al. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control. *PLOS Medicine*. 2016;13(4):e1001999. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001999
- Chen SY, Chiu CH. Worldwide molecular epidemiology of norovirus infection. *Paediatrics and International Child Health*. 2012;32(3):128–131. doi:https://doi.org/10.1179/2046905512Y.0000000031
- Huhti L, Szakal ED, Puustinen L, et al. Norovirus GII-4 Causes a More Severe Gastroenteritis Than Other Noroviruses in Young Children. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(10):1442–1444. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jir039
- Imbert-Marcille BM, Barbé L, Dupé M, et al. A FUT2 Gene Common Polymorphism Determines Resistance to Rotavirus A of the P[8] Genotype. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;209(8):1227–1230. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jit655
- Ramani S, Atmar RL, Estes MK. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014;30(1):25–33. doi:https://doi.org/10.1097/mog.000000000000022
- Ruvoën-Clouet N, Belliot G, Le Pendu J. Noroviruses and histo-blood groups: the impact of common host genetic polymorphisms on virus transmission and evolution. *Reviews in Medical Virology*. 2013;23(6):355–366. doi:https://doi.org/10.1002/rmv.1757
- Marionneau S, Ruvoën N, Le Moullac-Vaidye B, et al. Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1967–1977. doi:https://doi.org/10.1053/gast.2002.33661
- Hutson AM, Atmar RL, Estes MK. Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends in Microbiology*. 2004;12(6):279–287. doi:https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.04.005
- Tan M, Jiang X. Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle. *Trends in Microbiology*. 2005;13(6):285–293. doi:https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.04.004
- Campi C, Escovich L, Moreno A, et al. Expression of the gene encoding secretor type galactoside 2 a fucosyltransferase (FUT2) and ABH antigens in patients with oral lesions. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012;17(1):e63–e68. doi:https://doi.org/10.4317/medoral.17239
- Thorven M, Grahm A, Hedlund KO, et al. A Homozygous Nonsense Mutation (428G→A) in the Human Secretor (FUT2) Gene Provides Resistance to Symptomatic Norovirus (GII) Infections. *Journal of Virology*. 2005;79(24):15351–15355. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.79.24.15351-15355.2005
- Ferrer-Admetlla A, Sikora M, Laayouni H, et al. A Natural History of FUT2 Polymorphism in Humans. *Molecular Biology and Evolution*. 2009;26(9):1993–2003. doi:https://doi.org/10.1093/molbev/msp108
- Wacklin P, Mäkituokko H, Alakulppi N, et al. Secretor Genotype (FUT2 gene) Is Strongly Associated with the Composition of Bifidobacteria in the Human Intestine. *PLoS ONE*. 2011;6(5). doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020113
- Marionneau S, Airaud F, Bovin Nicolai V, et al. Influence of the Combined ABO, FUT2, and FUT3 Polymorphism on Susceptibility to Norwalk Virus Attachment. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;192(6):1071–1077. doi:https://doi.org/10.1086/432546
- Yang TA, Hou JY, Huang YC, Chen CJ. Genetic Susceptibility to Rotavirus Gastroenteritis and Vaccine Effectiveness in Taiwanese Children. *Scientific Reports*. 2017;7(1). doi:https://doi.org/10.1038/s41598-017-06686-y
- Nordgren J, Sharma S, Bucardo F, et al. Both Lewis and Secretor Status Mediate Susceptibility to Rotavirus Infections in a Rotavirus Genotype-Dependent Manner. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(11):1567–1573. doi:https://doi.org/10.1093/cid/ciu633
- Nordgren J, Nitiema LW, Ouermi D, et al. Host Genetic Factors Affect Susceptibility to Norovirus Infections in Burkina Faso. Kapoor A, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e69557. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069557
- Soejima M, Nakajima T, Fujihara J, et al. Genetic variation of FUT2 in Ovambos, Turks, and Mongolians. *Transfusion*. 2008;48(7):1423–1431. doi:https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01710.x
- Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*. 2007;447(7146):799–816. doi:https://doi.org/10.1038/nature05874
- Silva LM, Ana Sofia Carvalho, Guillon P, et al. Infection-associated FUT2 (Fucosyltransferase 2) genetic variation and impact on functionality assessed by in vivo studies. *Glycoconjugate Journal*. 2009;27(1):61–68. doi:https://doi.org/10.1007/s10719-009-9255-8
- Kaur P, Gupta M, Sagar V. FUT2 gene as a genetic susceptible marker of infectious diseases: A Review. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. 2022;13(1):1–14. Accessed September 18, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301175/
- Harrington PR, Vinje J, Moe CL, Baric RS. Norovirus Capture with Histo-Blood Group Antigens Reveals Novel Virus-Ligand Interactions. *Journal of Virology*. 2004;78(6):3035–3045. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.78.6.3035-3045.2004
- Huang P, Farkas T, Marionneau S, et al. Noroviruses Bind to Human ABO, Lewis, and Secretor Histo-Blood Group Antigens: Identification of 4 Distinct Strain-Specific Patterns. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(1):19–31. doi:https://doi.org/10.1086/375742
- Hutson AM, Atmar RL, Marcus DM, Estes MK. Norwalk Virus-Like Particle Hemagglutination by Binding to H Histo-Blood Group Antigens. *Journal of Virology*. 2003;77(1):405–415. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.77.1.405-415.2003
- Tan M, Jiang X. Norovirus Gastroenteritis, Carbohydrate Receptors, and Animal Models. Madhani HD, ed. *PLoS Pathogens*. 2010;6(8):e1000983. doi:https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000983
- Ali ES, Rajapaksha H, Carr JM, Petrovsky N. Norovirus drug candidates that inhibit viral capsid attachment to human histo-blood group antigens. *Antiviral Research*. 2016;133(1):14–22. doi:https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.07.006
- Nordgren J, Sharma S, Kambhampati A, et al. Innate Resistance and Susceptibility to Norovirus Infection. Dutch RE, ed. *PLOS Pathogens*. 2016;12(4):e1005385. doi:https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005385
- Miura T, Sano D, Suenaga A, et al. Histo-Blood Group Antigen-Like Substances of Human Enteric Bacteria as Specific Adsorbents for Human Noroviruses. *Journal of Virology*. 2013;87(17):9441–9451. doi:https://doi.org/10.1128/JVI.01060-13

33. Wacklin P, Tuimala J, Nikkilä J, et al. Faecal Microbiota Composition in Adults Is Associated with the FUT2 Gene Determining the Secretor Status. Quince C, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94863. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094863
34. Lindesmith LC, Moe CL, LePendou J, et al. Cellular and Humoral Immunity following Snow Mountain Virus Challenge. *Journal of Virology*. 2005;79(5):2900–2909. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.79.5.2900-2909.2005
35. Hutson Anne M, Atmar Robert L, Graham David Y, Estes Mary K. Norwalk Virus Infection and Disease Is Associated with ABO Histo–Blood Group Type. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(9):1335–1337. doi:https://doi.org/10.1086/339883
36. Graham DY, Jiang X, Tanaka T, et al. Norwalk Virus Infection of Volunteers: New Insights Based on Improved Assays. *The Journal of Infectious Diseases*. 1994;170(1):34–43. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/170.1.34
37. Frenck R, Bernstein DI, Xia M, et al. Predicting Susceptibility to Norovirus GII.4 by Use of a Challenge Model Involving Humans. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(9):1386–1393. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jis514
38. Hutson AM, Airaud F, LePendou J, et al. Norwalk virus infection associates with secretor status genotyped from sera. *Journal of Medical Virology*. 2005;77(1):116–120. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.20423
39. Huang P, Farkas T, Zhong W, et al. Norovirus and Histo–Blood Group Antigens: Demonstration of a Wide Spectrum of Strain Specificities and Classification of Two Major Binding Groups among Multiple Binding Patterns. *Journal of Virology*. 2005;79(11):6714–6722. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.79.11.6714-6722.2005
40. de Graaf M, van Beek J, Koopmans MPG. Human norovirus transmission and evolution in a changing world. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(7):421–433. doi:https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.48
41. Tan M, Jin M, Xie H, et al. Outbreak studies of a GII-3 and a GII-4 norovirus revealed an association between HBGA phenotypes and viral infection. *Journal of Medical Virology*. 2008;80(7):1296–1301. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.21200
42. Trang NV, Vu HT, Le NT, et al. Association between Norovirus and Rotavirus Infection and Histo–Blood Group Antigen Types in Vietnamese Children. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(5):1366–1374. doi:https://doi.org/10.1128/jcm.02927-13
43. Jin M, He Y, Li H, et al. Two Gastroenteritis Outbreaks Caused by GII Noroviruses: Host Susceptibility and HBGA Phenotypes. *Kirk M, ed. PLoS ONE*. 2013;8(3):e58605. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058605
44. Rockx Barry HG, Vennema H, Hoebe Christian JPA, et al. Association of Histo–Blood Group Antigens and Susceptibility to Norovirus Infections. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(5):749–754. doi:https://doi.org/10.1086/427779
45. Nordgren J, Svensson L. Genetic Susceptibility to Human Norovirus Infection: An Update. *Viruses*. 2019;11(3):226. doi:https://doi.org/10.3390/v11030226
46. Carrier RL, Payne DC, Staat MA, et al. Innate Susceptibility to Norovirus Infections Influenced by FUT2 Genotype in a United States Pediatric Population. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(11):1631–1638. doi:https://doi.org/10.1093/cid/civ165
47. Lopman BA, Trivedi T, Vicuña Y, et al. Norovirus Infection and Disease in an Ecuadorian Birth Cohort: Association of Certain Norovirus Genotypes With Host FUT2 Secretor Status. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015;211(11):1813–1821. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jiu672
48. Bucardo F, Kindberg E, Paniagua M, et al. Genetic susceptibility to symptomatic norovirus infection in Nicaragua. *Journal of Medical Virology*. 2009;81(4):728–735. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.21426
49. Prystajeky N, Fiona, Auk B, et al. Personalized Genetic Testing and Norovirus Susceptibility. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2014;25(4):222–224. doi:https://doi.org/10.1155/2014/708579
50. Kindberg E, Akerlind B, Johnsen C, et al. Host Genetic Resistance to Symptomatic Norovirus (GII.4) Infections in Denmark. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007;45(8):2720–2722. doi:https://doi.org/10.1128/jcm.00162-07
51. King J, Jezabel V, Lennart H. Fucosyltransferase Gene Polymorphisms and Lewisb-Negative Status Are Frequent in Swedish Newborns, With Implications for Infectious Disease Susceptibility and Personalized Medicine. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;8(6):507–518. doi:https://doi.org/10.1093/jpids/piy085
52. Bucardo F, Reyes Y, Becker-Dreps S, et al. Pediatric norovirus GII.4 infections in Nicaragua, 1999–2015. *Infection, Genetics and Evolution*. 2017;55(1):305–312. doi:https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.10.001
53. Monedero V, Buesa J, Rodríguez-Díaz J. The Interactions between Host Glycobiology, Bacterial Microbiota, and Viruses in the Gut. *Viruses*. 2018;10(2):96. doi:https://doi.org/10.3390/v10020096
54. Chang JG, Yang TY, Liu TC, et al. Molecular analysis of secretor type alpha (1,2)-fucosyltransferase gene mutations in the Chinese and Thai populations. *Transfusion*. 1999;39(9):1013–1017. doi:https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39091013.x

Об авторах

- **Роман Олегович Быков** – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия. bykov_ro@eniivi.ru. https://orcid.org/0000-0003-3868-3225.
- **Александр Владимирович Семенов** – д. б. н., директор ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия. semenov_av@eniivi.ru. https://orcid.org/0000-0003-3223-8219.
- **Полина Константиновна Старикова** – врач-эпидемиолог лаборатории энтеральных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия. https://orcid.org/0000-0002-7664-3059.
- **Тарек Мохамедович Итани** – к. б. н., зав. лаборатории энтеральных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия. https://orcid.org/0000-0002-2113-6543.

Поступила: 19.09.2023. Принята к печати: 18.10.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Roman O. Bykov** – Postgraduate student, intern researcher at the Laboratory of Enteric Viral Infections of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. bykov_ro@eniivi.ru. https://orcid.org/0000-0003-3868-3225.
- **Alexander V. Semenov** – Dr. Sci. (Biol.), Director of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. semenov_av@eniivi.ru. https://orcid.org/0000-0003-3223-8219.
- **Polina K. Starikova** – Epidemiologist of the Laboratory of Enteric Viral Infections of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. https://orcid.org/0000-0002-7664-3059.
- **Tarek M. Itani** – Cand. Sci. (Biol.), Head. Laboratories of Enteric Viral Infections of the FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia. https://orcid.org/0000-0002-2113-6543.

Received: 19.09.2023. Accepted: 18.10.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161>

Эпидемиологический надзор за туберкулезом: от молекулярных методов к геномным исследованиям

О. Б. Огарков*, Е. Д. Савилов, С. Н. Жданова

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

Резюме

Актуальность. Глобализация эпидемического процесса требует совершенствования надзора за инфекционными болезнями, в частности за туберкулезом. Методы молекулярного и геномного анализа являются наиболее информативными подходами, способными принципиально изменить процесс управления этим заболеванием. **Цель.** Обосновать необходимый и достаточный объем молекулярных исследований для выявления большинства эпидемических генотипов возбудителя туберкулеза на территории России и стран бывшего СССР. **Выводы.** Генетические линии L2 (Beijing) и L4 (Euro-American) охватывают более 95% всех эпидемических генотипов возбудителя туберкулеза на территории России и стран бывшего СССР. Разработка экспресс-тестов, совместимых с глобальными данными по геномному полиморфизму, позволит проводить эпидемиологический анализ вспышек туберкулезной инфекции внутри страны и выявлять случаи «заноса» новых генотипов извне.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиологический надзор, молекулярные методы, геномные исследования
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Огарков О. Б., Савилов Е. Д., Жданова С. Н. Эпидемиологический надзор за туберкулезом: от молекулярных методов к геномным исследованиям. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(6):155-161. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161>

Благодарность

Авторы выражают благодарность д. б. н. И. В. Мокроусову, заведующему лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, за обсуждение статьи и критические замечания.

Epidemiological Surveillance of Tuberculosis: from Molecular Methods to Genomic Studies

OB Ogarkov**, ED Savilov, SN Zhdanova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Abstract

Relevance. The globalization of the epidemic process requires improved surveillance of infectious diseases, in particular tuberculosis. Methods of molecular and genomic analysis are the most informative approaches that can radically change the management of this disease. **Aims.** To substantiate the necessary and sufficient volume of molecular studies for the exhaustive detection of most epidemic genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and the countries of the former USSR. **Conclusions.** Genetic lines L2 (Beijing) and L4 (Euro-American) cover more than 95% of all epidemic genotypes of *M. tuberculosis* in Russia and the countries of the former USSR. The development of rapid tests compatible with global data on genomic polymorphism will make it possible to conduct an epidemiological analysis of tuberculosis outbreaks within the country and to differ from cases of transborder transmission of new genotypes outside.

Keywords: tuberculosis, epidemiological surveillance, molecular methods, genomic studies

No conflict of interest to declare.

For citation: Ogarkov OB, Savilov ED, Zhdanova SN. Epidemiological surveillance of tuberculosis: from molecular methods to genomic studies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):155-161 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161>

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Sci. (Biol.) I. V. Mokrousov, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Institute Pasteur for discussion of the article and critical comments.

* Для переписки: Огарков Олег Борисович, д. м. н., г. н. с., зав. отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. +7 (964) 225-52-58, obogarkov@sbamsr.irk.ru. ©Огарков О. Б. и др.

** For correspondence: Ogarkov Oleg B., Dr. Sci. (Med.), Chief Scientist, Head of Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. +7 (964) 225-52-58, obogarkov@sbamsr.irk.ru. ©Ogarkov OB, et al.

На сегодняшний день традиционные эпидемиологические подходы для оценки состояния здоровья, опирающиеся во многом на описательные методы, достигли пределов своей эффективности, что связано с «локальным» уровнем решения задач (населенный пункт, регион, редко страна) и за относительно небольшие отрезки времени на этих же «локальных» территориях. Современные направления эпидемиологии расширяются за счет перехода на качественно новые уровни анализа и обобщений при организации надзора за инфекционной патологией. Последствия всеобщей человеческой интеграции определяют черты новой парадигмы в эпидемиологии, которая обозначена как «глобализация и эпидемический процесс» [1]. В частности, практически ежегодно выявляются новые инфекции, чему, помимо изменения образа жизни населения, способствуют успехи лабораторной диагностики и совершенствование эпидемиологического надзора (ЭН).

Одно из таких развивающихся направлений – молекулярная эпидемиология (МЭ), важнейшей задачей которой является использование достижений молекулярной биологии для установления эпидемиологических связей при отдельных заболеваниях, вспышках и вплоть до оценки развития глобальных эпидемий, что способствует установлению групп, объектов и территорий риска по конкретному возбудителю. Внедрение в профилактическую медицину молекулярного моделирования эволюционных событий позволяет отслеживать исторические пути возникновения и распространения заболеваний инфекционной природы, а также прогнозировать движение этой группы патологии в долгосрочной перспективе. Молекулярная эпидемиология стремительно развивается и за относительно небольшой срок достигла феноменальных успехов – от использования данных об отдельных мутациях в генах до результатов полномасштабных геномных и постгеномных исследований, что нашло отражение в фундаментальном труде ведущих отечественных эпидемиологов «Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней» [2]. Более того, молекулярная эпидемиология уже представлена в качестве самостоятельного раздела в цикле лекций по общей эпидемиологии, вышедших в 2020 г. [3].

Таким образом, молекулярная эпидемиология становится неотъемлемой частью современных эпидемиологических исследований. Намечившийся в молекулярной биологии переход от молекулярных методов к геномным исследованиям, все больше затрагивает и молекулярную эпидемиологию. Накопленные результаты фундаментальных исследований и опыт их использования в ЭН за отдельными инфекциями постоянно требуют критического переосмысления и оценки перспектив, чему и посвящен представленный ниже обзор литературы.

Использование все более мощных методов молекулярной биологии для характеристики

патогенов стало стандартным компонентом ЭН за инфекционными заболеваниями в США и странах Евросоюза (ЕС). Пандемия новой коронавирусной инфекции значительно ускорила процессы трансляции молекулярных данных о геноме возбудителя в клиническую и эпидемиологическую практики. Включение молекулярного генотипирования в эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями и обеспечение готовности к эпидемиям на уровне ЕС активно обсуждается Европейским центром профилактики и контроля заболеваний (ECDC) с заинтересованными сторонами с 2007 г. [4]. К настоящему моменту ECDC разработан ряд концептуальных документов, считающих приоритетным генотипирование 12 возбудителей инфекционных заболеваний, включая туберкулез (ТБ) [4]. В рамках этой дорожной карты в 2019 г. ECDC опубликовали стратегический план по интеграции молекулярной и геномной идентификации наиболее важных патогенов [5]. К настоящему моменту в 26 европейских странах используется молекулярное генотипирование в эпидемиологическом надзоре за туберкулезом [6], при этом в 9 странах применяется полногеномное секвенирование (WGS). Внедрение комплексного молекулярного эпидемиологического наблюдения (Integrated Molecular Surveillance – IMS), по мнению ECDC, имеет первостепенное значение для улучшения контроля за ТБ [4]. IMS рассматривается как система по автоматическому включению результатов генотипирования в национальные системы эпидемиологического надзора за ТБ в странах-участницах.

Разработка методов типирования, позволяющих разделить штаммы на отдельные варианты, продемонстрировала для ЭН за туберкулезом невиданные до этого возможности. Первые попытки дифференцировать изоляты были основаны на фаговом типировании [7], однако этот подход не получил широкого распространения и был достаточно быстро заменен генетическими методами. Изначально генетическим подходом, примененным в молекулярной эпидемиологии туберкулеза, был метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (Restriction Fragment Length Polymorphism – RFLP) с гибридизацией генома микобактерий туберкулеза (МБТ) с ДНК повторяющегося мобильного элемента IS6110 [8]. Вторым методом следует считать сполитипирование, основанное на анализе полиморфизма хромосомного локуса DR (англ. Direct Repeat — прямой повтор), содержащего варьирующее число коротких прямых повторов длиной 36 п.н., разделенных уникальными последовательностями (спейсерами) длиной от 34 до 41 п.н. [9,10].

Развитие методов молекулярной эпидемиологии непосредственно связано с историей открытия генетического семейства МБТ генотипа Beijing, первоначально известного как W-штамм. В Нью-Йорке (США) с января 1989г. по апрель 1990 г.

было выявлено 18 случаев лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза (резистентного к изониазиду и стрептомицину) среди ВИЧ-инфицированных [11]. Затем вспышки ЛУ туберкулеза были зарегистрированы в других 23 штатах США. Молекулярно-генетические исследования ТБ в Юго-Восточной Азии (и в первую очередь в Китае), выявили, что преобладающий там штамм Beijing идентичен W-генотипу, выявленному в США. Все штаммы этого генотипа характеризовались схожей копийностью повтора IS6110 при RFLP-анализе и делецией «спейсеров» 1–34 при сполиготипировании [12,13]. В России этот генотип первоначально был обнаружен на северо-западе страны и назван ВО на основе данных профиля IS6110-RFLP [14].

Следующим системным шагом в развитии молекулярной эпидемиологии туберкулеза следует считать метод анализа крупных делеций в геноме возбудителя ТБ, показавший адаптированность отдельных генотипов к популяции хозяина в конкретных географических границах [15–17]. В настоящее время наиболее широко распространенным подходом к идентификации генотипов возбудителя ТБ, ставшим международным стандартом и рекомендованным ВОЗ [18], стал метод MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive units- variable number of tandem repeats – микобактериальные вкрапленные повторяющиеся единицы-переменное число tandemных повторов) генотипирования по 24 локусам [19].

Молекулярное генотипирование МБТ все чаще используется в ЭН за туберкулезом. В США и 9 европейских странах начат системный переход от методов исследования фрагментов генов возбудителя сполиготипированием и MIRU-VNTR к исчерпывающему анализу всего генома, т.е. WGS (Whole Genome Sequencing – полногеномное секвенирование) [6].

С точки зрения медицинской микробиологии и эпидемиологии, WGS сочетает в себе два решающих преимущества по сравнению с другими молекулярными методами. С одной стороны, WGS обеспечивает обнаружение максимально возможного различия между штаммами. Этот метод рассматривается как окончательный инструмент для эпидемиологического маркирования бактерий и других патогенов человека [5]. С другой стороны, WGS позволяет проанализировать полные геномные характеристики инфекционных патогенов, включая набор генов, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам (резистом), и генов, связанных с вирулентностью штаммов (вирулом). Ключевыми проблемами методологии, решаемыми на современном этапе, являются: увеличение скорости получения данных; автоматизация и упрощение анализа при интерпретации данных; снижение стоимости [20].

В последнее десятилетие во многих отраслях медицины стали применяться технологии WGS и секвенирования следующего поколения (Next

generation sequencing – NGS). Точного определения NGS не существует, но есть несколько его особенностей. Если WGS – это во всех случаях секвенирование всего генома изучаемого организма, например МБТ, то NGS может исследовать целевую группу генов, например генов резистентности, амплифицированную с помощью ПЦР из ДНК клинического материала, в частности, из мокроты. Таким примером является тест-система Deeplex MycTB производства компании GenoScreen (Франция), основанная на ПЦР-амплификации 24 ДНК-мишеней с последующим NGS анализом ампликонов (Targeted NGS Amplicon Sequencing) и автоматизированной компьютерной интерпретацией результатов.

К сожалению, страны с ограниченными ресурсами при достаточно высоком бремени ТБ, такие как Россия, очень далеки даже от частичного внедрения этих методов в рутинную работу национальных референс-центров, не говоря уже о региональных лабораториях [21]. В отличие от подхода, предполагающего тотальный WGS-анализ всех изолятов, в некоторых европейских странах рассматривается и упрощенный подход к отслеживанию распространения МБТ, в том числе и трансграничного переноса. Предлагается использование мультиплексной аллель-специфической ПЦР для одновременного анализа нескольких штамм/кластер-специфических SNP с последующим разделением в агарозном геле [22,23]. При этом новые штаммы с необычным ПЦР-профилем обязательно исследуются с помощью WGS. Этот подход позволяет отличать эпидемическое распространение новых завозных штаммов, связанных с миграцией населения, от распространения эндемичных вариантов МБТ [21,23].

Исследования молекулярной эпидемиологии туберкулеза в России не имеют системного характера и проводятся отдельными научно-исследовательскими лабораториями. За последние 20 лет собрана единая картина распространения и эволюции ТБ на территории Российской империи, Советского Союза и стран постсоветского пространства путем филогенетической реконструкции движения современных эпидемических генотипов МБТ.

Молекулярно-эпидемиологические данные о возбудителе ТБ, полученные в разных регионах России и ближнем зарубежье, свидетельствуют о гетерогенности циркулирующей популяции МБТ и ее локальных особенностях. Прослеживается устойчивая тенденция к сохранению неблагоприятной эпидемиологической ситуации по ТБ, поддерживаемая распространением штаммов МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) различных генотипов в отдельных регионах России, а также в странах СНГ и бывшего СССР [24–33].

Общая картина распределения основных генотипов МБТ по данным MIRU-VNTR и сполиготипирования в Европейской части России и прилегающих

к ней территорий Европы и Азии характеризуется доминированием штаммов генотипа Beijing, относящихся к L2 линии по глобальной классификации [34,35]. Второй большой группой, называемой Евро-Американской, являются штаммы МБТ, принадлежащие к линии L4 [34,35], включающей генотипы Ural, LAM, T, Haarlem, S и ряд других [28–29,36]. С точки зрения глобальной филогении, распространение двух генетических линий между Европейской и Азиатской частями России принципиально не отличается [28–31,37–40], хотя и сопровождается вариациями, достигающими 15% на отдельных территориях РФ [24–33].

Ключевым отличием эпидемиологического ландшафта ТБ в России и странах бывшего СССР от соседних стран является его удивительная однородность на всем протяжении территории бывшего СССР и относительная «молодость» основных эпидемических генотипов МБТ. Двадцатилетняя дискуссия и совместная работа основных научных групп, исследующих молекулярную эпидемиологию ТБ в стране [24–33], привела к ряду выводов, которые могут быть постулированы следующими тезисами. Основные эпидемические клоны генотипа Beijing (L2 линия), относящиеся к группе «современных» B0/W148 и CAR (Central Asian Russian) [31,41] получили распространение в Советском Союзе к середине XX века в связи с массовым освобождением заключенных из системы ГУЛАГ [38,39]. При этом в ряде регионов страны обнаружены «реликтовые» клоны генотипа Beijing, относящиеся к группе «древних» [42], имеющих локальное эпидемиологическое значение в силу высоких вирулентности и частоты МЛУ/ШЛУ среди них. По всей видимости, основным механизмом распространения и закрепления эпидемических субтипов генотипа Beijing на «новых» для него территориях России являются масштабные миграционные процессы, связанные с перемещением больших масс населения [38,39,41]. При отсутствии масштабных миграционных процессов распространение новых эпидемических субтипов генотипа Beijing происходит, вероятно, существенно медленнее и преимущественно среди детского населения [43]. Относительно небольшая миграция населения между странами не приводит к значимому трансграничному движению Beijing (L2) и Евро-Американских генотипов (L4) [44]. В то же время резко изменившиеся после распада Советского Союза условия жизни людей в Восточной Европе приводят к быстрому распространению отдельных клонов Евро-Американской линии, в частности, отдельных МЛУ клонов генотипа Ural [36], ранее считавшегося маловирулентным [45]. Сохранение активной циркуляции «реликтовых» генотипов («древний» Beijing (L2) [42] на территории Бурятии,

и генотип S (L4) на территории Якутии [46]) свидетельствует о том, что до массового распространения в XX веке основных эпидемических клонов генотипа Beijing (L2), спектр генотипов в России и Европе того времени был схожим и определялся преобладанием клонов Евро-Американской линии (L4).

Таким образом, имеющийся опыт ретроспективной оценки эпидемиологической значимости отдельных генотипов МБТ, циркулирующих в России, позволяет сформулировать требования к методике массового скрининга штаммов возбудителя ТБ для эпидемиологического надзора.

На уровне первичного скрининга МБТ в России и в сопредельных с ней странах постсоветского пространства необходимым и достаточным представляется ограничиться только двумя генетическими линиями, охватывающими более 95% всех генотипов, циркулирующих в стране и большинстве пограничных государств. Это линии L2 (Beijing) и L4 (Euro-American).

Масштабный анализ генотипов необходимо ориентировать на эпидемические кластеры (субтипы), в первую очередь ответственные за распространение МЛУ/ШЛУ туберкулеза.

Необходимо предусмотреть совместимость используемого метода первичного скрининга с WGS подходом для преемственности результатов и возможности проведения эпидемиологического анализа с глобальными данными в случае «заноса» новых генотипов.

Вышеизложенное свидетельствует, что всем требованиям молекулярных методов ЭН отвечает только один метод – определение однонуклеотидного полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism), называемого авторами SNP-баркодированием, позволяющего масштабировать молекулярное исследование на любую глубину, вплоть до тотального исследования генома МБТ методом WGS [34,35].

Заключение

Вполне очевидно, что развитие молекулярных методов ЭН за туберкулезной инфекцией в обозримом будущем приведет к слиянию эпидемиологических и клинических методов, как это произошло на наших глазах во время пандемии новой коронавирусной инфекции. При этом междисциплинарный характер взаимодействия эпидемиологии с другими научными дисциплинами [47] уже в ближайшее время потребует создания системы комплексного анализа молекулярных данных, в том числе WGS, позволяющей в максимально короткие сроки транслировать эти новые знания для использования их в ЭН и практической медицине.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00280).

Литература

1. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - № 4 - С. 4–10.
2. Брико Н.И., Онищенко В.И., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство» 2019. Т.1. С.46.

3. Савилов Е. Д. Общая эпидемиология: курс лекций. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство». 2020. 432 с.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness – Version 2.1, 2016–19. Stockholm: ECDC; 2016. ISBN 978-92-9193-884-1 Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/molecular-typing-EU-surveillance-epidemic-preparedness-2016-19-roadmap.pdf>. 3 April. 2023
5. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations. 2019–2021. Stockholm: ECDC; 2019. ISBN 978-92-9498-310-7. doi: 10.2900/805317
6. Andrés M, van der Werf M.J., Ködmön C., et al. Survey study group. Molecular and genomic typing for tuberculosis surveillance: A survey study in 26 European countries. *PLoS One*. 2019;14(3):e0210080. doi: 10.1371/journal.pone.0210080.
7. Rado T.A., Bates J.H., Engel H.W., et al. World Health Organization studies on bacteriophage typing of mycobacteria. Subdivision of the species *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111(4):459–68. doi: 10.1164/arrd.1975.111.4.459.
8. Cave M.D., Eisenach K.D., McDermott P.F., et al. IS6110: conservation of sequence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex and its utilization in DNA fingerprinting. *Mol. Cell Probes*. 1991;5(1):73–80. doi: 10.1016/0890-8508(91)90040-q.
9. Groenen P.M., Bunschoten A.E., van Soelingen D., van Embden J.D. Nature of DNA polymorphism in the direct repeat cluster of *Mycobacterium tuberculosis*; application for strain differentiation by a novel typing method. *Mol. Microbiol*. 1993.10(5):1057–65. doi: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb00976.x.
10. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol*. 1997. 35(4):907–14. doi: 10.1128/jcm.35.4.907-914.1997.
11. Edlin B.R., Tokars J.L., Grieco M.H., et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med*. 1992. 4:326(23):1514–21. doi: 10.1056/NEJM199206043262302.
12. Kurepina N.E., Sreevatsan S., Plikaytis B.B., et al. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis*: non-random integration in the *dnaA-dnaN* region. *Tuber. Lung. Dis*. 1998. 79(1):31–42. doi: 10.1054/tuld.1998.0003
13. Bifani P.J., Mathema B., Kurepina N.E., Kreiswirth B.N. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol*. 2002. 10(1):45–52. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02277-6.
14. Наревская О. В., Мокроусов И. В., Оттен Т. Ф., Вишневецкий Б. И. Генетическое маркирование полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России. // Туберкулез и болезни легких. 1999. - № 1. - С. 39–41
15. Hirsh A.E., Tsolaki A.G., DeRiemer K., et al. Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004. 6;101(14):4871–6. doi: 10.1073/pnas.0305627101.
16. Tsolaki A.G., Hirsh A.E., DeRiemer K., et al. Functional and evolutionary genomics of *Mycobacterium tuberculosis*: insights from genomic deletions in 100 strains *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004 6;101(14):4865–70. doi: 10.1073/pnas.0305634101.
17. Gagneux S., DeRiemer K., Van T., et al. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006. 21;103(8):2869–73. doi: 10.1073/pnas.0511240103.
18. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance in Europe 2009*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. ISBN 978-92-9193-237-5 ISSN 1635-270X DOI 10.2900/37573
19. Supply P., Allix C., Lesjean S., et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol*. 2006. 44(12):4498–510. doi: 10.1128/JCM.01392-06
20. Struelens M. J., Brisse S. From molecular to genomic epidemiology: transforming surveillance and control of infectious diseases. *Euro Surveill*. 2013. 18(4):pii=20386. doi: 10.2807/ese.18.04.20386-en
21. Mokrousov I. Current topics of molecular mycobacteriology. *Infect. Genet. Evol*. 2019.73:132–138. doi: 10.1016/j.meegid.2019.04.027.
22. Mokrousov I., Otten T., Vyazovaya A., et al. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2003. 22(6):342–8. doi: 10.1007/s10096-003-0944-0.
23. García De Viedma, D., Pérez-Lago, L. The evolution of genotyping strategies to detect, analyze, and control transmission of tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2018. 6(5), 6–5. doi:10.1128/microbiolspec.MTBP-0002-2016
24. Дымов А. А., Ляшенко А. А., Потейко П. И. и др. Генетическое разнообразие штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Харьковской области Украины // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 19–23.
25. Умпелева Т. В., Кравченко М. А., Еремеева Н. И. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории уральского региона России // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 21–28.
26. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. *Genome Res*. 2012. №22(4). P. 735–45. doi: 10.1101/gr.128678.111.
27. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet*. 2014. № 46. P. 279–286. doi: 10.1038/ng.2878
28. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*. 2012. № 7(7). e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
29. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., et al. Russian «successful» clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012. Vol.50, №11. P. 3757–3759. doi: 10.1128/JCM.02001-12.
30. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*. 2012. №7. e41318. doi:10.1371/journal.pone.0041318.
31. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2013. № 26. P. 342–360.
32. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015. № 95, Suppl 1:167–176.
33. Zhdanova S, Heysell SK, Ogarkov O, et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis*. 2013. 19(10):1649–52. doi: 10.3201/eid1910.121108.
34. Coll F, McNerney R, Guerra-Assunção JA, et al. A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Nat Commun*. 2014.5:4812. doi: 10.1038/ncomms5812.
35. Napier G, Campino S, Merid Y, et al. Robust barcoding and identification of *Mycobacterium tuberculosis* lineages for epidemiological and clinical studies. *Genome Med*. 2020. 12(1):114. doi: 10.1186/s13073-020-00817-3.
36. Sinkov V, Ogarkov O, Mokrousov I, et al. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*. 2018. 19(1):762. doi: 10.1186/s12864-018-5162-3
37. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Степаненко Л. А. и др. Применение делеционного анализа по RD105 для выявления геномина Пекин *Mycobacterium tuberculosis*. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 2 (78). – С. 194–197.
38. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Реконструкция эпидемической истории «Пекинского» геномина *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполготипирования. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 3. – С. 25–29.
39. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза в России: молекулярные и исторические доказательства в пользу сценария распространения пекинского геномина *M. tuberculosis* в XX в // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 57–62.
40. Огарков О. Б., Медведева Т. В., Зозю Т. и др. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000–2005 гг. // Молекулярная медицина. – 2007. – № 2. – С. 33–38.
41. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., et al. Simple Assay for Detection of the Central Asia Outbreak Clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype. *J. Clin. Microbiol*. 2019. 25;57(7):e00215–19. doi: 10.1128/JCM.00215-19.
42. Vinogradova T, Dogonadze M, Zabolotnykh N, et al. Extremely lethal and hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain cluster emerging in Far East, Russia. *Emerg Microbes Infect*. 2021.10(1):1691–1701. doi: 10.1080/22221751.2021.1967704.
43. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Винокурова М. К. и др. Моделирование эпидемического распространения геномина Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 40–47. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47
44. Zhdanova S, Mokrousov I, Orlova E, et al. Transborder molecular analysis of drug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia, Russia. *Transbound. Emerg. Dis*. 2022. 69(5):e1800–e1814. doi: 10.1111/tbed.14515
45. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol*. 2012. 12(4):619–29. doi: 10.1016/j.meegid.2011.09.026.
46. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Алексеева Г. И. и др. Генетическое разнообразие изолятов микобактерий туберкулеза из республики Саха (Якутия), Россия. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2016. – Т. 34, № 2. – С. 43–48.
47. Савилов Е. Д., Брико Н. И., Круликовский А. И. Становление междисциплинарного взаимодействия эпидемиологии и патологической физиологии в период постнеклассического развития науки // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – № 3. – С. 230–237. doi: 10.15690/vramn2011

References

1. Briko N.I., Pokrovskiy V.I. Globalizatsiya i epidemicheskiy protsess // *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2010. 4: 4–10 (In Russ.).
2. Briko N.I., Onishchenko V.I., Pokrovskiy V.I. *Rukovodstvo po epidemiologii infektsionnykh bolezney*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2019 V.1. P.46 (In Russ.).

3. Savilov E.D. *Obshchaya epidemiologiya: kurs lektsiy*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2020:432 (In Russ.).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness – Version 2.1, 2016-19. Stockholm: ECDC; 2016. ISBN 978-92-9193-884-1. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/molecular-typing-EU-surveillance-epidemic-preparedness-2016-19-roadmap.pdf>. 3 April. 2023
5. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations 2019–2021. Stockholm: ECDC; 2019. ISBN 978-92-9498-310-7. doi:10.2900/805317
6. Andrés M, van der Werf M.J., Ködmön C., et al. Survey study group. Molecular and genomic typing for tuberculosis surveillance: A survey study in 26 European countries. *PLoS One*. 2019. 13;14(3):e0210080. doi: 10.1371/journal.pone.0210080.
7. Rado T.A., Bates J.H., Engel H.W., et al. World Health Organization studies on bacteriophage typing of mycobacteria. Subdivision of the species *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1975. 111(4):459–68. doi: 10.1164/arrd.1975.111.4.459.
8. Cave M.D., Eisenach K.D., McDermott P.F., et al. IS6110: conservation of sequence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex and its utilization in DNA fingerprinting. *Mol. Cell Probes*. 1991. 5(1):73–80. doi: 10.1016/0890-8508(91)90040-q.
9. Groenen P.M., Bunschoten A.E., van Soolingen D., van Embden J.D. Nature of DNA polymorphism in the direct repeat cluster of *Mycobacterium tuberculosis*; application for strain differentiation by a novel typing method. *Mol. Microbiol*. 1993. 10(5):1057–65. doi: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb00976.x.
10. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol*. 1997;35(4):907–14. doi: 10.1128/jcm.35.4.907-914.1997.
11. Edlin B.R., Tokars J.I., Grieco M.H., et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med*. 1992. 4;326(23):1514–21. doi: 10.1056/NEJM199206043262302.
12. Kurepina N.E., Sreevatsan S., Plikaytis B.B., et al. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis*: non-random integration in the dnaA-dnaN region. *Tuber. Lung. Dis*. 1998. 79(1):31–42. doi: 10.1054/tuld.1998.0003
13. Bifani P.J., Mathema B., Kurepina N.E., Kreiswirth B.N. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol*. 2002. 10(1):45–52. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02277-6.
14. Narvskaia O.V., Mokrousov I.V., Otten T.F., Vishnevskii B.I. Genetic marking of polyresistant mycobacterium tuberculosis strains isolated in the north-west of Russia. *Probl. Tuberk*. 1999;3(3):39–41 (In Russ.).
15. Hirsh A.E., Tsolaki A.G., DeRiemer K., et al. Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004;101(14):4871–6. doi: 10.1073/pnas.0305627101.
16. Tsolaki A.G., Hirsh A.E., DeRiemer K., et al. Functional and evolutionary genomics of *Mycobacterium tuberculosis*: insights from genomic deletions in 100 strains *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004;101(14):4865–70. doi: 10.1073/pnas.0305634101.
17. Gagneux S., DeRiemer K., Van T., et al. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006;103(8):2869–73. doi: 10.1073/pnas.0511240103.
18. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance in Europe 2009*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. ISBN 978-92-9193-237-5 ISSN 1635-270X DOI 10.2900/37573
19. Supply P., Allix C., Lesjean S., et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol*. 2006;44(12):4498–510. doi: 10.1128/JCM.01392-06
20. Struelens M. J., Brisse S. From molecular to genomic epidemiology: transforming surveillance and control of infectious diseases. *Euro Surveill*. 2013;18(4):pii=20386. doi: 10.2807/ese.18.04.20386-en
21. Mokrousov I. Current topics of molecular mycobacteriology. *Infect. Genet. Evol*. 2019;73:132–138. doi: 10.1016/j.meegid.2019.04.027.
22. Mokrousov I., Otten T., Vyazovaya A., et al. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2003;22(6):342–8. doi: 10.1007/s10096-003-0944-0.
23. García De Viedma, D., Pérez-Lago, L. The evolution of genotyping strategies to detect, analyze, and control transmission of tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2018;6(5):6–5. doi:10.1128/microbiolspec.MTBP-0002-2016
24. Dymova M.A., Filipenko M.L., Lyashenko A.A., et al. genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Kharkiv Oblast, Ukraine *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2011. T. 26. № 1. С. 21–26 (In Russ.). DOI: 10.3103/S0891416811010022
25. Umpeleva T.V., Kravchenko M.A., Ereemeeva N.I., et al. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the Ural region, Russia. *Infectia i imunitet*. 2013;3(1):21–28 (In Russ.).
26. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. *Genome Res*. 2012;22(4):735–45. doi: 10.1101/gr.128678.111.
27. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet*. 2014;46:279–286. doi: 10.1038/ng.2878
28. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*. 2012;7(7):e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
29. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., et al. Russian «successful» clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(11):3757–3759. doi: 10.1128/JCM.02001-12.
30. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*. 2012;7:e41318. doi:10.1371/journal.pone.0041318.
31. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2013;(26):342–360.
32. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(1):S167–176.
33. Zhdanova S., Heysell S.K., Ogarkov O., et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis*. 2013;19(10):1649–52. doi: 10.3201/eid1910.121108.
34. Coll F, Mc Nerney R, Guerra-Assunção JA, et al. A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Nat Commun*. 2014;5:4812. doi: 10.1038/ncomms5812.
35. Napier G, Campino S, Merid Y, et al. Robust barcoding and identification of *Mycobacterium tuberculosis* lineages for epidemiological and clinical studies. *Genome Med*. 2020;12(1):114. doi: 10.1186/s13073-020-00817-3.
36. Sinkov V, Ogarkov O, Mokrousov I, et al. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*. 2018;19(1):762. doi: 10.1186/s12864-018-5162-3
37. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Stepanenko L.A., et al. The deletion analysis of RD105 is a useful tool in the evaluation of Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bulletin of the BSC SB RAS*. 2011;2(78):194–197 (In Russ.).
38. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Reconstruction of the epidemic history of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and former soviet countries using spoligotyping *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2011;26(3):120–125 (In Russ.).
39. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. 2012. Epidemiology of tuberculosis in Russia: molecular and historical evidence in support of dissemination of the *M. tuberculosis* Beijing genotype in the 20th century. *Probl. Tuberk. Bolez. Legk*. 2012(3):57–62 (In Russ.).
40. Ogarkov O., Medvedeva T., Zozio T., et al. Molecular typing of the tuberculosis strains in Irkutsk region (East Siberia) in 2000–2005. 2007. *Molecular Medicine* 2(2):33–38 (In Russ.).
41. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., et al. Simple Assay for Detection of the Central Asia Outbreak Clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype. *J. Clin. Microbiol*. 2019;25;57(7):e00215–19. doi: 10.1128/JCM.00215-19.
42. Vinogradova T, Dogonadze M, Zabolotnykh N, et al. Extremely lethal and hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain cluster emerging in Far East, Russia. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):1691–1701. doi: 10.1080/22221751.2021.1967704.
43. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Vinokurova M.K., Alekseeva G.I., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Simulation of epidemic transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sakha Republic (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(7):40–47 (In Russ.).DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47
44. Zhdanova S, Mokrousov I, Orlova E, et al. Transborder molecular analysis of drug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia, Russia. *Transbound. Emerg. Dis*. 2022;69(5):e1800–e1814. doi: 10.1111/tbed.14515
45. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol*. 2012;12(4):619–29. doi: 10.1016/j.meegid.2011.09.026.
46. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Sinkov V.V., et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the republic of Sakha (Yakutia), Russia *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;31(2):51–57 (In Russ.).
47. Savilov E.D., Briko N.I., Krutikovskiy A.I. Formation of Cross-Disciplinary Interaction of Epidemiology and Pathological Physiology during Post-Nonclassical Development of Science. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2022;77(3):230–237 (In Russ.). doi: 10.15690/vramn2011

Об авторах

- **Олег Борисович Огарков** – д. м. н., главный научный сотрудник, зав. отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск. +7 (964) 225-52-58, obogarkov@sbamsr.irk.ru. ORCID 0000-0002-3168-1983
- **Евгений Дмитриевич Савилов** – д. м. н., главный научный сотрудник, профессор, отдел эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск. +7 (914) 875-99-19, savilov47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9217-6876.
- **Светлана Николаевна Жданова** – д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск. +7 (914) 876-44-15, svetnii@mail.ru. ORCID 0000-0001-7160-9700.

Поступила: 27.06.2023. Принята к печати: 14.07.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Oleg B. Ogarkov** – Dr. Sci. (Med.), Chief Scientist, Head of Department of Epidemiology and Microbiology Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia. +7 (964) 225-52-58, obogarkov@sbamsr.irk.ru. ORCID 0000-0002-3168-1983.
- **Eugeny D. Savilov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Epidemiology and Microbiology Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia. +7 (914) 875-99-19, savilov47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9217-6876.
- **Svetlana N. Zhdanova** – Dr. Sci. (Med.), Leader Scientist Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia. +7 (914) 876-44-15, svetnii@mail.ru. ORCID 0000-0001-7160-9700.

Received: 27.06.2023. Accepted: 14.07.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Гемофильный менингит – современные аспекты эпидемиологии и профилактики: описательный обзор

М. И. Грицай*, И. С. Королева, М. А. Королева

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

Резюме

Актуальность. *H. influenzae* является во всем мире частой причиной бактериального менингита у детей. Накоплены значительные данные мирового использования конъюгированных вакцин против гемофильной инфекции типа b в течение последних трех десятилетий. В РФ ведется постоянный мониторинг гемофильного менингита, однако данные по заболеваемости гемофильной инфекцией весьма ограничены. **Цель.** Рассмотреть глобальные изменения эпидемиологии инвазивных форм *H. influenzae* в мире и в РФ. **Выводы.** Использование конъюгированных вакцин позволило добиться устойчивого снижения инвазивных случаев Hib-инфекции в мире. Однако произошло значительное увеличение числа инвазивных инфекций, вызванных нетипизируемыми *H. influenzae* и не b серотипами. В РФ уровень заболеваемости менингитом, вызванным *H. influenzae*, не имеет тенденции к росту или снижению, основная доля заболевших приходится на детей до 5 лет.

Ключевые слова: гемофильная инфекция, хиб, эпидемиология, менингит, гнойный бактериальный менингит, вакцинация
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Грицай М. И., Королева И. С., Королева М. А. Гемофильный менингит – современные аспекты эпидемиологии и профилактики: описательный обзор. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):162-174. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-162-174>

Hemophilus meningitis – Current Aspects of Epidemiology and Prevention: a Descriptive Review

MI Gritsay**, IS Koroleva, MA Koroleva

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. *H. influenzae* is a common cause of bacterial meningitis in children worldwide. Significant data have been accumulated worldwide on the use of *H. influenzae* type b conjugate vaccines over the past three decades. In the Russian Federation, constant monitoring of hemophilic meningitis is carried out, but data on the incidence of hemophilic infection are limited. **Target.** To consider global changes in the epidemiology of invasive forms of *H. influenzae* in the world and in the Russian Federation. **Conclusions.** The use of conjugate vaccines has resulted in a steady decline in invasive Hib infections. However, there has been a significant increase in invasive infections with non-typeable *H. influenzae* and non-b serotypes. In the Russian Federation, the incidence of meningitis caused by *H. influenzae* does not tend to increase or decrease; the majority of cases occur in children under 5 years of age.

Keywords: hemophilus influenzae infection, hib, epidemiology, meningitis, purulent bacterial meningitis, vaccination
No conflict of interest to declare.

For citation: Gritsay MI, Koroleva IS, Koroleva MA. Hemophilus meningitis - current aspects of epidemiology and prevention: a descriptive review. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(6):162-174 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-162-174>

Введение

Haemophilus influenzae (Hi) обычно колонизирует верхние дыхательные пути человека и может

вызывать широкий спектр заболеваний, начиная от локализованных гнойно-септических инфекций и заканчивая тяжелыми инвазивными

* Для переписки: Грицай Мария Игоревна, к. м. н., научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7 (495) 672-11-28, maria-griz@mail.ru. @Грицай М. И. и др.

** For correspondence: Gritsay Maria I., Cand. Sci. (Med.), researcher, laboratory of the Epidemiology of Meningococcal Infection and Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-11-28, maria-griz@mail.ru. ©Gritsay MI, et al.

заболеваниями, такими как менингит, сепсис, пневмония и эпиглоттит. Основная доля заболевших приходится на детей до 5 лет, но заболеванию подвержены дети старшего возраста и взрослые лица с ослабленным иммунитетом. По оценкам ВОЗ, *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) вызывает около 3 млн случаев серьезных заболеваний и 386 000 детских смертей ежегодно [1]. Систематический обзор и мета-анализ 183 статей, опубликованных с 1980 г. по 2008 г., определили риск наличия долгосрочных инвалидизирующих последствий у выживших после Hib-менингита на уровне 9,5% [2].

Гемофильная палочка является ауксотрофом, растет только в питательных средах с добавлением фактора роста X (гемин) и фактора роста V (никотинамидадениндинуклеотид – NAD). Различают инкапсулированные штаммы Hi (6 серотипов – a, b, c, d, e, f) и неинкапсулированные штаммы, которые обозначаются как нетипируемые (nontypeable *H. influenzae* – NTHi). На долю инкапсулированных штаммов Hib исторически приходилось основное число случаев гнойных менингитов среди детей младшего возраста.

Фактором патогенности бактерии Hib является капсульный полисахарид-полирибозил-рибитол-фосфат (PRP), который обеспечивает подавление комплемент-зависимой бактериолитической активности крови и фагоцитарной функции лейкоцитов. Капсульный полисахарид является основным антигеном, к которому вырабатываются антитела при заболевании Hib-инфекцией или здоровом носительстве Hib-бактерий [3]. Разработка вакцин для защиты от Hib-инфекции началась в конце 1970-х годов и завершилась лицензированием 4 конъюгированных Hib-вакцин с использованием различных белков-носителей для PRP: дифтерийного анатоксина (Hib-DT), белкового комплекса наружной мембраны *Neisseria meningitidis* (Hib-OMP), столбнячного анатоксина (Hib-TT) и нетоксичного мутанта анатоксина *Corynebacterium diphtheriae* (Hib-CRM197). Вакцины различаются по размеру, активации и функциональности сахара PRP, а также по способу конъюгации и получения. В клинических испытаниях было показано, что все 4 вакцины эффективны против инвазивной Hib-инфекции, при этом эффективность вакцины варьирует от 87 до 100% для Hib-DT, от 90 до 100% для Hib-CRM, от 93 до 95% для Hib-OMP и 93–100% для Hib-TT после введения не менее 2 доз [4,5]. Комбинированные Hib-вакцины были разработаны после моновалентных вакцин, причем большинство из них содержало компоненты коклюшного ацеллюлярного (pertussis acellular – DTaP) или коклюшного цельноклеточного (pertussis whole-cell – DTwP) антигена. Введение DTaP/Hib и/или комбинаций, содержащих компоненты инактивированного полиовируса (components inactivated poliovirus – IPV), не влияет на иммуногенность и функциональность антител, индуцируемых

каждым компонентом вакцины, а защитные уровни антител против дифтерии, столбняка и Hib индуцируются после вакцинации. Кроме того, в нескольких странах была показана высокая эффективность комбинированной вакцины DTaP/Hib [6,7]. Первые Hib-содержащие комбинированные вакцины были лицензированы в начале 1990-х гг. как комбинированные вакцины АКДС DTwP и в середине 1990-х гг. – как вакцины АаКДС (DTaP). В 1998 г. к этим комбинациям была добавлена IPV, а в 2000-х гг. появились шестивалентные вакцины, также содержащие антигены гепатита В. В настоящее время в разных странах мира используется несколько комбинированных Hib-вакцин (табл. 1). В Российской Федерации, по данным на 2020 г., использовали 4 вакцины (табл. 2) [8].

Заболееваемость Hib в мире

С момента применения конъюгированной вакцины в конце 1980 г. – начале 1990 г. заболееваемость Hib-инфекцией значительно сократилась [9].

В довакцинальную эпоху ежегодная заболееваемость Hib-инфекцией достигала 40–50 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет даже в странах с высоким и средним уровнем дохода [10]. Наиболее частыми клиническими проявлениями Hib-инфекции были менингит (52%), пневмония (12%), эпиглоттит (10%) и септицемия (8%), при этом показатели летальности варьировали от 3% (эпиглоттит) и 28% (менингит) [10]. Заболееваемость только Hib-менингитом составила 57,9, 67,1 и 31,9 на 100 тыс. детей в возрасте 1–5 месяцев, 6–11 месяцев и 12–23 месяцев соответственно и достигла 42,4% от всех случаев бактериального менингита известной этиологии, возникающих у детей до 5 лет. Расчетные коэффициенты летальности варьировались в зависимости от региона от 4,1% (Европейский регион ВОЗ) до 27,6% (Африканский регион) [11]. Ввиду высокого бремени болезни большинство стран с высоким уровнем дохода уже внедрили вакцинацию против Hib до того, как ВОЗ выпустила глобальные рекомендации по вакцинации против Hib в 2006 г. [1]. При поддержке ВОЗ и Глобального альянса по вакцинам и иммунизации – ГАВИ (GAVI – Global Alliance for Vaccines and Immunization) несколько стран с низким уровнем дохода также внедрили вакцинацию против Hib, из которых Гамбия первой ввела Hib-вакцину в Национальную программу вакцинации – НПВ (NIP – National immunization program) в 1997 г. [12]. По состоянию на 2021 г. только КНР не включила вакцину Hib в НПВ. Вакцина Hib в Китае является добровольной, и недавний мета-анализ показывает, что охват остается низким, особенно в центральных и западных регионах Китая [13].

Быстрое влияние на бремя инвазивной Hib-инфекции наблюдалось в начале 1990-х гг. после введения плановой иммунизации детей раннего возраста в нескольких странах [10], и более десяти лет спустя заболееваемость остается низкой

Таблица 1. Лицензированные моновалентные и комбинированные Hib-вакцины, используемые в мире
Table 1. Licensed monovalent and combined Hib vaccines used in the world

	Торговое название (производитель) Trade name (manufacturer)	Размер полисахарида The size of the polysaccharide	Связь Connection	Носитель Hib протеина Hib Protein Carrier
Моновалентные вакцины Monovalent vaccines				
Hib-DT	PrpHiBiT (Merck Sharp&Dohme)	Средний Medium	Шестиуглеродная 6-carbon	Дифтерийный анатоксин DT
Hib-OMP	PedvaxHiB (Merck Sharp&Dohme)	Средний Medium	Тиоэфирная Thioether	Белковый комплекс наружной мембраны <i>N. meningitidis</i> OMP
Hib-TT	ActHiB and OmniHiB (Pasteur Merieux Vaccins)	Большой Large	Шестиуглеродная 6-carbon	Столбнячный анатоксин TT
Hib-CRM	HibTITER (Lederle-Praxis)	Маленький Small	-	нетоксичный мутант токсина <i>Corynebacterium</i> <i>diphtheriae</i> CRM
Комбинированные вакцины Combined vaccines				
	Торговое название (производитель) Trade name (manufacturer)	Другие компоненты Other components		Конъюгат Hib компонента Hib conjugate
DTaP-HB-IPV/Hib	Infanrix hexa (GSK)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, гепатит В, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus		Столбнячный анатоксин TT
DTaP2-HB-IPV-Hib	Hexacima/Hexyon/Hexaxim (Sanofi Pasteur)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, гепатит В, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus		Столбнячный анатоксин TT
DTPa5-HB-IPV-Hib	Vaxelis (MCM Vaccine Co.)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, гепатит В, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus		Белковый комплекс наружной мембраны <i>Neisseria meningitidis</i> OMP
DTaP-IPV/Hib	Infanrix-IPV/Hib (GSK)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus		Столбнячный анатоксин TT
DTaP/IPV-Hib	Pertacel (Sanofi Pasteur)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus		Столбнячный анатоксин TT
MenC-Hib	Menitorix (GSK)	N. meningitidis C		Столбнячный анатоксин TT
MenCY-Hib	MenHibrix (GSK)	N. meningitidis C, Y		Столбнячный анатоксин TT

Примечание: DT – дифтерийный анатоксин, OMP – белковый комплекс наружной мембраны *Neisseria meningitidis*, TT – столбнячный анатоксин, CRM – нетоксичный мутант анатоксина *Corynebacterium diphtheriae*, HB – гепатит В, IPV – инактивированный полиовирус.
 Note: DT – diphtheria toxoid, OMP – *Neisseria meningitidis* outer membrane protein complex, TT – tetanus toxoid, CRM – *Corynebacterium diphtheriae* toxin, HB – hepatitis B, IPV – inactivated poliovirus vaccine.

в странах с высоким охватом вакцинацией [14]. Значительное влияние вакцинации отмечалось, например, в Новой Зеландии, где в 1993 г. в течение

2 лет после введения вакцинации наблюдалось снижение числа госпитализаций по поводу Hib-инфекции среди детей младше 15 лет на 84%

Таблица 2. Лицензированные моновалентные и комбинированные Hib-вакцины, зарегистрированные в РФ
Table 2. Licensed monovalent and combined Hib vaccines registered in the Russian Federation

Торговое название Trade name	Производитель Manufacturer	Тип вакцины Type of vaccine	Другие компоненты Other components
Акт-ХИБ Act-HIB	Sanofi Pasteur (Франция) Sanofi Pasteur (France)	Моновалентная Monovalent	Носитель Hib протеина: столбнячный анатоксин Hib Protein Carrier: TT
Хиберикс Hiberix	GSK (Бельгия) GSK (Belgium)	Моновалентная Monovalent	Носитель Hib протеина: столбнячный анатоксин Hib Protein Carrier: TT
Пентаксим Pentaxim	Sanofi Pasteur (Франция) Sanofi Pasteur (France)	Комбинированная Combined	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus
ИнфанриксГекса InfanrixHexa	GSK (Бельгия, РФ) GSK (Belgium)	Комбинированная Combined	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, гепатит В, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus

(с 13,53 до 2,19 на 100 тыс. населения), и частота госпитализаций продолжает снижаться [15].

В Италии вакцинация против Hib была введена в 1999 г., и охват вакцинацией постоянно увеличивался с 83,4% в 2002 г. до 95% в 2011 г. [16]. В недавнем итальянском исследовании оценивалось влияние вакцинации против Hib-инфекции через 15 лет после ее введения, с 2001 г. по 2013 г. Хотя были отмечены годовые колебания, частота госпитализаций по поводу инвазивной Hib-инфекции снизилась у детей 1–4 лет (с 2,3 до 0,2 на 100 тыс. детей 1–4 лет), а также у младенцев (с 5,4 до 1,6 на 100 тыс. детей до 1 года) [16].

В США заболеваемость Hib-инфекцией составляла 0,03 случая на 100 тыс. населения в 2009–2015 гг., но оценки варьировались в зависимости от возрастной группы и достигали 0,3 на 100 тыс. детей до 1 года [17]. Наблюдался рост инфекций, вызванных не-b *H. influenzae* (3% и 13% в год, для NTHi и *H. influenzae* типа a [Hia] соответственно), в то время как число ежегодных случаев Hib оставалось относительно постоянным в 2009–2015 гг. Более того, коэффициент летальности был значительно ниже при Hib (3,9%), чем при серотипах не-b (10,8%) или NTHi (16,1%). В 2017 г. заболеваемость Hib составила 0,02 случая на 100 тыс. населения, что ниже целевого показателя на 2020 г. (0,27 на 100 тыс. населения), в то время как уровень заболеваемости среди детей в возрасте до 5 лет составил 0,19 на 100 тыс. контингента [18].

В Европейском союзе (ЕС) и Европейской экономической зоне (ЕЭЗ) с 1999 г. по 2017 г. наблюдалось постоянное снижение числа случаев Hib. Как и в США, это сопровождалось увеличением

числа инвазивных инфекций NTHi (с 0,27 в 1999 г. до 0,56 на 100 тыс. населения в 2015 г.) и в меньшей степени – отличных от серотипа b, особенно среди младенцев и взрослых старше 65 лет [19,20]. В 2017 г. сообщалось, что заболеваемость *H. influenzae* составляла 0,8 на 100 тыс. населения, но только 8% летальных исходов были связаны с Hib [19]. Снижение заболеваемости соответствовало увеличению охвата вакцинацией против Hib [20], к 2010 г. все государства-члены ЕС/ЕЭЗ внедряли вакцинацию против Hib в свои НПВ.

В Австралии эпиднадзор за Hib проводится с 1994 г., через год после включения вакцины в НПВ. Резкое снижение числа случаев Hib (с > 50 до < 10 случаев в год) наблюдалось к 1996 г., после чего заболеваемость оставалась низкой: с 2008 г. по 2011 г. среднегодовая заболеваемость составляла 0,09 на 100 тыс. населения [21].

В Гамбии инвазивная Hib-инфекция практически исчезла к 2002 г., через 5 лет после введения Hib-конъюгированной вакцины [22]. Однако в течение 2007–2010 гг. заболеваемость Hib-менингитом и всеми инвазивными Hib-заболеваниями повысилась до 5 на 100 тыс. детей до 5 лет, но характеризовалась низкой частотой назофарингеального носительства (0,9%), пик заболеваемости Hib-менингитом наблюдался в 2012–2013 гг., после чего в последующие 4 года произошло снижение [22]. Другие африканские страны также сообщили о значительном сокращении заболеваемости Hib. В Кении было зарегистрировано снижение с 62,6 на 100 тыс. населения в довакцинную эпоху (2000–2001 гг.) до 4,5 на 100 тыс. населения (в 2004–2014 гг.) на фоне

очень низкого уровня носоглоточного носительства (0,2%) после введения плановой иммунизации [23].

Hib-вакцины в Японии использовались на добровольном начеле с 2008 г., в 2013 г. вакцинация введена в НПВ. В 2013–2017 гг. по сравнению с 2008–2012 гг. наблюдалось снижение числа случаев *H. influenzae* на 93% среди детей в возрасте до 5 лет, а с 2014 г. по 2017 г. случаев Hib не было зарегистрировано [24]. Даже при отсутствии финансируемой государством массовой вакцинации Сингапур сообщил о почти полном исчезновении инвазивной гемофильной инфекции в 2010 г., при этом заболеваемость инвазивной гемофильной инфекцией снизилась на 95% с 1994–2003 по 2004–2010 гг., когда национальный охват вакцинацией вырос с 22% до более чем 90% [25].

Тем не менее в регионах, где вакцинация против Hib не проводится или охват вакцинацией остается низким, бремя болезни по-прежнему остается высоким, особенно среди детей в возрасте до 5 лет. Хотя считается, что смертность, связанная с Hib, снизилась на 90% с 2000 по 2015 г., глобальный уровень заболеваемости инвазивной Hib-инфекцией в 2015 г. оценивался в 148 случаев на 100 тыс. детей. Регионами с самым высоким бременем инвазивной Hib-инфекции были Западная часть Тихого океана, Юго-Восточная Азия и Африка (табл. 3) [26]. Большинство смертей от Hib было сгруппировано в четырех странах: Индии, Нигерии, Китае и Южном Судане, в этих странах был низкий охват трехдозовой вакцинацией против Hib ($\leq 55\%$) из-за недавнего внедрения вакцины или ее отсутствия в НПВ по состоянию на 2015 г. [26].

Небольшой рост заболеваемости инвазивными формами Hi-инфекции стал очевидным с 2012 г., особенно в ЕС/ЕЭЗ и США, и в основном связан с некапсулированными штаммами NTHi и не-b штаммами, этот рост наблюдался среди лиц старше 65 лет [19,20,27]. Так, частота регистрации в ЕС/ЕЭЗ всех случаев *H. influenzae* (все виды Hib, серотипы не-b и NTHi) постепенно увеличивались с 0,27 на 100 тыс. населения в 1999 г. до 0,56 на 100 тыс. населения в 2014 г. Это увеличение было в основном обусловлено ростом количества случаев, вызванных штаммами NTHi, и менее выраженным ростом числа случаев, связанных с серотипами, отличными от типа b среди

всех возрастных групп (рис. 1) [20]. В том же году в США заболеваемость, вызванная NTHi, оценивалась в 1,51 на 100 тыс. населения, достигая 14,81 на 100 тыс. населения старше 85 лет, в то время как заболеваемость Hib составила 0,02 на 100 тыс. населения [18].

Кроме того, в последние десятилетия наблюдался рост числа инфекций, вызванных Hia, в общинах коренных народов в северных регионах Канады и на Аляске [28], а также рост числа инвазивных заболеваний, вызванных *H. influenzae* серотипов e и f, в Европе [9].

Рост числа NTHi и Hi других серотипов

Поскольку конъюгированные вакцины оказывают эффект на носоглоточное носительство, существует потенциал для изменения микробной экологии в иммунизированных популяциях. К примеру, внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин привело к увеличению распространенности невакцинных серотипов как при бессимптомной колонизации, так и при инвазивном заболевании [29,30]. Замещение экологической ниши отражает межвидовую и межштаммовую конкуренцию. Бактериальный антагонизм является хорошо известным механизмом конкуренции за одну и ту же экологическую нишу, о чем свидетельствует способность штаммов Hib продуцировать бактерицидный фактор гемоцин, убивающий другие типы Hi, включая Hia [31]. Регулярная иммунизация младенцев конъюгированными вакцинами против Hib значительно снизила долю Hib в этиологической структуре инвазивных форм; однако произошло заметное замещение преобладающего инвазивного серотипа Hib на некапсулированный штамм NTHi. Локализованные инфекции, где важна роль Hi, такие как средний отит у детей и острые обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых, почти исключительно связаны с изолятами NTHi (рис. 2) [32].

Широкое распространение вакцинации против Hib привело к снижению доли носителей Hib как у вакцинированных, так и у невакцинированных детей [33]. В эпоху вакцинации после Hib среди носоглоточных изолятов здоровых детей преобладают NTHi, уровень носительства колеблется от 10% до более 60% в зависимости от возраста детей [33,34].

Таблица 3. Регионы с самой высокой заболеваемостью инвазивной Hib-инфекцией
Table 3. Regions with the highest incidence of invasive Hib infection.

Регион Region	Показатель заболеваемости на 100 тыс. детей Incidence per 100,000 children
Западная часть Тихого океана Western Pacific Ocean	317
Юго-Восточная Азия Southeast Asia	238
Африка Africa	75

Рисунок 1. Изменение серотипового состава штаммов *H_i*, выделенных в странах ЕС [20]

Figure 1. Changes in the serotypic composition of fish strains isolated in EU countries [20]

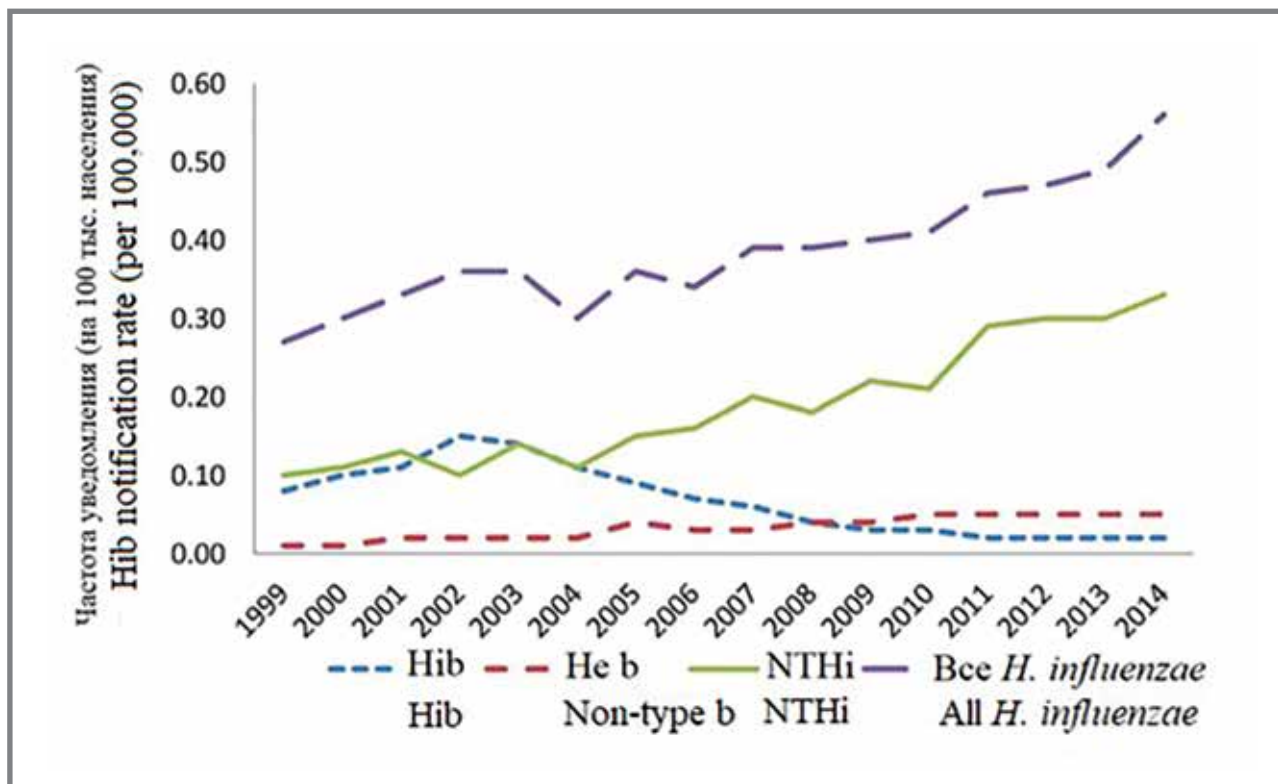
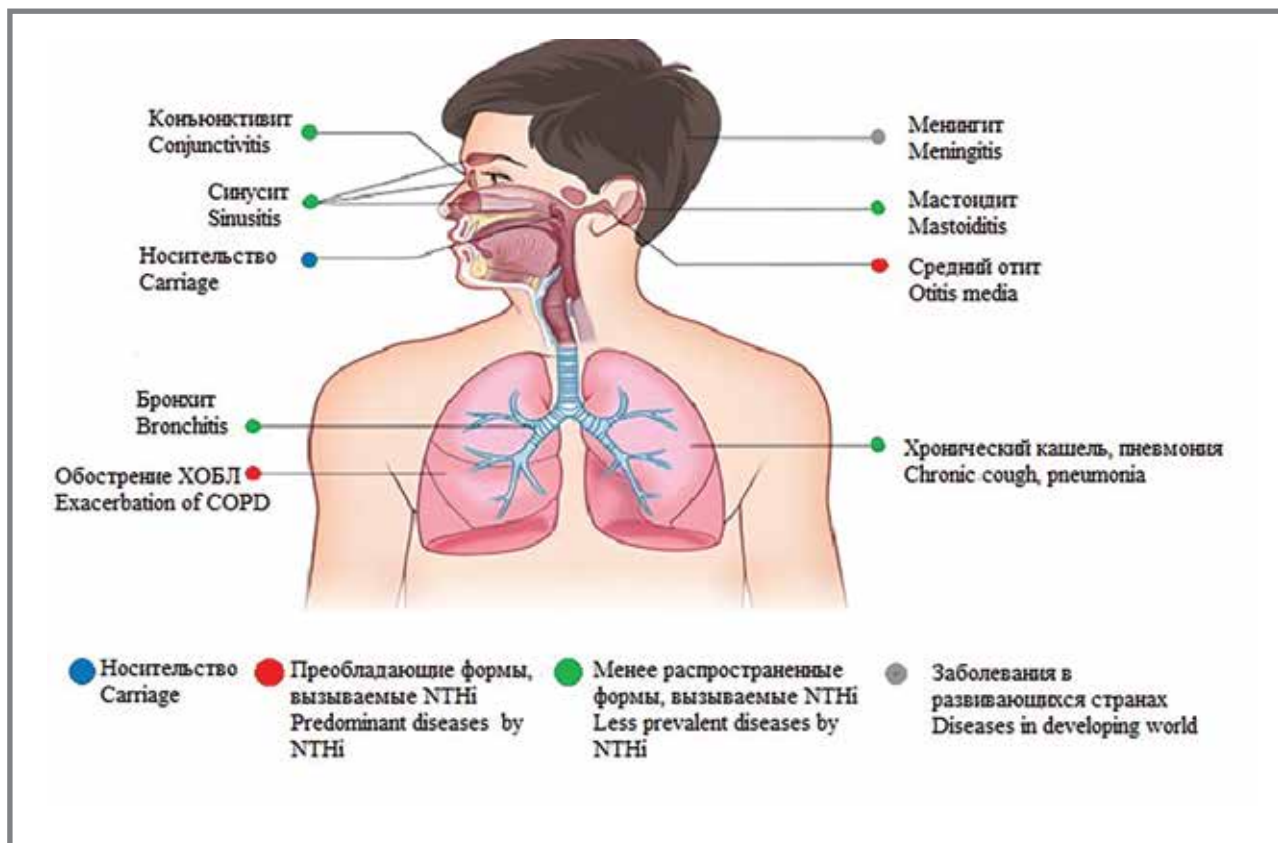


Рисунок 2. Клинические проявления заболеваний, вызванных NTHi [32]

Figure 2. Clinical manifestations of diseases caused by NTHi [32]



Заболеваемость инвазивными формами гемифильной инфекции существенно изменилась

в результате широко распространенной иммунизации детей конъюгированными вакцинами Hib.

До внедрения вакцин Hib штаммы NTHi были незначительной причиной инвазивных заболеваний в основном среди взрослых. В настоящее время доминирующий серотип в странах с высоким охватом вакцинации против Hib-инфекции, вызывающий инвазивные формы гемофильной инфекции, был изменен с Hib на некапсульный штамм NTHi [34]. Инвазивная болезнь NTHi встречается во всех возрастных группах и составляет 77% всех зарегистрированных инвазивных случаев, вызванных Hi в Европе [36]. По клиническим формам на NTHi приходится большинство случаев септицемии (81,1%), менингита (61,7%) и пневмонии (82,2%). Примечательно, что болезнь, вызванная NTHi, имеет самый высокий уровень летальности (12%) по сравнению с капсульными типами [36]. В большинстве исследований не было зарегистрировано четких доказательств замены серотипа, хотя некоторые исследования это подтвердили [36,37]. В ежегодном эпидемиологическом отчете Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) за 2014 г. отмечен рост выявления инвазивных изолятов NTHi, однако данных пока недостаточно, чтобы сделать выводы о смене доминирующего серотипа Hi [36,38,39].

Эффективная вакцина против NTHi в настоящее время недоступна. У штаммов NTHi отсутствует полисахаридная капсула, патогенез заболевания связан с несколькими факторами вирулентности, такими как липоолигосахарид (LOS), адгезины, другие поверхностные структуры, протеаза IgA и, возможно, образование биопленки при хронических и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей [40,41].

Причины роста числа инвазивных не-Hib Hi-инфекций до конца не ясны, но предполагается, что определенную роль в этом играют улучшенная диагностика и более высокая заболеваемость среди пациентов с сопутствующими заболеваниями. *Haemophilus influenzae* type f (Hif), к примеру, связан с тяжелыми случаями некротизирующего фасциита, которые встречаются эпизодически [42]. Более того, в некоторых коренных популяциях, принадлежащих к таким географическим областям, как Онтарио и Аляска, Hia является основным этиологическим агентом тяжелого Hia-заболевания (до 50%) [43]. В этой связи была начата разработка конъюгированной вакцины на основе полисахарида против Hia для купирования распространения инфекции в этих сообществах [44]. Только в течение последних двух десятилетий в литературе начали накапливаться сообщения о Hia, как о причине серьезного заболевания. Самая высокая заболеваемость инвазивной Hia была зарегистрирована в географических районах, населенных коренными народами Северной Америки, таких как Северная Канада и Аляска [45]. В последнее время все больше и больше случаев Hia-инфекции наблюдается в других частях США, в основном среди детей раннего возраста. Появление Hia как причины

инвазивного заболевания в эпоху повсеместной иммунизации против Hib, по-видимому, могло быть результатом элиминации Hib из его естественной экологической ниши [46].

Однако риски, связанные с заменой штамма, намного ниже рисков, связанных с отказом от плановой вакцинации против Hib. Это еще раз подчеркивает важность постоянного эпиднадзора за гемофильной инфекцией, чтобы сформулировать оперативные стратегии профилактики. В этом отношении разработка новых вакцин против штаммов *H. influenzae*, отличных от b, должна быть приоритетной задачей, особенно с учетом того, что соответствующие коэффициенты летальности могут быть выше, чем для Hib-инфекции [47].

Антибиотикорезистентность штаммов Hi

Лечение тяжелых, длительных и рецидивирующих Hi-инфекций зависит от выбора эффективных антибиотиков. Пенициллины или цефалоспорины часто являются антибиотиками первой линии для эмпирического лечения [48]. Вызывает озабоченность, что рост резистентности к бета-лактамам, кроме того, ВОЗ включила Hi в число 12 приоритетных патогенов, требующих углубленного изучения и против которых необходима разработка новых антибиотиков [49]. Снижение чувствительности или резистентности к бета-лактамам у Hi происходит, главным образом, за счет двух хорошо охарактеризованных механизмов: (1) переносимые бета-лактамазы, чаще всего blaTEM-1, вызывающие устойчивость к пенициллинам, или (2) аминокислотные замены в транспептидазном домене пенициллин-связывающего белка 3 (PBP3), кодируемого геном *ftsI*, которые могут влиять на чувствительность ко всем бета-лактамам. Выделение изолятов с опосредованной PBP3 резистентностью (далее обозначаемые как «rPBP3») увеличивается во всем мире.

Учитывая тенденцию к увеличению устойчивости к антибиотикам, возможности лечения *H. influenzae* становятся все более ограниченными. *H. influenzae* делит свою нишу со *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* в носоглотке, тремя из четырех основных патогенов (наряду с *Pseudomonas aeruginosa*), вызывающих ХОБЛ, и тремя ведущими патогенами, вызывающими острый наружный отит [50]. Подобно успеху вакцины Hib, основные болезнетворные серовары *S. pneumoniae* успешно контролировались несколькими вакцинами, но в последнее время наблюдается увеличение количества сероваров, на которые не действуют имеющиеся вакцины, а также рост резистентности к антибактериальным препаратам, включая пенициллин и макролиды [51].

Штаммы NTHi не включены в основные программы эпиднадзора за резистентностью к антибактериальным препаратам. Вероятно, это связано с тем, что большинство случаев NTHi легко

поддается лечению, однако наблюдается тревожный рост резистентности к бета-лактамам и другим классам антибактериальных препаратов. Популяция NTHi гетерогенна по структуре и изменчива, возможен обмен детерминантами устойчивости как внутри вида, так и между родственными видами [52].

Имеются данные о чувствительности назофарингеальных штаммов Hi, выделенных у здоровых детей, посещающих дошкольные образовательные коллективы Москвы, г. Смоленска и г. Ярцево. [53]. Уровень носительства составил 44%. Резистентность гемофильной палочки, включая штаммы с промежуточным уровнем устойчивости, составила: к ампициллину – 2,1%, к амоксициллину/клавуланату – 0,6%, к цефаклору – 0,6%, к ко-тримоксазолу – 20,9%. Ввиду высокой частоты устойчивости гемофильной палочки к ко-тримоксазолу использование его в амбулаторной практике для лечения инфекций дыхательных путей необходимо ограничить.

Доказана роль Hib и пневмококковой конъюгированной вакцин в сокращении использования антибиотиков и сокращении антибиотикорезистентности [48]. С начала 1970-х годов наблюдался устойчивый рост резистентности Hib к бета-лактамам антибиотикам с помощью экспрессии бета-лактамаз и/или, в меньшей степени, модифицированных RVPs. Одно исследование глобального наблюдения показало, что 16,6% всех штаммов Hib во всем мире синтезировали бета-лактамазу с большими вариациями между странами [54]. Эта картина резко изменилась после внедрения конъюгированной вакцины Hib. Случаи заболевания резко сократились после введения рутинного использования конъюгированных вакцин Hib, что также привело к значительному снижению штаммов, продуцирующих бета-лактамазу [35].

На базе российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) была изучена чувствительность 103 инвазивных штаммов гемофильной палочки к 3 антибактериальным препаратам диффузным методом E-тестов. Штаммы были выделены в 2004–2019 гг. Устойчивые к ампициллину штаммы составили 10% (10 штаммов, из которых 8 выделены из ликвора, 2 – из крови). Все они продуцировали фермент бета-лактамазу и могут быть охарактеризованы как BLPAR (штаммы, резистентные к ампициллину и продуцирующие бета-лактамазу). Все устойчивые к ампициллину штаммы относились к серотипу b (серотип одного штамма не устанавливали), биотипам II (7 штаммов) и VII (3 штамма). К хлорамфениколу из общего количества исследованных штаммов устойчивыми оказались 7 штаммов (7%). Все штаммы были чувствительны к цефтриаксону, с МПК < 0,016–0,002. После 2013 г. отмечено снижение числа резистентных штаммов *H. influenzae* и повышение МПК ампициллина

и хлорамфеникола, вероятно, на фоне введения вакцинации в группах риска в 2011 г.

Заболеемость Hi в РФ

Сложность эпидемиологического надзора за гемофильной инфекцией имеет несколько причин: неадекватность методик, применяемых в микробиологических лабораториях, недостаточный контроль качества; отсутствие простых, быстрых и доступных методик этиологической расшифровки; высокая частота применения антибиотиков еще до забора проб для бактериологической диагностики [55]. С 20.12.2021 г. в Национальный календарь профилактических прививок включена вакцинация против Hib [56]. С 2011 г. введена вакцинация против Hib детям в группах риска: с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающими иммуносупрессивную терапию; рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; с ВИЧ-инфекцией; детям, находящимся в домах ребенка.

Данные по распространенности заболеваний, вызванных Hi, в РФ ограничены. В исследовании, опубликованном в 2005 г., приводятся данные заболеваемости гемофильной инфекцией с октября 1999 г. по сентябрь 2000 г., было зарегистрировано 246 случаев бактериальных менингитов, из которых только 16% было вызвано Hib. Заболеваемость Hib за этот же период составила 5,7 на 100 тыс. детей до 5 лет [57], в других публикациях – 16,9 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [58,59].

На основании информационно-аналитических обзоров РЦБМ за 2010–2021 гг., информационно-аналитического письма №02/12355-2022-27 от 10.06.2022 г. «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации», а также данных исследования «Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации» [60], гемофильная палочка является одним из основных возбудителей бактериальных менингитов. В структуре заболеваемости в Российской Федерации *H. influenzae* занимает третье место после менингококка и пневмококка. С 2010 г. по 2021 г. в РФ было зарегистрировано 1383 случая бактериального менингита, вызванного Hi. Заболеваемость колебалась от 0,07 до 0,1 на 100 тыс. населения, значительно снизившись в 2020 г. (до 0,03 на 100 тыс. населения).

По-видимому, это снижение связано с введением карантинных мероприятий и разрывом механизма передачи гемофильной инфекции. Аналогичные данные приведены в статье Brueggemann A.V., et al. (2021), где было показано, что в начале 2020 г. заболеваемость инвазивными заболеваниями, вызванная *S. pneumoniae*,

H. influenzae и *N. meningitidis*, резко снизилась в ряде стран по сравнению с 2018 г. и 2019 г. Снижение соответствовало началу пандемии COVID-19 [61]. В РФ в 2021 г. (после пандемии) заболеваемость менингитом, вызванным Hi, выросла в группе детей до 5 лет с 0,04 до 0,06 на 100 тыс. контингента. Заболеваемость в группе детей до 5 лет была выше общероссийской, достигая 0,15 на 100 тыс. детей до 5 лет в 2011 г.. В 2020 г. произошло снижение заболеваемости в этой возрастной группе – 0,04 на 100 тыс. детей до 5 лет (рис. 3) [60].

Менингиты, вызванные Hi, по большей части регистрировались у детей до 5 лет (84,3% по данным РЦБМ) и заняли второе место по частоте выявляемости, уступив лишь менингококковой инфекции (рис. 4) [60].

В возрастной группе 0–5 лет чаще болели дети до года и первого года жизни, из них 69% детей относились к неорганизованным, т.е. не посещающим детские дошкольные учреждения, 31% – к организованным.

Наибольшее количество случаев регистрировалось в мае–июне и сентябре–октябре, 80% – среди городских жителей; 57% заболевших были мужского пола и 43% – женского.

В группе детей до года была самая высокая летальность – 11,7%. Показатель летальности в группе старше 65 лет является недостоверным в связи с малым количеством наблюдений (рис. 5) [60].

Показатель летальности колебался в значениях 2,3% в 2010 г. до 12,5% в 2020 г., увеличившись до 15% в 2021 г. Средний показатель летальности за двенадцатилетний период составил 8,7%.

Изучение серотиповой характеристики 93 российских инвазивных штаммов Hi продемонстрировало принадлежность их подавляющего большинства к серотипу b (89 из 93 – 96%).

Заключение

В этиологической структуре бактериальных менингитов, зарегистрированных в РФ среди детей до 5 лет, Hi-менингит занимает второе место после менингококковой инфекции. Заболеваемость Hi-менингитом в РФ за период 2010–2021 гг. не имеет тенденции к росту или снижению.

Внедрение массовой вакцинации против Hib во всем мире является одним из самых успешных примеров борьбы с Hib-инфекцией, но еще не достигнута конечная цель – ликвидация инвазивной Hib-инфекции. Ввиду того, что вакцинация против Hib проводится более чем в 90% стран мира, усилия по ликвидации Hib-инфекции должны быть сосредоточены на повышении охвата вакцинацией с особым акцентом на уменьшение недоверия к вакцинации. Непрерывное наблюдение за заболеваемостью и носительством Hib имеет первостепенное значение для прогнозирования и своевременного предотвращения повторного возникновения болезни в будущем. После успеха в борьбе с заболеваниями,

Рисунок 3. Показатели заболеваемости бактериальным менингитом, вызванным Hi, в РФ (2010–2021 гг.) [60]
Figure 3. Incidence rates of Hi-induced bacterial meningitis in the Russian Federation (2010–2021) [60]

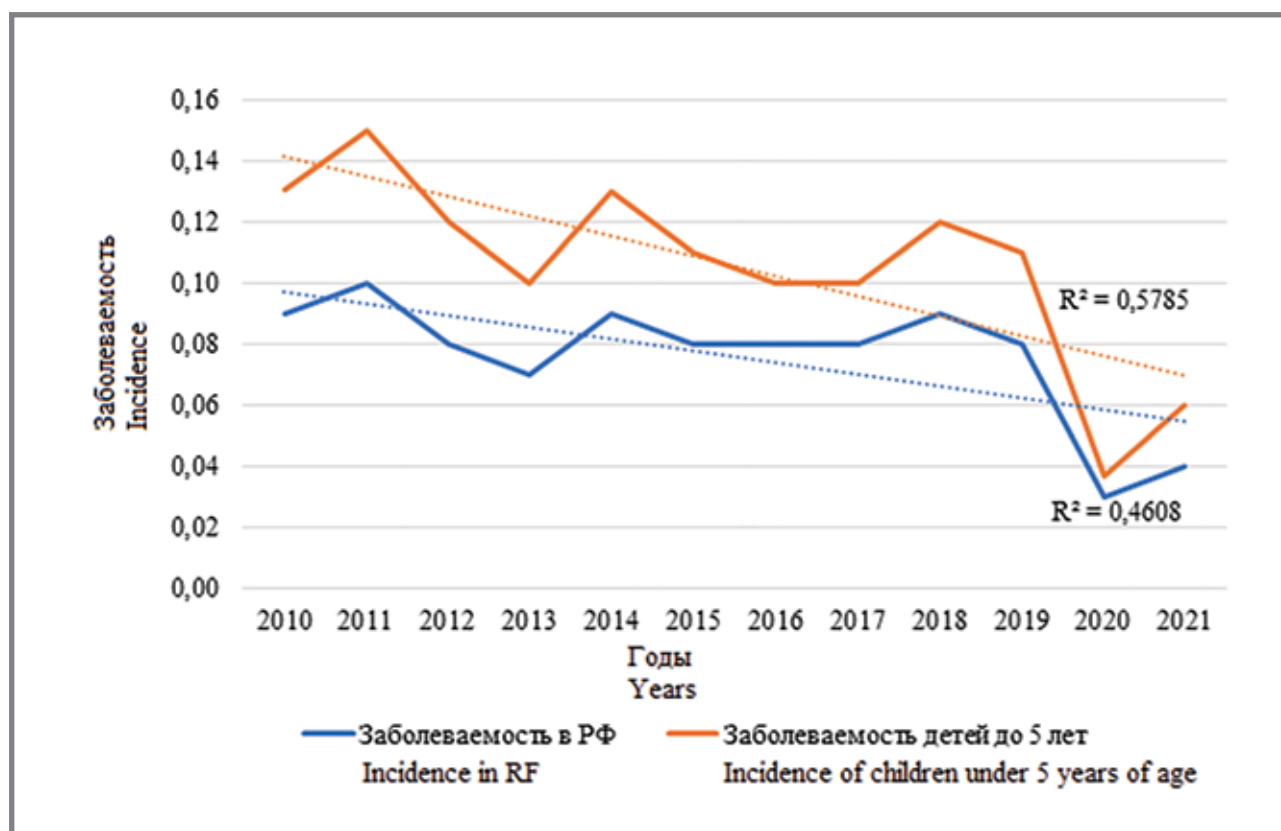


Рисунок 4. Этиологическая доля возбудителей гнойных бактериальных менингитов среди детей до 5 лет в РФ (2010–2021 гг.) [60]

Figure 4. Etiological proportion of pathogens of purulent bacterial meningitis among children under 5 years of age in the Russian Federation (2010–2021) [60]

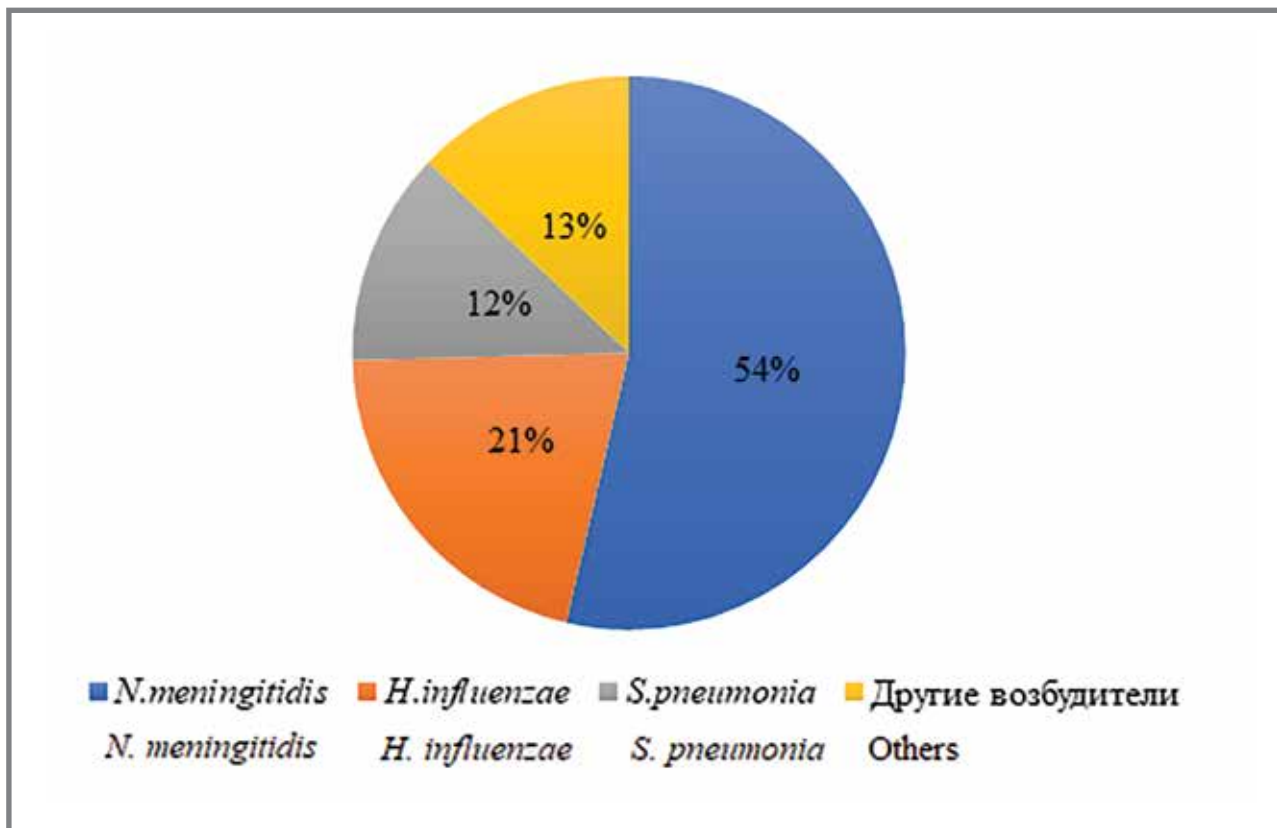
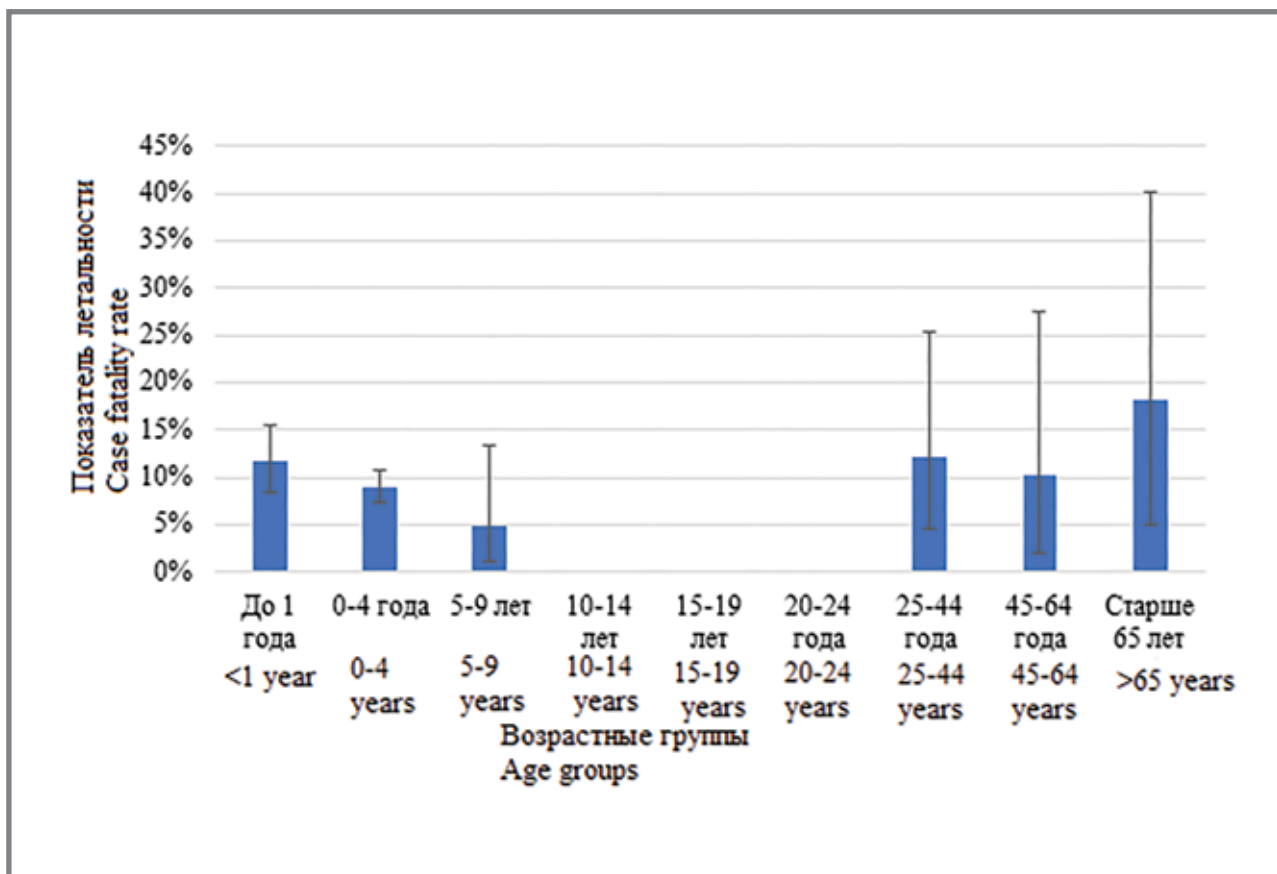


Рисунок 5. Показатель летальности от бактериального менингита, вызванного Hi (2010–2021 гг.) [60]

Figure 5. Mortality rate from bacterial meningitis caused by Hi (2010–2021) [60]



вызванными Hib, будущие усилия также должны быть сосредоточены на профилактике всех типов заболеваний, вызываемых Hi. На сегодняшний день не существует лицензированных вакцин против NTHi или Nia, которые стали более актуальными в условиях снижения заболеваемости Hib.

Перспективным представляется продолжение мониторинга инвазивной Hi-инфекции

на территории Российской Федерации в условиях начатой программы вакцинации детского населения против гемофильной инфекции в рамках Национального календаря прививок, а также организация мониторинга серотиповой характеристики Hi с использованием молекулярно-генетических методов исследования.

Литература

1. WHO. WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines // *Wkly Epidemiol Rec*. 2006. Vol. 81. P. 445–52.
2. Edmond K, Clark A, Korczak V.S., et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. 2010. Vol. 10, N5. P. 317–28.
3. Nanduri S, Sutherland A., Gordon L., et al. Haemophilus influenzae type b vaccines, in Plotkin's Vaccines. 7th edition. Elsevier: Philadelphia, US.
4. Heath P.T. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: A review of efficacy data // *Pediatr Infect Dis J*. 1998. Vol. 17, N9 Suppl. P. 117–122
5. Mulholland E.K., Adegbola R.A., Gambian T. Haemophilus influenzae type b vaccine trial: what does it tell us about the burden of Haemophilus influenzae type b disease? // *Pediatr Infect Dis J*. 1998. Vol. 17, N9 Suppl. P. 123–125.
6. Eskola J, Ward J, Dagan R., et al. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus pertussis containing acellular pertussis // *Lancet*. 1999. Vol. 354, N9195. P. 2063–2068.
7. Kalies H., Verstraeten T., Grote V., et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H. influenzae type b combination vaccines in Germany // *Pediatr Infect Dis J*. 2004. Vol. 23, N10. P. 944–950.
8. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b: Клинические рекомендации. Педиатрия. 2020. Том 1. С. 15–21.
9. Whittaker R., Economopoulou A., Dias J.G., et al. Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 2007–2014 // *Emerging infectious diseases*. 2017. Vol. 23, N3. P. 396–404.
10. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates // *Clin Microbiol Rev*. 2000. Vol. 13, N2. P. 302–317.
11. World Health Organization. Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. 2002. Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67572/WHO_V-B_02.18_eng.pdf. Ссылка активна на 03.08.2023.
12. Progress introducing Haemophilus influenzae type b vaccine in low-income countries, 2004–2008 // *Wkly Epidemiol Rec*. 2008. Vol. 83, N7. P. 61–67.
13. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub. Доступно на: www.view-hub.org. Ссылка активна на 03.08.2023.
14. Nanduri S.A., Sutherland A.R., Gordon L.K., et al. Haemophilus influenzae type b vaccines. In: Plotkin's Vaccines. Elsevier; 2018. p. 301–318. e310.
15. Walls T., Cho V., Martin N., et al., Vaccine impact on long-term trends in invasive bacterial disease in New Zealand children // *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37, N10. P. 1041–1047.
16. Martinelli D., Azzari C., Bonanni P., et al. Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination on hospitalization for invasive disease in children fifteen years after its introduction in Italy // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N46. P. 6297–6301.
17. Soeters H.M., Blain A., Pondo T., et al., Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenzae disease-United States, 2009–2015 // *Clin Infect Dis*. 2018. Vol. 67, N6. P. 881–889.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report. Emerging Infections Program Network. In: Haemophilus influenza. 2017. Доступно по: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/hib17.html>. Ссылка активна на 03.08.2023.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC. Annual epidemiological report for 2017. In: Haemophilus influenzae. Stockholm: ECDC; 2019. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2017.pdf>. Ссылка активна на 03.08.2023.
20. Wang S., Tafalla M., Hanssens L., et al. A review of Haemophilus influenzae disease in Europe from 2000–2014: challenges, successes and the contribution of hexavalent combination vaccines // *Expert Rev Vaccines*. 2017. Vol. 16, N11. P. 1095–1105.
21. Dey A, Knox S, Wang H, et al. Summary of national surveillance data on vaccine preventable diseases in Australia, 2008–201 // *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016. Vol. 40(Suppl). P. S1–70
22. Zaman S.M., Howie S.R., Ochoye M., et al. Impact of routine vaccination against Haemophilus influenzae type b in The Gambia: 20 years after its introduction // *J Glob Health*. 2020. Vol. 10, N1. P. 010416.
23. Hammit L.L., Crane R.J., Karani A., et al. Effect of Haemophilus influenzae type b vaccination without a booster dose on invasive H influenzae type b disease, nasopharyngeal carriage, and population immunity in Kilifi, Kenya: a 15-year regional surveillance study // *Lancet Glob Health*. 2016. Vol. 4, N3. P. e185–194.
24. Suga S., Ishiwada N., Sasaki Y., et al., A nationwide population-based surveillance of invasive Haemophilus influenzae diseases in children after the introduction of the Haemophilus influenzae type b vaccine in Japan // *Vaccine*. 2018. Vol. 36, N38. P. 5678–5684.
25. Thoon K.C., Tee N.W., Chew L., et al. Near disappearance of childhood invasive Haemophilus influenzae type b disease in Singapore // *Vaccine*. 2014. Vol. 32, N44. P. 5862–5865.
26. Slack M., Esposito S., Haas H., et al. Haemophilus influenzae type b disease in the era of conjugate vaccines: critical factors for successful eradication // *Expert Review of Vaccines*. 2020. Vol. 19, N10. P. 903–917.
27. Blain A., MacNeil J., Wang X., et al. Invasive Haemophilus influenzae disease in adults ≥65 years, United States, 2011 // *Open Forum Infect Dis*. 2014. Vol. 1, N2. P. ofu044.
28. Cox A.D., Barreto L., Ulanova M., et al. Developing a vaccine for Haemophilus influenzae serotype a: proceedings of a workshop // *Can Commun Dis Rep*. 2017. Vol. 43, N5. P. 89–95.
29. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from Haemophilus influenzae and prospects for Streptococcus pneumoniae // *Emerg Infect Dis*. 1999. Vol. 5. P. 336–45.
30. Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination // *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1962–73.
31. Venezia R.A., Robertson R.G. Bactericidal substance produced by Haemophilus influenzae b // *Can J Microbiol*. 1975. Vol. 21. P. 1587–94.
32. Bakletz L.O., Novotny L.A. Nontypeable Haemophilus influenzae (NTHi) // *Trends in Microbiology*. 2018. Vol. 26, N8. P. 727–728.
33. Mohle-Boetani J.C., Ajello G., Breneman E., et al. Carriage of Haemophilus influenzae type b in children after widespread vaccination with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines // *Pediatr Infect Dis J*. 1993. Vol. 12. P. 589–93.
34. Puig C., Martí S., Fleites A., et al. Oropharyngeal colonization by nontypeable Haemophilus influenzae among healthy children attending day care centers // *Microb Drug Resist*. 2014. Vol. 20. P. 450–5.
35. Adam H.J., Richardson S.E., Jamieson F.B., et al. Changing epidemiology of invasive Haemophilus influenzae in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination // *Vaccine*. 2010. Vol. 28. P. 4073–8.
36. European Centre for Disease Prevention and Control Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012 Stockholm: ECDC; 2015. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>. Ссылка активна на 03.08.2023.
37. MacNeil J.R., Cohn A.C., Farley M., et al. Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenzae disease-United States, 1989–2008 // *Clin Infect Dis*. 2011. Vol. 53. P. 1230–6.
38. Berndsen M.R., Erlendsdóttir H., Gottfredsson M. Evolving epidemiology of invasive Haemophilus infections in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study // *Clin Microbiol Infect*. 2012. Vol. 18. P. 918–23;
39. Cerquetti M., Giuffrè M. Why we need a vaccine for non-typeable Haemophilus influenzae // *Hum Vaccin Immunother*. 2016. Vol. 12, N9. P. 2357–61.

40. Rao V.K., Krasan G.P., Hendrixson D.R., et al. Molecular determinants of the pathogenesis of disease due to non-typable *Haemophilus influenzae* // *FEMS Microbiol Rev*. 1999. Vol 23. P. 99–129.
41. Erwin A.L., Smith A.L. Nontypeable *Haemophilus influenzae*: understanding virulence and commensal behavior // *Trends Microbiol*. 2007. Vol. 15. P. 355–62.
42. Resman F., Svensjo T., Unal C., et al. Necrotizing myositis and septic shock caused by *Haemophilus influenzae* type f in a previously healthy man diagnosed with an IgG3 and a mannose-binding lectin deficiency // *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011. Vol. 43, N11–12. P. 972–976.
43. Plumb I.D., Lacey K.D., Singleton R. et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Infection in Children: Clinical Description of an Emerging Pathogen-Alaska, 2002–2014 // *The Pediatric infectious disease journal*. 2018. Vol. 37, N4. P. 298–303.
44. Cox A.D., Williams D., Cairns C. et al. Investigating the candidacy of a capsular polysaccharide-based glycoconjugate as a vaccine to combat *Haemophilus influenzae* type a disease: A solution for an unmet public health need // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N45. P. 6129–6136
45. Bruce M.G., Zulz T., DeByle C., et al. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983–2011 // *Emerg Infect Dis*. 2013. Vol. 19, N6. P. 932–7.57.
46. Takala A.K., Eskola J., Leinonen M., et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine // *J Infect Dis*. 1991. Vol. 164. P. 982–6.
47. Ladhani S., Ramsay M.E., Chandra M., et al. No evidence for *Haemophilus influenzae* serotype replacement in Europe after introduction of the Hib conjugate vaccine // *Lancet Infect Dis*. 2008. Vol. 8, N5. P. 275–276.
48. Tristram, S., Jacobs, M. R., Appelbaum, P. C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* // *Clin. Microbiol. Rev*. 2007. Vol. 20. P. 368–389.
49. WHO. (2017). Who Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics are Urgently Needed Доступно на: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Ссылка активна на 03.08.2023
50. Cerquetti M., Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae* // *Hum Vaccin Immunother*. 2016. Vol. 12. P. 2357–2361.
51. Devine V.T., Cleary D.W., Jefferies J.M.C., et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era // *Vaccine*. 2017. Vol 35. P. 1293–1298.
52. Takala E. The return of Pfeiffer's bacillus: rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* // *Microb Genom*. 2018. Vol. 4, N9. P. e000214.
53. Страчунский Л. С., Кречикова О. И., Решедько Г. К. Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов, Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2002. Т. 4, №1. С.33–41.
54. Hoban D., Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections // *J Antimicrob Chemother*. 2002. Vol. 50. P. 49–59.
55. Фролова Е. Я., Филатов В. Н. Эпидемиологический мониторинг и профилактика гемофильной инфекции типа b в Российской Федерации. Журнал инфектологии. Том 4, № 2. 2012. С.43–53.
56. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Доступно на: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331>. Ссылка активна на 03.08.2023.
57. Platonov A.E., Griffiths U.K., Voevko M.V., et al. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Moscow, Russian Federation // *Vaccine*. 2006. Vol. 24, N13. P. 2367–2376.
58. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. Вопросы современной педиатрии. 2017. Том 16, №3. С.41–245.
59. Гришкина Л. Ю., Львова И. И., Трефилов И. Н. Особенности гнойной менингита, вызванного *Haemophilus influenzae* типа b, у детей // *Пермский медицинский журнал*. 2018. №5. С.32–35.
60. Королева М. А., Грицай М. И., Королева И. С. и др. Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: эпидемиология и вакцинопрофилактика. Здоровье населения и среда обитания – ЗНСО. 2022. Том 30, №12. С.73–80.
61. Brueggemann A.B., Jansen van Rensburg M.J., Shaw D., et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data // *Lancet Digit Health*. 2021. Vol. 3, N6. P.e360–e370.

References

1. World Health Organization. WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 445–52.
2. Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317–28. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70048-7
3. Nanduri S, Sutherland A, Gordon L, et al. *Haemophilus influenzae* type b vaccines, in Plotkin's Vaccines. 7th edition. Elsevier: Philadelphia, US.
4. Heath PT. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: A review of efficacy data. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):117–122. doi:10.1097/00006454-199809001-00005
5. Mulholland EK, Adegbola RA, Gambian T. *Haemophilus influenzae* type b vaccine trial: what does it tell us about the burden of *Haemophilus influenzae* type b disease? *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):123–125. doi:10.1097/00006454-199809001-00006
6. Eskola J, Ward J, Dagan R, et al. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus pertussis containing acellular pertussis. *Lancet*. 1999;354(9195):2063–2068. doi:10.1016/S0140-6736(99)04377-9
7. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H. influenzae type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):944–950. doi:10.1097/01.inf.0000141743.74443.73
8. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b: Клинические рекомендации. *Pediatr*. 2020; 1:15–21. (In Russ).
9. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):396–404. doi:10.3201/eid2303.161552
10. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(2):302–317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
11. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. 2002. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67572/WHO_V-B_02.18_eng.pdf. Accessed: 03.08.2023.
12. Progress introducing *Haemophilus influenzae* type b vaccine in low-income countries, 2004–2008. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(7):61–67.
13. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub. www.view-hub.org. Accessed: 03.08.2023.
14. Nanduri SA, Sutherland AR, Gordon LK, et al. *Haemophilus influenzae* type b vaccines. In: Plotkin's Vaccines. Elsevier; 2018. p. 301–318. e310.
15. Walls T, Cho V, Martin N, et al. Vaccine impact on long-term trends in invasive bacterial disease in New Zealand children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(10):1041–1047. doi: 10.1097/INF.0000000000002071
16. Martinelli D, Azzari C, Bonanni P, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination on hospitalization for invasive disease in children fifteen years after its introduction in Italy. *Vaccine*. 2017;35(46):6297–6301. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.077
17. Soeters HM, Blain A, Pondo T, et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive *Haemophilus influenzae* Disease-United States, 2009–2015. *Clin Infect Dis*. 2018;31;67(6):881–889. doi: 10.1093/cid/ciy187.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report. Emerging Infections Program Network. In: *Haemophilus influenzae*. 2017. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/hib17.html>. Accessed: 03.08.2023.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC. Annual epidemiological report for 2017. In: *Haemophilus influenzae*. Stockholm: ECDC; 2019. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2017.pdf>. Accessed: 03.08.2023.
20. Wang S, Tafalla M, Hanssens L, et al. A review of *Haemophilus influenzae* disease in Europe from 2000–2014: challenges, successes and the contribution of hexavalent combination vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(11):1095–1105. doi: 10.1080/14760584.2017.1383157
21. Dey A, Knox S, Wang H, Beard FH, et al. Summary of National Surveillance Data on Vaccine Preventable Diseases in Australia, 2008–2011. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016;15(40):1–70.
22. Zaman SM, Howie SR, Ochoge M, et al. Impact of routine vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in The Gambia: 20 years after its introduction. *J Glob Health*. 2020;10(1):010416. doi: 10.7189/jogh.10.010416
23. Hammit LL, Crane RJ, Karani A, et al. Effect of *Haemophilus influenzae* type b vaccination without a booster dose on invasive H. influenzae type b disease, nasopharyngeal carriage, and population immunity in Kilifi, Kenya: a 15-year regional surveillance study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(3):e185–94. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00316-2
24. Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, et al. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. *Vaccine*. 2018;36(38): 5678–5684. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.08.029
25. Thoon KC, Tee NW, Chew L, et al. Near disappearance of childhood invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Singapore. *Vaccine*. 2014;7;32(44):5862–5 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.046.
26. Slack M, Esposito S, Haas H, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease in the era of conjugate vaccines: critical factors for successful eradication. *Expert Review of Vaccines*. 2020;19(10): 903–917. doi: 10.1080/14760584.2020.1825948

27. Blain A, MacNeil J, Wang X, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults ≥ 65 years, United States, 2011. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu044. doi: 10.1093/ofid/ofu044
28. Cox AD, Barreto L, Ulanova M, Bruce MG, Tsang R; Conference contributors. Developing a vaccine for *Haemophilus influenzae* serotype a: Proceedings of a workshop. *Can Commun Dis Rep.* 2017;43(5):89–95. doi: 10.14745/ccdr.v43i05a02
29. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(3):336–45. doi: 10.3201/eid0503.990304
30. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet.* 2011;378(9807):1962–73. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62225-8
31. Venezia RA, Robertson RG. Bactericidal substance produced by *Haemophilus influenzae* b. *Can J Microbiol.* 1975;21(10):1587–94. doi: 10.1139/m75-232
32. Bakaletz LO, Novotny LA. Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi). *Trends of Microbiology.* 2018;26(8):727–728. doi:https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.00133
33. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Jul;12(7):589–93. doi: 10.1097/00006454-199307000-00009
34. Puig C, Marti S, Fleites A, et al. Oropharyngeal colonization by nontypeable *Haemophilus influenzae* among healthy children attending day care centers. *Microb Drug Resist.* 2014; 20:450–5 doi: 10.1089/mdr.2013.0186
35. Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, et al. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine* 2010; 28:4073–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.075>
36. European Centre for Disease Prevention and Control Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012 Stockholm: ECDC; 2015. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>. Accessed: 03.08.2023.
37. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, et al. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease—United States, 1989–2008. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:1230–6. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir735>
38. Berndsen MR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Evolving epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* infections in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study. *Clin Microbiol Infect.* 2012. 18:918–23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03700.x>
39. Cerquetti M, Giarfrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2357–61. doi: 10.1080/21645515.2016.1174354
40. Rao VK, Krasan GP, Hendrixson DR, et al. Molecular determinants of the pathogenesis of disease due to non-typable *Haemophilus influenzae*. *FEMS Microbiol Rev* 1999; 23:99–129. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.1999.tb00393.x>
41. Erwin AL, Smith AL. Nontypeable *Haemophilus influenzae*: understanding virulence and commensal behavior. *Trends Microbiol* 2007; 15:355–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2007.06.004>
42. Resman F, Svensjo T, Unal C, et al. Necrotizing myositis and septic shock caused by *Haemophilus influenzae* type f in a previously healthy man diagnosed with an IgG3 and a mannose-binding lectin deficiency. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2011;43(11–12), 972–976.
43. Plumb ID, Lacey KD, Singleton R, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Infection in Children: Clinical Description of an Emerging Pathogen—Alaska, 2002–2014. *The Pediatric infectious disease journal.* 2018;37(4):298–303. doi: 10.1097/INF.0000000000001764
44. Cox AD, Williams D, Cairns C, et al. Investigating the candidacy of a capsular polysaccharide-based glycoconjugate as a vaccine to combat *Haemophilus influenzae* type a disease: A solution for an unmet public health need. *Vaccine.* 2017;27:35(45):6129–6136. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.055
45. Bruce MG, Zulz T, DeByle C, et al. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(6):932–7. doi: 10.3201/eid1906.121805.
46. Takala AK, Eskola J, Leinonen M, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1991;164:982–6 doi: 10.1093/infdis/164.5.982
47. Ladhani S, Ramsay ME, Chandra M, et al. No evidence for *Haemophilus influenzae* serotype replacement in Europe after introduction of the Hib conjugate vaccine. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(5):275–276. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70078-1
48. Tristram, S., Jacobs, M. R., Appelbaum, P. C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007;20,368–389. doi: 10.1128/CMR.00040-06
49. WHO. (2017). Who Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics are Urgently Needed Available at: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Accessed: 03.08.2023.
50. Cerquetti M, Giarfrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:2357–2361. doi: 10.1080/21645515.2016.1174354
51. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JMC, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine.* 2017;35:1293–1298. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.035.
52. Heinz E. The return of Pfeiffer's bacillus: Rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microb Genom.* 2018 Sep;4(9):e000214. doi: 10.1099/mgen.0.000214.
53. Strachounski LS, Kretcikova OI, Reshedko GK, et al. Results of the Multicentre study of Nasopharyngeal Isolates of *Haemophilus influenzae* from Healthy Children in Day-Care Centers. *Clinical microbiology and antimicrobial therapy.* 2002; 4(1):33–41 (In Russ).
54. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:49–59. doi: 10.1093/jac/dkf810. PMID:12239228
55. Epidemiological Monitoring and Prevention of *Haemophilus influenzae* type b in the RF. Frolova EYa, Filatov VN. *Zhurnal infektologii.* 2012; 4(2): 73–83. 56. 12.2021 No. 1122n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for carrying out preventive vaccinations». (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331>. Accessed: 03.08.2023.
57. Platonov AE, Griffiths UK., Voeykova MV, et al. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Moscow, Russian Federation. *Vaccine.* 2006;24(13):2367–2376. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.11.054>.
58. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. *Haemophilus influenzae* infection in children during sporadic morbidity: clinical cases with different (favorable or fatal) outcomes. *Current Pediatrics.* 2017;16(3):241–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1735>
59. Grishkina LYu, Lvova II, Trefilov IN, et al. Characteristic features of type b *haemophilus influenzae* caused purulent meningitis in children. *Perm medical journal.* 2018;35(5):32–35.
60. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Koroleva I.S., et al. Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation: Epidemiology and Immunization. *Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2022;30(12):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.35627/2022-30-12-73-80>
61. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health.* 2021 Jun;3(6):e360–e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7.

Об авторах

- **Мария Игоревна Грицай** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (910) 145-10-98, maria-griz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6288-9074.
- **Мария Александровна Королева** – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (916) 363 82 48, korolevamar389@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2714-1191.
- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.

Поступила: 08.08.2023. Принята к печати: 02.11.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria I. Gritsay** – Cand. Sci. (Med.), researcher at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (910) 145-10-98, maria-griz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6288-9074.
- **Maria A. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (916) 363 82 48, korolevamar389@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2714-1191.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.

Received: 08.08.2023. Accepted: 02.11.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-175-182>

Эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Карелии в настоящее время

Т. Н. Демидова*¹, Л. В. Рубис², А. С. Семихин¹, Е. А. Гурина¹, А. В. Амирханян¹,
Н. В. Шеенков¹, В. В. Горшенко³, Ю. А. Бирковская³

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»

³ ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Туляремия – природно-очаговая инфекция, характеризующаяся способностью десятилетиями сохранять эпизоотический и эпидемический потенциал и периодически активизироваться. С 2016 г. рост заболеваемости туляремией отмечается в Республике Карелия. **Цель.** Оценить ситуацию по туляремии в Республике Карелия для определения направлений профилактической работы в современных условиях. **Заключение.** Анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии в Республике Карелия свидетельствует о необходимости совершенствования профилактики этой инфекции. В связи с этим необходимы: улучшение эпизоотологического и эпидемиологического надзора за природными очагами, пересмотр тактики вакцинации на энзоотичных по туляремии территориях, внедрение в практическое здравоохранение современных методов диагностики для выявления возбудителя туляремии.

Ключевые слова: туляремия, природные очаги, эпизоотическая активность, эпидемическое проявление, вакцинопрофилактика
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Демидова Т. Н., Рубис Л.В., Семихин А. С. и др. Эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Карелии в настоящее время. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2023;22(4):175-182. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-175-182>

The Epidemic Situation of Tularemia in Karelia at the Present Time

TN Demidova**¹, LV Rubis², AS Semikhin¹, EA Gurina¹, AV Amirkhanyan¹, NV Sheenkov¹, VV Gorshenko³, YuA Birkovskaya³

¹ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia,

² FGBOU VO Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

³ Anti-plague Center of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Abstract

Tularemia is a natural focal infection, characterized by the ability to maintain epizootic and epidemic potential for decades and periodically become more active. Since 2016, an increase in the incidence of tularemia has been observed in the Republic of Karelia.

Aims. To evaluate the epidemiological situation with tularemia in the Republic of Karelia to determine the directions of preventive work in modern conditions. **Conclusions.** Analysis of the epizootic and epidemiological situation regarding tularemia in the Republic of Karelia demonstrates the possibility of intensifying the epizootic process after decades of relative prosperity. The increase in the incidence of the population was not only the result of the activation of natural foci of infection, but also of improved diagnosis of the disease and change in tactics for using vaccines in areas enzootic for tularemia.

Keywords: tularemia, natural foci, epizootic activity, epidemic manifestation, vaccination

No conflict of interest to declare.

For citation: Demidova TN, Semikhin AS, Gurina EA, et al. The epidemic situation of tularemia in Karelia at the present time. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(4):175-182 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-175-182>

Туляремия – природно-очаговая зоонозная бактериальная инфекция, возбудитель которой *Francisella tularensis* относится к II группе патогенности [1].

Голарктический подвид *F. tularensis* subsp. *holarctica* (тип В), распространенный на территории европейского континента, менее вирулентен,

* Для переписки: Демидова Татьяна Николаевна, к. б. н., профессор, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18. +7 (910) 490-69-63, tanide2012@yandex.ru. ©Демидова Т. Н. и др.

** For correspondence: Demidova Tatyana N., Cand. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, FGBOU "National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei" of the Ministry of Health of Russia. 18, Gamalei st., Moscow, 123098, Russia. +7 (910) 490-69-63, tanide2012@yandex.ru. ©Demidova TN, et al.

чем subsp. *tularensis* (тип А), встречающийся только в Северной Америке [2]. и вызывает острое заболевание, обычно заканчивающееся выздоровлением. Больной не представляет опасности заражения для окружающих (эпидемиологический тупик). Источниками инфекции являются, главным образом, дикие грызуны и зайцы, а переносчиками – различные виды кровососущих членистоногих [2,3]. После окончания Второй мировой войны подъем заболеваемости туляремией отмечен как в нашей, так и в ряде европейских стран. Однако вакцинация населения, проживающего на энзоотичных территориях, снизила заболеваемость в нашей стране до единичных случаев и редких эпидемических вспышек [3–8]. Природные очаги туляремии характеризуются устойчивостью и длительностью существования, способностью десятилетиями сохранять эпизоотический и эпидемический потенциал и периодически активизироваться [2,9,10]. Это дало основание некоторым авторам отнести туляремию к группе «возвращающихся» инфекций [11]. Нужно помнить, что *F. tularensis* отнесена к категории А микроорганизмов, которые могут быть использованы в качестве биологического оружия [12].

С 2016 г. в Республике Карелия отмечается рост заболеваемости туляремией, а в 2017–2020 гг. доля больных, выявленных на ее территории, составляла 18,4–56,1% от числа всех больных туляремией в стране (табл. 1).

Все это определяет актуальность оценки эпидемиологической ситуации с туляремией и совершенствования эпидемического надзора за этой инфекцией.

Цель – оценить эпидемиологическую ситуацию с туляремией в Республике Карелия и определить направление профилактической работы в современных условиях.

В работе использованы данные статистической отчетности (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), информация ФКУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора о состоянии популяций, численности мелких млекопитающих (ММ) и членистоногих-носителей и переносчиков возбудителей природно-очаговых болезней, представленные ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора карты «эпизоотолого-эпидемиологического обследования очага зоонозного заболевания» за 2000–2009 гг. и 2016–2017 гг.; сведения, содержащиеся

Таблица 1. Заболеваемость туляремией на территории Российской Федерации, Северо-Западного Федерального округа и Республике Карелия в 2010–2021 гг.

Table 1. Incidence of tularemia in the Russian Federation, Northwestern Federal District and the Republic of Karelia, 2010–2021

Годы Years	Заболеваемость Morbidity		
	Российская Федерация абс.; показатель на 100 тыс. населения Russian Federation abs.; relative indicator per 100 thousand population	Северо-Западный федеральный округ. абс.; показатель на 100 тыс населения; (% от РФ) North-Western Federal District. abs.; relative indicator per 100 thousand population; (% of the Russian Federation)	Республика Карелия абс.; показатель на 100 тыс. населения. (% от С-ЗФО) Republic of Karelia abs.; relative indicator per 100 thousand population.; (% of North-Western Federal District))
2010	115; 0,08	53; 0,39; (46,0)	2; 0,29; (3,85)
2011	53; 0,04	13; 0,10; (24,0)	0
2012	127; 0,09	45; 0,33; (35,4)	1; 0,16; (2,2)
2013	1063; 0,74	17; 0,12; (1,6)	4; 0,63; (23,5)
2014	96; 0,07	38; 0,28; (39,6)	0
2015	67; 0,05	11; 0,08; (16,4)	2; 0,31; (18,2)
2016	123; 0,08	55; 0,40; (44,7)	25; 3,96; (45,5)
2017	170; 0,12	59; 0,43; (35,1)	40; 6,36; (67,8)
2018	71; 0,05	32; 0,23; (45,1)	14; 2,24; (43,8)
2019	41; 0,03	18; 0,13; (49,9)	9; 1,44; (50,0)
2020	40; 0,03	25; 0,18; (61,0)	23; 3,71; (92,0)
2021	17; 0,01	6; 0,04; (35,3)	4; 0,65; (66,7)
2022	120; 0,08	17; 0,12 (14,2)	9; 1,62; (7,5)
итого	1983	372 (18,8)	124 (33,3)

в государственных докладах о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Республике Карелия в 2010–2022 гг. [Электронный ресурс]. URL: <https://10.rospotreb-nadzor.ru>, материалы об эпизоотической активности и эпидемическому проявлению природных очагов туляремии на территории Северо-Западного Федерального округа; данные отчетной документации ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России с 1946 г. по настоящее время.

Республика Карелия – субъект Российской Федерации, входит в состав Северо-Западного федерального округа (СЗФО). На западе Карелия граничит с Финляндией; на востоке – с Архангельской и Вологодской, на юге – с Ленинградской, на севере – с Мурманской областями. Население Республики, по данным Росстата на 2021 г., составляло 609,1 тыс. человек, из них на долю городского населения приходилось 81,2%. Средняя плотность населения – 2,95 чел./км². Республика включает 18 административно-территориальных единиц из них 5 (Беломорский, Калевальский, Кемский, Лоухский районы, и г. Костомукша) относятся к районам Крайнего Севера. Остальные 12 районов и Петрозаводский городской округ по климатическим условиям приравнены к районам Крайнего Севера.

Основной рельеф республики – холмистая равнина. В Карелии насчитывается около 27 000 рек и около 60 000 озер, водная поверхность в совокупности с болотами составляет около 2000 км². Большую часть территории Карелии (148 000 км², или 85%) занимает государственный лесной фонд, соответствующий подзоне средней и северной тайги лесной зоны. На территории республики обитают 285 видов птиц, 63 вида млекопитающих, в том числе 24 вида грызунов, 8 видов насекомых и 2 вида зайцеобразных, являющихся резервуарными хозяевами возбудителя туляремии [13].

На территории Карелии были выявлены природные очаги туляремии пойменно-болотного, лесного и луго-полевого типов. Наиболее активные очаги – пойменно-болотные, где доминирующим видом среди мелких млекопитающих (ММ) была водяная полевка – основной источник инфекции. В свое время на территории Карелии в послевоенные годы она встречалась широко и относилась к промысловым животным. Пик добычи водяной полевки зафиксирован в 1946 г. [14,15]. С начала 1970-х гг. среди ММ отловить ее практически невозможно. Переносчиками и длительными хранителями природно-очаговых инфекций являются клещи. В Карелии, как и во многих других регионах, встречается много видов клещей, однако опасность представляют два вида: *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus* [16]. Летом наблюдается множество гнуса: комаров, мошек и слепней, которые также являются переносчиками туляремии [17].

Впервые о том, что на территории Карельской Республики существуют природные очаги туляремии,

стало известно в 1946 г., когда в Сортавальском районе (граничащем с Финляндией) зарегистрировали трансмиссивную эпидемическую вспышку (150 случаев). В последующие годы вспышки были отмечены: в 1950 г. в Сортавальском (18 случаев) и Суоярвском районах (11 случаев); 1958 г. – в Сортавальском районе (6 случаев); в 1959 г. и 1960 гг. в Пудожском районе (50 и 81 случай соответственно); единичные случаи в 1961, 1963, 1967 и 1971 гг. в Петрозаводске, Пряжинском, Сегежском и Пудожском районах (всего 6 случаев).

С конца 1990-х гг. по 2009 г. в Республике Карелии больные туляремией не выявлялись. Несмотря на отсутствие регистрируемой заболеваемости среди местного населения, об активности природных очагов можно судить по заражению людей, приезжавших на отдых или временные работы из других субъектов страны. Заболевшие могли успеть вернуться домой в течение инкубационного периода (3–7 дней) или, почувствовав недомогание, могли заниматься самолечением и обратиться за медицинской помощью только после возвращения на место проживания.

В 2010 г. у трех жителей Санкт-Петербурга, отдохнувших в Карелии, по месту жительства была диагностирована туляремия, а позднее в республике были зарегистрированы два случая туляремии у местных жителей, один – у ребенка 10 лет. Все случаи заражения произошли в Кондопожском, Олонецком и Сегежском районах. В 2010–2015 гг. в республике было зарегистрировано 9 случаев туляремии. В 2016 г., 2017 г. и 2020 г. выявлено 25, 40 и 23 случая соответственно, в 2018 г. – 14 случаев, в 2019 г. и 2022 г. по 9 случаев, в 2021 г. – 4 случая. Всего за 13-летний период (2010–2022 гг.) в республике зарегистрировано 133 больных туляремией, из них 17 детей (рис. 1). Так как заражение в основном происходило во время отдыха, а обращения за медицинской помощью – чаще всего после возвращения в места постоянного пребывания, число заболевших по территории регистрации отличалось от числа заболевших по месту заражения. По результатам эпидемиологического расследования, заражение произошло в 2 случаях за пределами республики, в остальных случаях – на территории различных населенных пунктов 10 районов и г. Петрозаводска. На территории нескольких населенных пунктов и одного садово-огороднического товарищества в разное время было зарегистрировано по несколько случаев заражения, что свидетельствует о наличии активных природных очагов инфекции в их окрестностях. Практически во всех случаях механизм инфицирования был охарактеризован как трансмиссивный (укусы кровососущих насекомых), заражение происходило главным образом в августе–сентябре. Диагностировали ульцерогландулярную форму туляремии легкой и средней степени тяжести. В 2020–2022 гг. в осенне–зимне–весенний период выявили 3 случая абдоминальной

формы туляремии. Это свидетельствует о повышенной настороженности врачей в отношении инфекции, так как данная форма туляремии диагностируется редко в связи со сложностью определения нозологии по клиническим симптомам.

Эпизоотологическое обследование территорий Карелии, на которых были зарегистрированы больные туляремией, начали проводить с 1959 г. С начала 70-х гг. прошлого столетия одним из наиболее прогрессивных методов быстрого определения эпизоотий туляремии на больших пространствах стало исследование погадок хищных птиц (ПХП) и помета хищных млекопитающих (ПХМ) [18]. Исследование клещей и грызунов биологическими методами на наличие возбудителя туляремии положительных результатов не дало, тогда как серологические исследования подснежных гнезд грызунов и других биологических объектов позволили обнаружить туляремийный антиген. В конце 1980-х гг. в Карелии, как и на других эндемичных территориях страны, значительно сократили плановое эпизоотологическое обследование. Тем не менее, к концу 1990-х гг. на территориях 8 административных районов республики (Кондопожского, Ланденпохского, Олонецкого, Приозерского, Пряжинского, Пудожского, Сортавальского и Суоярвского) были выявлены и охарактеризованы природные очаги туляремии лесного, пойменно-болотного и лугополевого типов. В результате эпизоотологических обследований были определены основные виды мелких млекопитающих, участвующих в циркуляции возбудителя туляремии. Туляремийный антиген регулярно выявляли при лабораторном исследовании рыжих и темных полевых, мышей-малюток, бурозубок обыкновенных и бурозубок малых, кутор, полевых-экономов, полевых и домашних мышей, серых крыс, отловленных в лесо-кустарниковых, лугополевых и околородных биотопах. Антиген также

обнаруживали при исследовании гнезд мышевидных грызунов, ПХП и ПХМ. Из проб воды поверхностного водоема антиген удалось выделить лишь однажды в 2016 г., несмотря на регулярное обследование. При исследовании кровососущих членистоногих антиген выявить не удалось. Однако у ММ туляремийный антиген обнаруживался в течение всего периода эпизоотологического наблюдения. За последнее десятилетие частота положительных результатов значительно увеличилась по сравнению с предыдущими годами, что свидетельствует об активизации природных очагов инфекции [17]. Процент положительных проб при исследовании ММ в Республике в 2010–2022 гг. варьировался от 4% до 45%. Наиболее высокая частота обнаружения антигена при исследовании грызунов выявлена в 2010, 2016, 2017 и 2020 гг. – 23,8–45,0%.

Известно, что территория (административный район) считается энзоотичной по туляремии, если зарегистрированы местные случаи заболевания людей, или изолированы культуры возбудителя туляремии из биологических объектов, или регулярно выявлялся туляремийный антиген в объектах внешней среды. С 2010 г. зараженных грызунов обнаруживали на всех территориях республики, при этом наиболее часто туляремийный антиген у грызунов, а также и случаи заражения людей отмечали в южных районах, граничащих с соседними субъектами Северо-Запада (Ленинградской, Вологодской и Архангельской областями). С неблагоприятными по туляремии районами Финляндии граничат Сортавальский, Суоярвский и Муезерский районы. В последние годы была выявлена высокая зараженность грызунов и регистрировали случаи заболевания людей, особенно в 2017 г. Высокая частота обнаружения туляремийного антигена при исследовании ММ отмечена в Лоухском районе, также граничащем с Финляндией и Мурманской

Рисунок 1. Число больных туляремией детей и взрослых в Республике Карелия в 2010–2022 гг.
Figure 1. The numbers of children (red) and adults (blue) with tularemia in the Republic of Karelia 2010–2022.

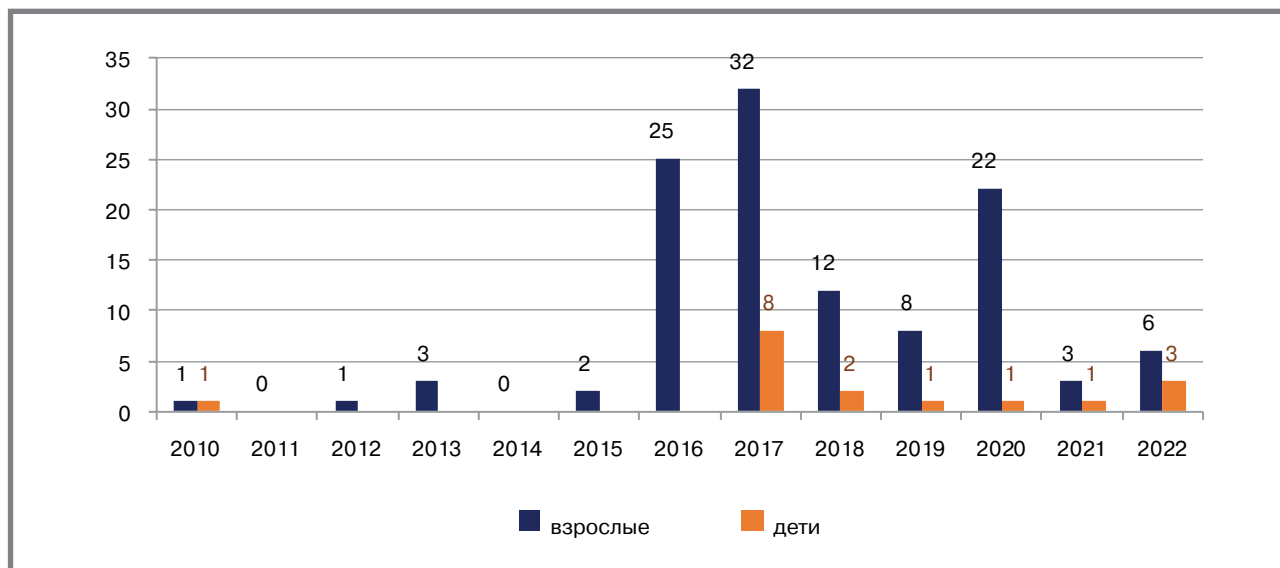


Рисунок 2. Территории Республики Карелия с высоким риском заражения людей
 Figure 2. Territories of the Republic of Karelia with a high risk of human infection



Примечание: ◇ – территории с высоким риском заражения людей.
 Note: ◇ – natural foci of tularemia

областью. Наиболее высокий риск заражения людей отмечался в Кемском и Сегежском районах. Таким образом, несмотря на ограниченное число наблюдений, положительные результаты свидетельствуют об активности природных очагов и высокой вероятности заражения людей этой инфекцией. Активность очагов и, в то же время, отсутствие регистрируемой заболеваемости могут свидетельствовать о гиподиагностике.

Анализ результатов эпизоотолого-эпидемиологического расследования случаев заболеваний туляремией в 2011–2022 гг. показал, что в Республике Карелия на территории всех районов, а также в г. Петрозаводске имеются природные очаги туляремии разной степени активности. Эндемичными по туляремии считаются 12 муниципальных образований (Лахденпохский, Сортавальский, Питкярантский, Суоярвский, Олонецкий, Пряжинский, Прионежский, Кондопожский, Сегежский, Кемский, Пудожский и г. Петрозаводск), где зарегистрированы случаи заболевания туляремией людей (рис. 2) [19].

Иммунизация населения против туляремии в Карелии проводилась с 1967 г. по 1976 г. Всего было привито 19,5% населения. В основном прививались жители городов и поселков городского типа, несмотря на то, что основную часть среди больных составляло сельское население [17]. Вакцинация совпала с прекращением промышленной добычи водяной полевки – основного источника инфекции, что в комплексе сыграло роль в затухании эпидемического процесса.

В 2010–2022 гг. болело туляремией в основном городское население (82,7% от числа всех больных), что обусловлено демографическими и социальными факторами: миграцией населения, вовлечения городского населения в сельскохозяйственную деятельность (приусадебные участки, фермерские хозяйства), расширения границ городов за счет территорий, где в свое время были выявлены природные очаги туляремии, а также с отсутствием плановой вакцинации городских жителей. Известно, что на территориях городов также имеются активные природные очаги туляремии, например, в лесопарковых зонах, на свалках, в подвалах жилых и заброшенных домов, пригородах с индивидуальными постройками. Все они представляют эпидемическую опасность.

В республике доля городского населения среди больных туляремией по сравнению с серединой прошлого века связано с изменением административного определения населенных пунктов, выраженным оттоком сельского населения в города, увеличением числа организованных мест отдыха, в первую очередь, дачных участков на граничащих с лесами территориях и изменением резервуарных хозяев возбудителя туляремии (с водяной полевки на обыкновенную бурозубку, рыжую полевку и других ММ), что увеличило распространение инфекции в природе. Отдельные случаи заражения имели

место на территориях городов с участием синантропных грызунов.

Отсутствие вакцинации населения, как городского, так и сельского, на фоне активизации природных очагов также имело большое значение в увеличении заболеваемости. Немаловажную роль сыграла так называемая «оптимизация» медицинской помощи, приведшая к сокращению ее доступности и, соответственно, снизившая возможность выявления больных туляремией, например, среди населения, проживающего на отдаленных от городов территориях. Однако, несмотря на это, заболеваемость сельских жителей в 2017–2022 гг. оказалась даже чуть выше, чем у горожан: 2,7 и 2,6 на 100 тыс. соответственно, что говорит о почти одинаковой вовлеченности в эпидемический процесс как городского, так и сельского населения.

Спустя более 20 лет, начиная с 2000 г., в Республике Карелия возобновили вакцинацию против туляремии лиц, имеющих профессиональный риск заражения, привито 23 человека, в 2010–2011 гг. – 7 человек. В 2015–2018 гг. по эпидемическим показаниям вакцинировали 75 человек, а в 2019 г. – 865 человек.

Принципы планирования вакцинации против туляремии изложены в МУ 3.1.2007-05 «Эпидемиологический надзор за туляремией», согласно которым плановыми прививками на территории с наличием активных природных очагов луго-полевого и пойменно-болотного типа должно быть охвачено 100% населения старше 7 лет, в природных очагах лесного типов, а также в пойменно-болотных очагах при отсутствии водяной полевки (где основным источником инфекции является ондатра) вакцинацию проводят только лицам с профессиональным риском инфицирования: охотникам, рыбакам, пастухам, полеводам, мелиораторам, геологам, строителям и т. п. На территориях с малоактивными природными очагами туляремии, а также в городах, прилегающих к природным очагам, вакцинируют только группы риска, а именно: работников зерно- и овощехранилищ, сахарных заводов, элеваторов, мельниц, мясокомбинатов, комбикормовых заводов, спиртозаводов, предприятий по переработке сельскохозяйственных продуктов и сырья животноводческих и птицеводческих ферм, работающих с зерном, фуражом, сахарной свеклой и др., а также скотом, поступающим на переработку из энзоотичных по туляремии степных и луго-полевых очагов; лиц, принимающих и обрабатывающих шкурку промысловых зверьков, поступающих из энзоотичных по туляремии территорий.

Среди заболевших туляремией в Карелии не было лиц указанных выше профессий, поэтому необходимо пересмотр тактики вакцинации на энзоотичных по туляремии территориях.

Заключение

Анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуаций по туляремии в Республике

Карелия – это пример активизации природных очагов туляремии спустя десятилетия относительного благополучия. Необоснованный отказ от вакцинации и ревакцинации населения энзоотических районов, а также снижение объемов эпизоотологических обследований очаговых территорий, привели к резкому изменению эпидемиологической ситуации по туляремии в Республике Карелия.

Все заболевшие не были привиты против туляремии, что говорит о необходимости нового подхода к специфической профилактике. Отсутствие настороженности к туляремийной инфекции вызвало резкое ухудшение эпидемиологической ситуации в Республике Карелия. Следует отметить, что рост заболеваемости населения связан не только с активизацией природных очагов инфекции, но и с отсутствием целенаправленной работы по повышению информированности населения.

Литература

1. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» Доступно на: <https://www.rosпотребнадзор.ru>
2. WHO Guidelines on Tularaemia. World Health Organization; 2007. p.125/ WHO Guidelines on Tularaemia. World Health Organization; 2007. p.125
3. Кудрявцева Т. Ю., Попов В. П., Мокриевич А. Н. и др. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis* subsp. *holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2023; 1:37–47. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47
4. Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. А. Эволюция инфекционных болезней в XX веке: руковод. для врачей. М.: Медицина; 2003. С. 184 –214.
5. Кудрявцева Т. Ю., Мокриевич А. Н. Туляремия в мире. Инфекция и иммунитет. 2021; 11 (2): 249–264. DOI: 10.15789/2220-7619-TTW-1380
6. Faber M., Heuner K., Jacob D., Grunov R. Tularaemia in Germany – a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Feb 16; 8:40. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00040
7. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., et al. Tularaemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria. *Microorganisms.* 2020 Oct; 8(10): 1597. Published online 2020 Oct 16. doi: 10.3390/microorganisms8101597
8. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A., et al. Tularaemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies. *Emerging Infection Diseases.* 2002;8(1): 69–73.
9. Мещерякова И. С., Михайлова Т. В., Демидова Т. Н., Кормилицина М. И. Оценка современной эпизоотологической и эпидемиологической активности природных очагов туляремии в Российской Федерации. Инфекционные болезни. Москва; 2015: С. 221
10. Кудрявцева Т. Ю., Попов В. П., Мокриевич А. Н. и др. Эпидемиологическая активность природных очагов туляремии на территории Российской Федерации в 2018 г. и прогноз ситуации на 2019 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2019; 1 С. 32–41
11. Зверев В. В., Семенов Б. Ф. Принципы иммунопрофилактики новых и возвращающихся инфекций. Молекулярная медицина. 2004. N 4. С. 75–80.
12. Rotz L., Khan A., Lillibridge S., et al. Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agents. *Emerging Infectious Diseases.* 2002;8(2):225–230.
13. Разнообразие биоты Карелии: условия формирования, сообщества, виды. Громцев А. Н., Китаев С. П., Крутов В. И., Кузнецов О. Л., Лихдольм Т., Яковлев Е. Б., ред. Петрозаводск: Карельский научный центр РАН. 2003. 262 с.
14. Ивантер Э. В. Популяционная экология мелких млекопитающих таежного Северо-Запада СССР. Л.: Наука, 1975. 246 с.
15. Якимова А. Е. К экологии водяной полевки. Вестник охотоведения. 2010; Т7 (2):198–201
16. Рубис Л. В., Екимова О. В., Сафонова О. С., Чевская В. Е. Сходство и различия характеристик эпидемического процесса клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза. Журнал инфектологии. 2023;15(2):139–147. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-139-147
17. Рубис Л. В. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Республика Карелия. Проблемы особо опасных инфекций. Саратов, 2021. - №4. - С.105–111.
18. Мокриевич А. Н., Кравченко Т. Б., Фирстова В. В. и др. Туляремия: состояние проблемы и методы исследования. И. А. Дятлов, ред. М. Изд. «Династия», 2019, 264 с. (126–133)
19. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Республике Карелия в 2022 гг. Доступно на: <https://10.rosпотребнадзор.ru> (дата обращения 01.12.2023 г.)

References

1. SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». (In Russ.). Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru>
2. WHO Guidelines on Tularaemia. World Health Organization; 2007. p.125/ WHO Guidelines on Tularaemia. World Health Organization. 2007:125.
3. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., et al. Multidrug Resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Epizootiological and Epidemiological Analysis of the Situation on Tularaemia in the Russian Federation in 2022 and Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2023; 1:37–47 (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47
4. Pokrovskiy V.I., Onischenko G.G., Cherkasskiy B.A. The Evolution of Infectious Diseases in the 20th Century: A Guide for Physicians. M.: «Meditsina»; 2003:184 – 214 (In Russ.).
5. Kudryavtseva T.Yu., Mokrievich A.N., Tularaemia in the World// Infectio and immunity. 2021;11 (2):249–264 (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-TTW-1380
6. Faber M., Heuner K., Jacob D., Grunov R. Tularaemia in Germany – a re-emerging zoonosis// *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Feb 16; 8:40. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00040
7. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G., et al. Tularaemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria. *Microorganisms.* 2020;8(10):1597. Published online 2020 Oct 16. doi: 10.3390/microorganisms8101597
8. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A., et al. Tularaemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies. *Emerging Infection Diseases.* 2002;8(1): 69–73.
9. Meshcheryakova I.S., Mikhailova T.V., Demidova T.N., Kormilitsina M.I. Assessment of modern epizootological and epidemiological activity of natural foci of tularaemia in the Russian Federation// *Infectious diseases.* Moscow.2015:221 (In Russ.).
10. Kudryavtseva T.Y., Popov V.P., Mokrievich A.N., et al. Epidemic activity of natural foci of tularaemia in the territory The Russian Federation in 2018 and the forecast of the situation for 2019. *Problems of particularly dangerous infections.* 2019;1:32–41 (In Russ.).
11. Zverev V.V., Semenov B.F. Principles of immunoprophylaxis of new and recurring infections. *Molecular medicine.* 2004;4:75–80.
12. Rotz L., Khan A., Lillibridge S., et al. Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agents. *Emerging Infectious Diseases.* 2002;8(2):225–230.
13. Diversity of the biota of Karelia: conditions of formation, communities, species. Ed.: Gromtsev A.N., Kitaev S.P., 13. 13. Krutov V.I., Kuznetsov O.L., Lihdholm T., Yakovlev E.B. Petrozavodsk: Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2003:262 (In Russ.).
14. Ivanter E. V. Populyatsionnaya ekologiya melkikh mlekopitayushchikh taezhnogo Severo-Zapada SSSR [Population ecology of small mammals in the NorthWestern taiga of the USSR]. Leningrad: Nauka, 1975.246 (In Russ.).
15. Yakimova A.E. On the ecology of the water vole. *Bulletin of hunting science.*2010; T7 (2):198–201 (In Russ.).
16. Rubis L.V., Ekimova O.V., Safonova O.S., Chevskaya V.E. Similarities and differences in the characteristics of the epidemical process tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis. *Journal infectology.* 2023;15(2):139–147. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-139-147 (In Russ.).
17. Rubis L.V. Epizootological and epidemiological situation of tularaemia in the Republic of Karelia/ *Problems of particularly dangerous infections.* Saratov. 2021;4:105–111.
18. Tulyaremiya: sostoyanie problemy i metody issledovaniya. Eds.: I.A.Dyatlov. M.: Dinastiya. 2019:264 (In Russ.).
19. State report on the state of sanitary and epidemiological welfare in the Republic of Karelia in 2022. (Cited 01.12.2023). [Internet] Available from: <https://10.rosпотребнадзор.ru>

Об авторах

• **Татьяна Николаевна Демидова** – к. б. н., профессор, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. +7 (910) 490-69-63, tanide2012@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4542-0351>.

About the Authors

• **Tatyana N. Demidova** – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.N. honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia. +7 (910) 490-69-63, tanide2012@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4542-0351>.

- **Людмила Викторовна Рубис** – к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет. +89214692078, rublusja@mail.ru ORCID0000-0001-6602-9621; SPIN: 2383-7982
- **Александр Сергеевич Семихин** – к. б. н., руководитель лаборатории туляремии, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. +7 (916)134-00-64, asemikhin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0560-5589>.
- **Екатерина Александровна Гурина** – младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. +7 (905) 716-77-88, gurina.keit@yandex.ru.
- **Ани Врежевна Амирханян** – младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. +7 (915) 247-71-08, a.amirkh@mail.ru.
- **Николай Вадимович Шеенков** – к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. +7 (917) 559-14-87, sheenkovn@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7528-7785>.
- **Валентина Владимировна Горшенко** – врач-эпидемиолог, «Противочумный центр» Роспотребнадзора, +7 (916) 573-57-66, otradnoe.epid@yandex.ru.
- **Юлия Александровна Бирковская** – врач-эпидемиолог «Противочумный центр» Роспотребнадзора, +7 (916) 288-02-88, birulek@yandex.ru.
- **Lyudmila V. Rubis** – Cand. Sci (Med.), associate professor, associate professor of the Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology FGBOU VO Petrozavodsk State University. +89214692078, rublusja@mail.ru ORCID0000-0001-6602-9621; SPIN: 2383-7982
- **Alexander S. Semikhin** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Tularemia, Senior Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.N. honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia. +7 (916) 134-00-64, asemikhin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0560-5589>.
- **Ekaterina A. Gurina** – Junior Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.N. honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia. +7 (905) 716-77-88, gurina.keit@yandex.ru.
- **Ani V. Amirkhanyan** – Junior Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after. honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia. +7 (915) 247-71-08, a.amirkh@mail.ru.
- **Nikolai V. Sheenkov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia. +7 (917) 559-14-87, sheenkovn@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7528-7785>.
- **Valentina V. Gorshenko** – epidemiologist, Anti-Plague Center of Rospotrebnadzor, +7 (916) 573-57-66, otradnoe.epid@yandex.ru.
- **Yulia A. Birkovskaya** – epidemiologist, Anti-Plague Center of Rospotrebnadzor, +7 (916) 288-02-88, birulek@yandex.ru.

Received: 01.03.2023. Accepted: 14.07.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 01.03.2023. Принята к печати: 14.07.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-183-200>

Проблемы и коллизии вакцинологии

Е. П. Харченко*

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

Резюме

В статье рассматриваются ограниченность защитного потенциала иммунной системы, определяемая особенностями эволюционных механизмов, приведших к разнообразию белков, и эволюционно поздним возникновением адаптивной иммунной системы, а также проблемы, связанные с формированием иммунитета к вирусным инфекциям и иммунными коллизиями при вакцинации. На примере гемагглютинаина вируса гриппа H1N1 и S-белка коронавируса SARS-Cov-2 иллюстрируются особенности аминокислотного состава их иммунодоминантных (NA1 и S1) и субдоминантных (NA2 и S2) субъединиц и анализируется возможность создания универсальной вакцины против гриппа. Излагается принцип нового метода выявления линейных пептидных иммуоэпитопов, распознаваемых МНС I и II, и биомаркеров долговременного иммунитета в поверхностных вирусных белках, используемых в вакцинах. Рассматриваются: модель протеолиза белков вакцин в иммунопротосомах и лизосомах; особенности аминокислотного состава поверхностных белков вирусов; вакцины, способные вызывать долговременный иммунитет; вирусы, вакцины к которым еще не разработаны, а также возможные коллизии с мРНК-вакцинами в связи с выявлением ограничений в кодировании генов.

Ключевые слова: вакцины, вирусы, иммунодоминантность, иммуоэпитопы, иммунитет, прогнозирование, иммунные коллизии

Problems and Collisions of Vaccinology

EP Kharchenko**

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

The article discusses the limitations of the protective potential of the immune system associated with the peculiarities of the evolutionary mechanisms of the emergence of protein diversity and the late emergence in the evolution of the adaptive immune system, as well as problems associated with the formation of immunity to viral infections and immune collisions during vaccination. Using the example of hemagglutinin of the H1N1 influenza virus and S protein of the SARS-Cov-2 coronavirus, the features of the amino acid composition of their immunodominant (NA1 and S1) and subdominant (NA2 and S2) subunits are illustrated and the possibility of creating a universal vaccine against influenza viruses is analyzed. The principle of a new method for detecting linear peptide immunopeptides recognized by MHC I and II and biomarkers of long-term immunity in surface viral proteins used as vaccines is described. The model of proteolysis of vaccine proteins in immunoproteosomes and lysosomes, features of the amino acid composition of surface proteins of viruses to which vaccines cause long-term immunity, and viruses to which vaccines have not yet been developed, as well as possible collisions with mRNA vaccines are examined. Possible collisions with mRNA vaccines are also being considered in connection with the identification of gene encoding limitations.

Keywords: vaccines, influenza viruses, immunodominance, immunopeptides, immunity, prediction, immune collisions

Вакцины – ценнейшее приобретение медицины в борьбе против эпидемий и пандемий, вызываемых инфекционными агентами, природа которых может быть весьма разнообразной. В последние годы активно используется лечебная вакцинация, в частности в онкологии. Классические методы вакцинологии мало эффективны в борьбе против быстро мутирующих возбудителей инфекций или возбудителей со сложной биологией. Извечная проблема вакцинологии – как

обеспечить эффективность и безопасность вакцины, формируя прочный долговременный иммунитет к возбудителю, – по-прежнему актуальна.

Эффект вакцин основан на индукции в организме синтеза антител (Ат). Это сложный процесс, связанный с участием герминативных центров вторичных образований иммунной системы (ИС). В герминативных центрах происходят сложные взаимодействия ансамблей клеток и их регуляторов. Хотя сегодня наука располагает возможностями

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (812) 552-70-31, 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 Torea pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko EP.

детально охарактеризовать в различных аспектах одиночную клетку, но, увы, по одной клетке практически невозможно судить о динамике изменений в ИС при антителогенезе, разнесенном как в пространстве, так и во времени и подверженном влиянию и систем всего организма. Большая часть информации о функционировании герминативных центров приобретена посредством проточной цитометрии и гистологии, и данные, полученные с помощью этих методов, служат основой для создания моделей структурно-функциональной организации герминативных центров.

Если характеризовать развитие вакцинологии в последнее десятилетие, то следует отметить, что не удалось преодолеть проблемы с созданием вакцин против ВИЧ-инфекции и гриппа, а настоящим экзаменом для нее стала пандемия Covid-19, породившая около 150 вакцин. Однако ни одна из них не обеспечила длительный иммунитет и не стала совершенным противодействием против новых возникающих штаммов коронавирусов. Прорыв произошел, что нельзя не отметить, лишь по линии быстрого и широкомасштабного производства вакцин в результате внедрения мРНК-вакцины. Перспективность ее связана с возможностью создания экономных (емких) поливалентных вакцин, сводя до минимума балластный антигенный груз, свойственный убитым, живым и векторным вакцинам. Опасности встраивания в геном вакцинируемого мРНК-вакцина не несет, быстро деградирует и перспективна для использования в качестве платформы при создании вакцин разного назначения. Но и этот тип вакцины не приблизил нас к полному пониманию, как формируется долговременный эффективный специфичный иммунный ответ и как преодолеть разнообразные защитные механизмы возбудителей инфекций.

Говоря о новых вакцинах, следует заметить, что неполнота знаний о структурно-функциональной организации ИС и неудачи с получением эффективных вакцин против многих инфекционных агентов классическими методами побудили исследователей к разработке вакцин, действие которых отличается от того, что происходит с ИС при естественной инфекции. Такой подход можно рассматривать, как «индукцию неестественного иммунитета» [1]. Но и он срывает не всегда и не решает проблему с получением вакцин против быстро мутирующих вирусов или вирусов со сложной биологией. В полной мере стала очевидной определяющая роль антигена в структурировании специфичности иммунного ответа и вспомогательная роль платформы для антигена и способа его введения в организм.

Представляется естественным задать вопрос: не является ли «индукция неестественного иммунитета» нарушением физиологических границ ИС человека и игнорированием сложившихся в ней эволюционных ограничений? Ведь функции ИС не только в защите от инфекций,

и попытки навязать ей действия и состояния, желаемые нашему разуму, чреваты ломкой существующего в ней клеточного гомеостаза и программирования его функционирования. В рамках здравого смысла не лучше ли обратить более пристальное внимание к естественным истокам формирования иммунитета, к его ключевым процессам и ограничениям в них, анализируя и сравнивая белки разных вирусов с разными исходами по формированию иммунитета при естественном течении инфекции или вакцинации с целью выяснения перспектив использования того или иного вирусного белка в вакцине, выявления биомаркеров узнавания в вакцинных белках иммунных эпитопов (ИЭ), их иммунодоминантности и ассоциацией с формированием длительного иммунитета. Биоинформатика становится важным инструментом в определении стратегии конструирования вакцин и прогнозирования их свойств. Рассмотрим этот подход с акцентом на вирусы гриппа и коронавирусы.

В гонке за вакциной против Covid-19 у ее участников нет недостатка в выборе: убитая вакцина, множество модификаций векторных вакцин, мРНК, субъединичная и пептидная вакцины, вирусоподобные частицы, нановакцины. Если класть на чашу весов, определяющих важность вклада иммуногена и его платформы в эффективность и безопасность вакцины, то, признавая существенную роль платформы, первоначально решается проблема выбора самого иммуногена, а лишь потом «примеряется» к нему соответствующая платформа. Изобретательность по части платформ вакцин по своему характеру является биотехнологической. Что же касается выбора «правильного» иммуногена, то он требует основываться на глубоких фундаментальных положениях иммунологии и представляется очень сложной задачей, и первая генерация вакцин против Covid-19 построена в основном на ловле удачи в выборе платформы при единообразии антигена. Важность вклада платформы вакцины в индукцию самих Ат неоспорима, но особенность индуцируемого иммунного ответа в отношении свойств Ат (нейтрализующих или протективных), широта их специфичности, долговременность иммунитета обуславливаются природой самого иммуногена.

Границы иммунной системы

Функционирование ИС не автономно от других систем организма и согласовано с эволюционно сложившимися связями между ними, которые могут полностью блокировать, ограничивать или способствовать эффекторным реакциям врожденной и адаптивной ветвей ИС. Иммунную систему можно охарактеризовать как сложный функционально-структурный ансамбль молекул и клеток обеих ее ветвей. Иерархичность в структурно-функциональной организации ИС обуславливается, прежде всего, более ранним возникновением врожденной ИС, намного превосходящей возраст адаптивной ИС,

и поэтому она функционально глубже, чем адаптивная, связана с различными системами организма. Иммунная реакция стартует с включением врожденной ИС и завершается с ее участием.

Непрерывное обновление клеток ИС и их циркуляция по всему организму представляет ИС как размытую систему с континуумом состояний дифференциаций и линий (популяций, клонов) клеток, в котором каждая клетка проявляет в данный момент ее жизненного цикла определенный уникальный паттерн качеств, реализуемых ее геномом. Динамичность и регулярная обновляемость клеточных популяций ИС и цитокинов избавляют организм от сыгравших свою роль клонов лимфоцитов, оставляя их клетки памяти и позволяя снова и снова возникать другим клоном. Есть все основания также как и терминами (необходимый и достаточный признаки) характеризовать ИС как нечеткое множество. Ей свойственны его особенности: многозначность, ненадежность, неполнота, нечеткость, неточность и недетерминированность. Даже полученные из одного клона клеток так называемые моноклональные Ат всегда полиспецифичны [2]. Иллюстрацией нечеткости функционирования ИС служит и то, что любой ИЭ может быть распознан разными Т-клеточными рецепторами и, следовательно, активировать большое множество клонов лимфоцитов, т.е. иммунное узнавание можно охарактеризовать как поликлональное. Любой же клон лимфоцитов способен распознавать различные ИЭ, что можно было бы определить как полиузнавание [3]. При этом иммунное узнавание не сводится лишь к взаимодействию комплекса МНС-эпитоп с Т-клеточным рецептором, а является результатом коллективного взаимодействия разных клеток, поскольку ключевым моментом служат последствия контакта комплекса МНС-эпитоп с Т-клеточным рецептором, а последствия контакта неоднозначны. Этот контакт является триггером последующей, уже предуготовленной (запрограммированной) цепи молекулярно-клеточных событий, определяемых состоянием участников иммунного узнавания, средой, в которой оно происходит, и составом и состоянием других участников эффекторного ответа ИС, и прежде всего – герминативных центров. В них происходит второй раунд созревания аффинности Ат (реализуемый после встречи В-клеток с антигеном) – диверсификацией генов иммуноглобулинов соматическими гипермутациями. А первый раунд диверсификации генов иммуноглобулинов происходит в наивных В-клетках до встречи с антигеном через механизм соматической рекомбинации V(D) и J генных сегментов. Оба раунда диверсификации иммуноглобулинов стохастичны по своей природе с непрерывной селекцией В-клеток в герминативных центрах. Структурирование герминативных центров на зоны со специализированным составом в них клеток ИС и запрограммированными в них этапами межклеточных конкурентных взаимодействий, ведущих в итоге к созреванию либо

гибели В-клеток, несомненно являет собой пример нечеткой системы. Непознанная полностью сложность процессов в ИС способна ставить в тупик создателей вакцин.

Состав компартов герминативных центров тесно связан с их функцией. В темной зоне В-клетки пролиферируют и подвергаются соматическим гипермутациям, формируя популяцию клеток, экспрессирующих близкородственные Ат с разной способностью (аффинностью) связывать антиген. Далее мутантные В-клетки мигрируют в светлую зону, где тестируют обновленные рецепторы на презентруемых фолликулярными дендритными клетками антигенах и получают помощь от родственных фолликулярных Т-хелперных клеток, в результате чего происходит позитивная селекция В-клеток, экспрессирующих Ат с более высокой аффинностью. Разделение процессов пролиферация/гипермутация и связанной с антигеном селекции между темными и светлыми зонами герминативных центров требует динамичной миграции В-клеток между этими зонами [4,5].

Судьба В-клетки (пролиферация, смерть либо выход) в герминативных центрах определяется свойствами их поверхностных рецепторов, распознающих антиген. Возрастание средней аффинности рецепторов в В-клетках влечет их клональную экспансию (позитивная селекция), в то время как пул В-клеток с более низкой аффинностью пропорционально сокращается. При этом эффективность Ат определяется не только аффинностью и длительностью созревания, но и тонкой эпитопной специфичностью пула Ат, возникающих в результате селективного процесса В-клеток. Отсутствие клонального разнообразия в пуле Ат облегчает вирусу избегание гуморального иммунитета мутированием. Лишь порождение и сосуществование в герминативных центрах множества разных клонов В-клеток к разным ИЭ обеспечивает эффективность гуморального иммунитета [4,5].

Высокая аффинность рецептора В-клетки к презентруемому ему эпитопу предопределяет ее более тесный и длительный контакт с фолликулярной Т-хелперной клеткой и соответственно более протяженный сигналинг, осуществляемый последней. Кроме того, выраженная аффинность рецептора В-клетки к презентруемому ему эпитопу предопределяет следование В-клетки по пути позитивной селекции. Исходя из известных данных о межмолекулярных взаимодействиях между белками (белками и пептидами) и участия в них разных сил (ионных, гидрофобных, водородных и ван-дер-ваальсовых), самое сильное взаимодействие (соответственно высокая аффинность рецепторов) связано с участием ионных сил, реализуемых полярными аминокислотами. Поэтому при наличии в ИЭ полярных аминокислот созревание аффинности рецептора В-клетки должно бы проявляться появлением в нем (посредством соматических гипермутаций) в соответствующих позициях

комплементарных полярных аминокислот. В этом аспекте при поисках маркеров иммунодоминантности и долговременности иммунитета представляет интерес сравнение особенностей первичной структуры белков вирусов (используемых в вакцине), вызывающих и не вызывающих длительный/пожизненный иммунитет,

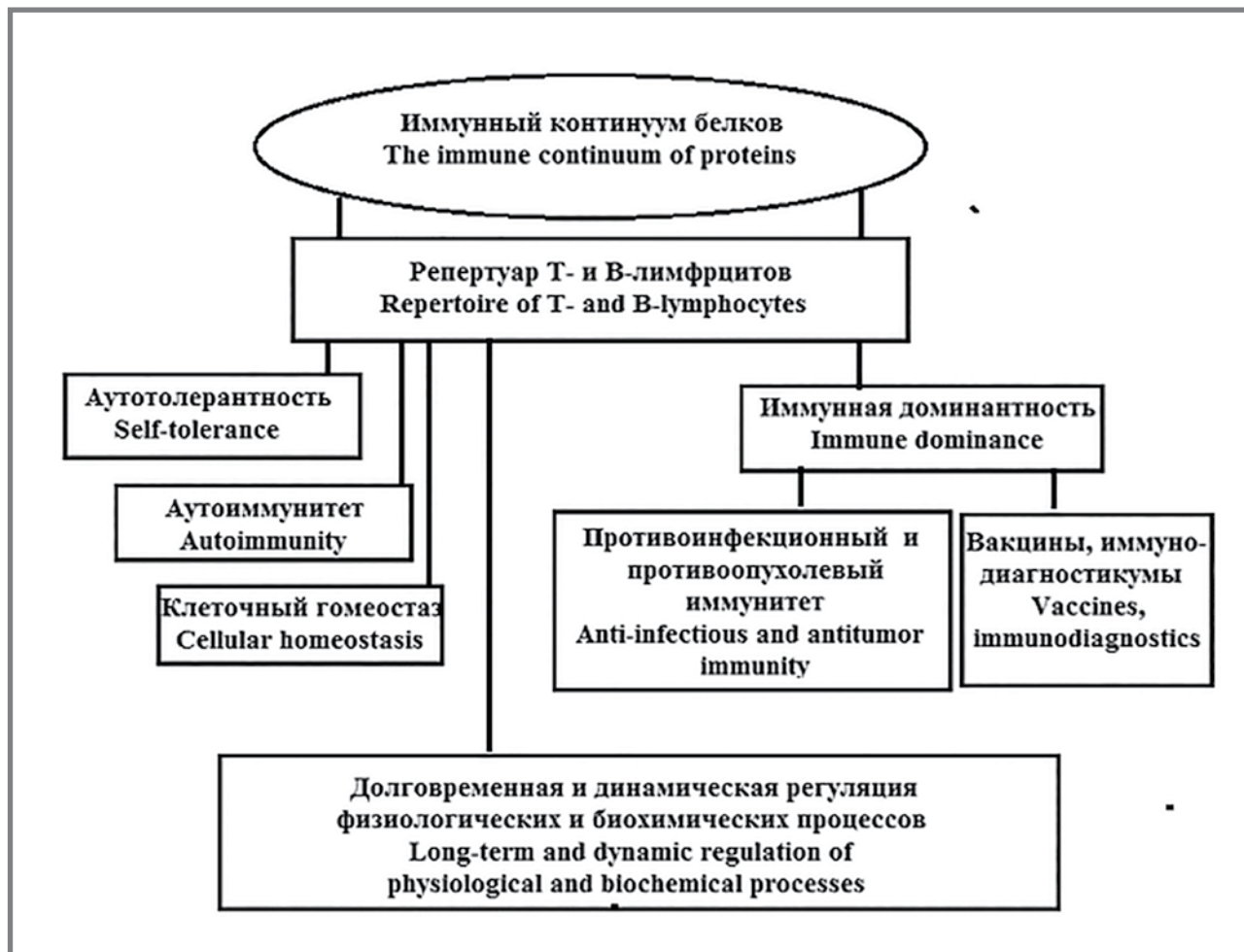
Способность вакцинации обеспечить защиту против инфекций ограничена возможностями ИС и особенностями ее эволюционного формирования, связанного, с одной стороны, с существованием во всей эволюционной иерархии клеточных организмов и вирусов пептидного континуума родства белков (частным проявлением служит иммуоэпитопный континуум родства белков) [6] и, с другой стороны, с распространенностью генетической рекомбинации между вирусами и человеком и особенностями биологии вирусов [7,8].

Адаптивная ИС возникла на уровне позвоночных, намного позднее развития основных функциональных систем и вовлеченных в них белков, и обречена формироваться и функционировать на предуготовленном ей иммуоэпитопном континууме родства белков, который ответственен за многие процессы, происходящие в ИС. Некоторые из них представлены на рисунке 1 [6].

Проявление в организме континуума родства белков и иммуоэпитопного континуума родства при вакцинации будет определяться репертуаром лимфоцитов, в котором могут быть элиминированы, блокированы либо недостаточно представлены лимфоциты, распознающие «свои» ИЭ, идентичные либо гомологичные вирусным белкам, т.е. в отношении части ИЭ вирусов ИС хозяина «ослепленна» [6]. Лишь частичная распознаваемость ИЭ вирусных белков как чужеродных объясняет феномен иммунной доминантности в аспекте способности ИС реагировать лишь на малую долю ИЭ из их большого множества. Если на «ослепляющие» ИЭ и возникает реакция ИС, например, выработкой Ат, то по времени она непродолжительна, поскольку организм элиминирует сами Ат и клоны В-лимфоцитов, их синтезирующие, минимизируя риск возникновения аутоиммунного заболевания.

Свежим примером такой реакции ИС служит непродолжительный эффект вакцинации против SARS-Cov-2, белки которого включают в себя множество фрагментов, гомологичных множеству белков человека [9]. У переболевших же Covid-19 нередко его продолжением оказываются различные аутоиммунные заболевания в результате, по-видимому, разблокировки либо размножения

Рисунок 1. Некоторые возможные проявления иммуоэпитопного континуума родства белков [6]
Figure 1. Some possible manifestations of the immunoepitopic continuum of protein relationship



клонов лимфоцитов, аутореактивных к белкам хозяина, содержащим последовательности, гомологичные белкам SARS-Cov-2 [10].

Весомой аргументацией возникновения реактивности ИС на «ослепляющие» ИЭ при Covid-19 служит концепция критериев иммуногенности [11]. В соответствии с нею, для реакции ИС на антиген важны его количество, выраженные молекулярные отличия от предшествовавшего в организме континуума антигенов и скорость возникновения новой антигенной модификации, т.е. внезапным появлением в организме паттернов антигенов, которые сильно отличаются от того континуума антигенов, с которым рецепторы клеток ИС непрерывно взаимодействовали ранее. И инфекция, и вакцинация против инфекционного агента отвечают перечисленным критериям иммуногенности, и в этом аспекте не только сам вирус SARS-Cov-2, но и изготовленная из него или его компонентов вакцина не лишена риска индукции у прививаемых аутоиммунной реакции.

Нельзя не заметить, что ограниченность возможностей ИС и ее защитного потенциала кажется парадоксальной при наличии огромного потенциала в создании многообразия Ат за счет рекомбинирования их V, J и D генов и созревании специфичности Ат в герминативных центрах лимфоидных органов посредством соматических мутаций их генов. ИС не в состоянии противостоять не только ВИЧ, но и множеству других вирусов. Вовлеченность в формирование специфичности и разнообразия Ат двух раундов, разнесенных по времени и в пространстве с участием нескольких типов клеток, – не признак щедрости природы, а свидетельство сложности этого фильтруемого процесса, еще не полностью раскрытого исследователями.

Моделирование протеолиза вакцины

Первопричина неудач с разработкой вакцины может быть связана с антигенным процессингом: белки инфекционного агента, используемые при разработке вакцины, могут деградировать в клетках до пептидов, протяженных либо малых по длине. В результате их экспонирование в качестве ИЭ в МНС окажется невозможным. Прогнозирование реакции ИС индивидуума на ИЭ патогена осложняется многочисленностью гаплотипов МНС, выявленной в последние годы размытостью путей представления антигена через МНС I и МНС II, а также особенностями иммунопротеасом и лизосом в разных типах клеток.

В антиген-презентирующих клетках МНС I комплексируется с пептидами длиной в 9-11 аминокислот из белков, синтезированных внутриклеточно (например, в случае аттенуированной живой вакцины или векторной вакцины) и процессированных в иммунопротеасомах, в эндоплазматическом ретикулуме, а внеклеточные белки (например, убитая или субъединичная вакцина) фагоцитируются

антиген-презентирующими клетками и деградируют в составе эндосом лизосомами, и их фрагменты длиной в 14–23 аминокислот комплексируют с МНС II.

Однако оба класса МНС имеют доступ к экзогенным и эндогенным антигенам, и презентацию МНС I пептидов из экзогенных белков, интернализованных эндоцитозом или фагоцитозом, именуют кросс-презентацией. Сам же спектр образованных ИЭ будет определяться составом протеаз в лизосомах и иммунопротеасомах в разных типах клеток и условиями протекания процесса протеолиза. К тому же антителогенез запускается координированным узнаванием ИЭ рецепторами В-клеток, которые распознают его трехмерную структуру, и рецепторами хелперных Т-клеток, узнающими линейную структуру ИЭ. Облегчает протеолиз наличие в белке дезорганизованных областей, а третичная структура, как и внутримолекулярные связи, например, дисульфидные, препятствуют деградации.

Моделирование протеолиза белка позволяет оценить спектр выщепляемых из него пептидов как по длине, так и по первичной структуре, однако обречено быть «размытым» из-за возможной одновременной вовлеченности в него протеаз иммунопротеасом и лизосом (содержащих общие компоненты и способных взаимодействовать), а также присутствующих в цитоплазме клеток каспаз и кальпаинов. Поскольку конкретная цель моделирования протеолиза заключается в зондировании возможности образования пептидов, соответствующих по своей длине ИЭ и комплексируемых с МНС I и МНС II, то, возможно, в моделируемый протеолиз ввести ограничения по участию в нем числа протеаз с учетом того, что, по сравнению с протеасомами, в иммунопротеасомах утрачена активность по типу каспазы и усилена трипсиноподобная и химотрипсиноподобная активность, а в лизосомах преобладают катепсины А, субстратная специфичность которых сходна со специфичностью пепсина [12].

В таблице 1 представлены результаты ограниченного протеолиза гемагглютинаина Н1 вируса гриппа и поверхностных белков вируса полиомы и вируса Марбурга в иммунопротеасомах (приняв за сайты для трипсиноподобной активности аргинин и лизин, а для химотрипсиновой активности – тирозин, фенилаланин и триптофан) как поставщиков ИЭ для МНС I и в лизосомах (приняв за сайты специфичности для катепсинов А тирозин, фенилаланин, аспарагиновую и глутаминовую кислоты) как поставщиков ИЭ для МНС II. Выбор белков этих вирусов обусловлен особенностями их аминокислотного составов. Если в гемагглютинине Н1 нет экстремального количества отдельных аминокислот, то поверхностный белок вируса полиомы отличается высоким содержанием основных аминокислот, а поверхностный белок вируса Марбурга содержит очень высокое количество треонина и серина. Продуктами моделирования

ограниченного (исключением дополнительных сайтов специфичности протеаз и участия каспаз и кальпаина) протеолиза представлены незатененные фрагменты в аминокислотных последовательностях белков. Очевидно резкое отличие белков по составу вырезаемых из них пептидных фрагментов: белок вируса Марбурга характеризуется преобладанием крупных фрагментов, белок вируса полиомы отличается доминированием коротких фрагментов, а гемагглютинин Н1 занимает

промежуточное положение с представленностью и коротких, и длинных фрагментов.

Предварительный вывод из полученных данных по моделированию ограниченного протеолиза белков трех разных вирусов дает основание предположить, что лишь гемагглютинин Н1 потенциально может служить источником ИЭ для обоих классов МНС. Заражение человека вирусом Марбург сопряжено со смертью. Нереагирование адаптивной ИС на этот вирус, возможно, связано

Таблица 1. Результаты моделирования протеолиза поверхностных белков вирусов
Table 1. Results of modeling proteolysis of surface proteins of viruses

<p>Гемагглютинин, вирус гриппа (трипсин+химотрипсин) / Hemagglutinin, influenza virus, (trypsin+chymotrypsin)</p> <p>"MKAILVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLEEDKHNGKLCCLRGVAPLHLKCKNLAGWILGNPECELSLASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFERFEIIPKTSWPNHDSNKGVTAAACPHAGAKSFYKNIWLVKKGNSYPKLSKSYINDKCKEVLVWGIHPSTSDAQSLYQNAADTVYFVGSRSYKFKPEIAIRPKVRDQEGRAMNYWTLVEP GDKITFEATGNLVPRYAFAMERNAAGSGIISDTPVHDCNTTCQTPKCAINTSLPFQNIHPITICKCPKYVKTSLRLATGLRNPSIQS RGLFGAIAAGFIEGCGWTGAVDCWYGYHHQNEQSGCYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKAMNTQFTAVGKFEFNLKRIENLNKKV DDGFLDIWYNAELLVLENERITLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEICNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLN REEIDGVKLESTRIVQILAIYSTVAVSSLVVLVSLG-AISFWMCSNGSLQCRICI"</p> <p>Гемагглютинин, вируса гриппа (катепсин А) / Hemagglutinin, influenza virus, (cathepsin A)</p> <p>"MKAILVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLEEDKHNGKLCCLRGVAPLHLKCKNLAGWILGNPECELSLASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFERFEIIPKTSWPNHDSNKGVTAAACPHAGAKSFYKNIWLVKKGNSYPKLSKSYINDKCKEVLVWGIHPSTSDAQSLYQNAADTVYFVGSRSYKFKPEIAIRPKVRDQEGRAMNYWTLVEP GDKITFEATGNLVPRYAFAMERNAAGSGIISDTPVHDCNTTCQTPKCAINTSLPFQNIHPITICKCPKYVKTSLRLATGLRNPSIQS RGLFGAIAAGFIEGCGWTGAVDCWYGYHHQNEQSGCYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKAMNTQFTAVGKFEFNLKRIENLNKKV DDGFLDIWYNAELLVLENERITLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEICNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLN REEIDGVKLESTRIVQILAIYSTVAVSSLVVLVSLG-AISFWMCSNGSLQCRICI"</p> <p>Большой t-антиген, вирус полиомы, (трипсин+химотрипсин) / Large t antigen, Polyomavirus, (trypsin+chymotrypsin)</p> <p>"MDKVLNREESMELMDLLGLDRSAWGNIPVMRKAAYLKKCKELHPDKCGDEDKMKRAMNLYKCKMEQGVKVAHQPDFGTWNSSEVPTGYGDEWESWNTFNEKWDEDLFCHEEMFASDDENTGCSQHSPPKCKKVEDPKDFPVDLHAFLSQAVFSNRTVASF AVYTTKEKAQILYKKLMEKYSVTFISRHGFGGHNILFELTPHRHRVSAINNYCQKLCFSEFLICKGVNKEYLFYSALCRQPYAVVEES IQGGLKEHDFNPEEPEETKQVSWKLVTOYALETKCEDVFLLMGMVLDQENPQQCKKCEKQDQPNHFNHHEKHYYNAQIFADSK NQKISICQQAVIDTVAQRVDSIHMPTREEMLVERFNLLDKMDLIFGAHGNVLEQYMGAVAWIHCLLPQMDTVTYDFLKCIVLNP KKRYWLFKGPIDSGKTTLAAALLDLGGKSLNVMPLERLNFELGVGIDQFMVVFEDVKGTGAESRDLPSGHGINSLDCLRDYLDG SVKVNLERKHQNKRTQVFPPIVTAINEYSVPRITLQARFVRQIDFRPKAYLRKLSLSCSEYLLKRLQSGAMTLLLLIWFPRVADFAA AIHERIVQWKERLDLEISMVTFSTMKANVGMGRPILDFPREEDSEAEADSGHGSSTESQSQCFQVSEASGADTQENCTFHICKGQCF CKPKTPPPK"</p> <p>Большой t-антиген, вирус полиомы, (катепсин А) / Large t antigen, Polyomavirus, (cathepsin A)</p> <p>"MDKVLNREESMELMDLLGLDRSAWGNIPVMRKAAYLKKCKELHPDKCGDEDKMKRAMNLYKCKMEQGVKVAHQPDFGTWNSSEVPTGYGDEWESWNTFNEKWDEDLFCHEEMFASDDENTGCSQHSPPKCKKVEDPKDFPVDLHAFLSQAVFSNRTVASF AVYTTKEKAQILYKKLMEKYSVTFISRHGFGGHNILFELTPHRHRVSAINNYCQKLCFSEFLICKGVNKEYLFYSALCRQPYAVVEES IQGGLKEHDFNPEEPEETKQVSWKLVTOYALETKCEDVFLLMGMVLDQENPQQCKKCEKQDQPNHFNHHEKHYYNAQIFADSK NQKISICQQAVIDTVAQRVDSIHMPTREEMLVERFNLLDKMDLIFGAHGNVLEQYMGAVAWIHCLLPQMDTVTYDFLKCIVLNP KKRYWLFKGPIDSGKTTLAAALLDLGGKSLNVMPLERLNFELGVGIDQFMVVFEDVKGTGAESRDLPSGHGINSLDCLRDYLDG SVKVNLERKHQNKRTQVFPPIVTAINEYSVPRITLQARFVRQIDFRPKAYLRKLSLSCSEYLLKRLQSGAMTLLLLIWFPRVADFAA AIHERIVQWKERLDLEISMVTFSTMKANVGMGRPILDFPREEDSEAEADSGHGSSTESQSQCFQVSEASGADTQENCTFHICKGQCF CKPKTPPPK"</p> <p>Белок gp, вирус Марбурга, (трипсин+химотрипсин) / Protein gp, Marburg virus, (trypsin+chymotrypsin)</p> <p>"MKTTCEFLISLILIQGTKNLPILIASNNQPQNVDSVCSGTLQKTEDVHLMGFILSGQKVAADSPLEASKRWAFTGVPPKN VEYTEGEEAKTCYNISVTDPSGKSLLLDPPTNIRDYPKCKTIHHIQGNPHAQIALHLWGAFFLYDRIASTMYRGKVFTEGNIAA MIVNKTVHKMIFSRQCGCYRHMNLTSNKYWTSSNGTQNTDTCFCGALQEYNSTKNQTCAPSKIPPLPTARPEIKLTSPTDATAL NTTPSSDDEDLATSGSGSGEREPHTSDAVTKQGLSSTMPPTSPQSPSTPQQGNNNTNHSQDAVTELDKNNTTAQPSMPPHNTTIS TNNTSKHNFSTLSAPLQNTTNDNTQSTITENEQTSAPSITLPTGNPTTAKSTSSKKGPAATAPNTTNEHFTSPPTPSSTAQHLVYFR RKRSLWREGDMPFLDGLINAPIDFDPVNTKTIFDESSSSASAEEDQHASPNSLTLSYFPNINENTAYSGENENDCAELRIWSVQ EDDLAAGLSWIPFFGPIEGLYTAVLKQNNLVCRRLRANQTAKSLELLLRVTTEERTFSLINRHAIDFLLTRWGGCTCKVLPDC CIGIEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTCWGLGCKWWTSDWGVLTNLGILLLSIAVLIALSICRIFTKYIG"</p> <p>Белок gp, вирус Марбурга, (катепсин А) / Protein gp, Marburg virus, (cathepsin A)</p> <p>"MKTTCEFLISLILIQGTKNLPILIASNNQPQNVDSVCSGTLQKTEDVHLMGFILSGQKVAADSPLEASKRWAFTGVPPKN VEYTEGEEAKTCYNISVTDPSGKSLLLDPPTNIRDYPKCKTIHHIQGNPHAQIALHLWGAFFLYDRIASTMYRGKVFTEGNIAA MIVNKTVHKMIFSRQCGCYRHMNLTSNKYWTSSNGTQNTDTCFCGALQEYNSTKNQTCAPSKIPPLPTARPEIKLTSPTDATAL NTTPSSDDEDLATSGSGSGEREPHTSDAVTKQGLSSTMPPTSPQSPSTPQQGNNNTNHSQDAVTELDKNNTTAQPSMPPHNTTIS TNNTSKHNFSTLSAPLQNTTNDNTQSTITENEQTSAPSITLPTGNPTTAKSTSSKKGPAATAPNTTNEHFTSPPTPSSTAQHLVYFR RKRSLWREGDMPFLDGLINAPIDFDPVNTKTIFDESSSSASAEEDQHASPNSLTLSYFPNINENTAYSGENENDCAELRIWSVQ EDDLAAGLSWIPFFGPIEGLYTAVLKQNNLVCRRLRANQTAKSLELLLRVTTEERTFSLINRHAIDFLLTRWGGCTCKVLPDC CIGIEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTCWGLGCKWWTSDWGVLTNLGILLLSIAVLIALSICRIFTKYIG"</p>	
--	--

Примечание: в скобках указано, по сайтам каких протеаз моделировали протеолиз белка. В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, E – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изо-лейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин.

Note: in parentheses it is indicated by the sites of which proteases protein proteolysis was modeled.

с непродуктивным процессингом его белков в отношении образования пептидов, презентруемых обоими классами МНС. Относительно белка вируса полиомы, отличающегося высоким содержанием основных аминокислот и протеолизом его на короткие фрагменты, можно прогнозировать также трудности конструирования на его основе вакцины. Аргументацией для такого предположения служит слабая иммуногенность ядерных белков гистонов, отличающихся особенно высоким содержанием основных аминокислот. Пример рассмотренных трех белков разных вирусов свидетельствует о полезности моделирования протеолиза как начального этапа построения стратегии конструирования вакцины и замечателен иллюстрацией того, что уже на уровне ограниченного протеолиза можно предвидеть перспективность выбираемой вакцины-кандидата.

Моделирование протеолиза вирусных белков может также помочь объяснить (прогнозировать) изменение вирулентности разных штаммов вируса, например, в случае пандемических коронавирусов при Covid-19. Так, омикроны отличаются от своих предшественников в пандемии резким увеличением числа лизина и потерей тирозина в их S-белке, что резко изменяет мозаику нарезаемых из него пептидов, обладающих иной биоактивностью.

Иммунодоминантность

Хотя в организме представлено множество аллелей МНС, реакция адаптивной ИС на введенную в организм сложную смесь антигенов асимметрична и иерархична: преимущественная реакция на единичные антигены (именуемых иммунодоминантными) и слабая реакция на остальные (именуемые субдоминантными). В последние годы термин «иммунодоминантность» используется применительно к клеткам адаптивной ИС, реактивным на иммунодоминантные ИЭ, и к Ат.

Насколько белки вирусов могут сильно различаться реагированием на них ИС, иллюстрирует таблица 2, являющаяся фрагментом таблицы из статьи [13], в которой приводятся показатели иммунодоминантности Ат в сыворотке к белкам вируса гриппа А в ответ на инфекцию или иммунизацию. Очевидно отсутствие линейной связи иммунодоминантности с числом структурных белков, приходящихся на вирион.

Не будучи самым многочисленным в структуре вириона, гемагглютинин предстает иммунодоминантным. Еще больше контрастируют по иммунодоминантности структурные белки коронавируса SARS-Cov-2. Если исходить из количества спайков в вирионе 24 ± 9 [14] и содержания в каждом спайке 3 молекул S-белка (т.е. на вирион коронавируса приходится в максимальном варианте всего лишь около 100 молекул) и превосходства размеров вириона коронавируса над вирионом вируса гриппа (что предопределяет большее число М-белка у коронавируса, чем М1-белка в вирионе гриппа), то доля S-белка относительно к М-белку у коронавируса значительно ниже, чем гемагглютинина к М1-белку в вирионе вируса гриппа. Однако именно S-белок коронавируса SARS-Cov-2, как хорошо известно, является иммунодоминантным, что предопределило выбор его при разработке вакцины.

Поскольку иммунодоминантными в гемагглютинине и S-белке являются их фрагменты, соответственно HA1 и S1, то следовало бы задать вопрос: как отличаются HA1 и S1 от вторых половин (HA2 и S2) гемагглютинина и S-белка? При принадлежности HA и S-белка совершенно разным вирусам, как и при различиях их первичных структур (по длине молекула S-белка более чем в 2 раза превосходит HA), сопоставление их особенностей кажется некорректным. К тому же молекулярные механизмы их эволюции разные. Однако возможно предпринять их сравнение на низшем уровне характеристик белков (на уровне количественных изменений в аминокислотном составе), соотнося их с проявлением иммунодоминантности фрагментов.

Приведенные в таблице 3 данные аминокислотного состава фрагментов белков свидетельствуют о резком их отличии. Как HA1 отличается от HA2, так и S1 отличается от S2 по содержанию тех аминокислот, которые характерны для внутренне дезорганизованных областей и петель белков. К таковым, как известно, относятся полярные аминокислоты (глутамин, аспарагин, глицин, серин и пролин), обогащенность которыми HA1 и S1 предопределяет наличие в них областей с «вытянутой» конформацией, потенциально способных быть доминантными ИЭ, поскольку их «вытянутая» конформация наиболее конгруэнтна полости в МНС I

Таблица 2. Показатели иммунодоминантности белков вируса гриппа А [13]
Table 2. Immunodominance indicators of influenza A virus proteins [13]

Белок Protein	Число мономеров на вирион Monomer copies per virion	% антительного ответа % of antibody respons	Иммуногенность Immunogenicity
M1	4500	0	0%
NP	1000	10	5%
HA	1200	55	21%
NA	160	35	100%

Таблица 3. Сравнение аминокислотного состава поверхностных и матричных белков вирусов
Table 3. Comparison of amino acid composition of surface and matrix proteins of viruses

Белок, вирус	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	(I)
HA1 H1N1 A/California/04/2009	26	12	10	15	16	19	9	27	22	22	21	15	6	11	22	3	22	8	32	26	344
HA2 H1N1 A/California/04/2009	16	6	5	11	19	1	6	19	15	14	12	12	4	8	18	4	19	7	15	11	222
M1 H1N1 A/California/04/2009	13	17	6	6	17	8	3	26	10	14	25	5	1	7	16	14	11	14	18	21	252
S1 Wuhan-Hu-1	30	29	9	31	23	37	20	54	34	57	37	36	7	49	45	4	54	28	55	58	697
S2 Wuhan-Hu-1,	31	13	8	31	25	21	20	54	42	40	42	18	5	28	37	10	34	34	44	39	576
M Wuhan-Hu-1	7	14	5	6	7	5	4	35	20	12	19	9	7	11	14	4	11	4	15	13	222
M белок, Measles virus	20	23	3	21	15	19	5	37	23	27	17	11	3	15	24	10	15	10	17	20	335
M белок, Mumps virus	27	20	9	20	11	19	10	31	26	22	30	9	4	13	19	9	11	17	36	17	360
Капсидный белок, Rubella virus	3	41	6	16	17	40	2	20	3	12	32	4	7	6	29	5	5	15	17	20	308

и МНС II, в которой располагаются ИЭ для узнавания их рецепторами лимфоцитов. Дополнительно заметим, что самые первые методы оценки иммуногенности были основаны на наблюдении, что в ИЭ доля гидрофильных аминокислот гораздо больше, чем гидрофобных.

Весьма характерной особенностью аминокислотного состава субъединиц HA1 и S1 является высокое содержание положительно заряженных аминокислот. Присутствие их в ИЭ должно предопределять тенденцию созревания В-клеток в герминативных центрах увеличением их аффинности, поскольку аргинин и лизин формируют ионные связи, превосходящие по своей силе другие связи, участвующие в образовании межбелковых (или пептида с белком) взаимодействий. При наличии в структуре ИЭ аргинина и лизина созревание рецептора В-клеток в герминативных центрах должно реализоваться (как результат соматических гипермутаций) появлением в рецепторе (топологически комплементарно) другого партнера ионной связи - дикарбоновых аминокислот. В этом аспекте присутствие в структуре ИЭ полярных аминокислот можно рассматривать как маркер иммунодоминантности.

Проявлению иммунодоминантности Ат способствуют высокая частота В-клеток-предшественников, высокая аффинность их рецепторов к антигену, помощь фолликулярных Т-хелперных и регуляторных клеток в герминальных центрах, доступность самого антигена и его конформация, вариация репертуара В-клеток. В числе других факторов, определяющих иммунодоминантность, микробиом хозяина, влияние окружающей среды, генетический статус (он определяет, например, наличие конкретного аллеля МНС, специфику протеасом, генерирующих образование ИЭ) и возраст индивидуума [4,5,15–17]. Первые признаки увядания компетенции ИС отмечаются у лиц старше 50 лет, а в возрасте 70–100 лет истощение ИС проявляется множеством разных клинических проблем. Нестабильность генома, эпигенетические сдвиги, старение клеток, измененный клеточный метаболизм, нарушенный нейрогомеостаз и сдвиги

в составе микробиоты – вот ключевые факторы старения ИС [18]. Возраст индивидуума является определяющим в реакции ИС на инфекцию и вакцинацию.

Распознавание иммунных эпитопов

Реакция адаптивной ИС на вакцинацию стартерует презентацией ИЭ МНС I и МНС II лимфоцитам, и знание состава ИЭ в вакцине может предопределять прогноз ее свойств. Используются три основных экспериментальных метода распознавания кандидатов ИЭ. В их числе определение прямого связывания синтезированного пептида МНС, элюция связанных с МНС лигандов с последующей их идентификацией, а также анализ способности Т-клетки реагировать на соответствующий ИЭ-кандидат. С накоплением базы данных по первичным структурам идентифицированных ИЭ и не связывающихся с МНС пептидов (далее в тексте они будут именоваться как неИЭ) возникла возможность компьютерного прогнозирования Т-клеточных ИЭ, что стало неотъемлемым элементом формирующейся ныне компьютерной (вычислительной) вакцинологии. Компьютерному выявлению ИЭ свойственен отход от поиска ИЭ по простейшим каноническим мотивам с характерным расположением якорных аминокислот, присутствующих лишь у трети известных ИЭ [19].

Генетическое многообразие субъединиц МНС I и МНС II, динамичность их структуры, как и конформационные изменения связывающихся с ними ИЭ, позволяют реализовать взаимодействие МНС-ИЭ множеством, однако ограниченным числом, способов. Нейронные сети позволяют успешно распознавать ИЭ. Особенно они эффективны по распознаванию ИЭ, рестриктированных МНС I, однако по ИЭ, рестриктированных МНС II, результаты скромнее [19–22]. Этим, по-видимому, объясняется преобладание (более чем на порядок) количества ИЭ, рестриктированных МНС II, по сравнению с ИЭ, рестриктированными МНС I.

Другой подход распознавания ИЭ построен на иных предпосылках [23]. Его можно

рассматривать как следующий шаг в расширении возможностей прогнозирования вакцин. Этот метод исходит из того, что сложная цепь реакций адаптивной ИС на «не своего» ИЭ стартует узнаванием его, реализуемым межмолекулярным взаимодействием между ИЭ, МНС и рецепторами лимфоцитов. Хорошо известно, для того чтобы ускользнуть вирусу от сформированного ранее инфекцией или вакцинацией иммунитета, достаточно одной мутации в поверхностном белке вируса – настолько тонкие межмолекулярные взаимодействия обеспечивают иммунное узнавание. Сам процесс распознавания ИЭ предполагает связывание его первоначально с МНС, являющимся гетеродимером, а затем с двумя разными молекулами рецептора Т-клеток.

При анализе иммунного узнавания следует исходить из того факта, что в природе межмолекулярные взаимодействия реализуются участием коротких комплементарных фрагментов комплексирующих молекул. Примерами использования природой минимальных «образов» для взаимного распознавания служат обонятельная система и генетический код. Последний является вырожденным, и в 32 его триплеттах определяющими являются лишь первые два нуклеотида. Природа не роскошествует.

ИС распознает белки по их коротким фрагментам – ИЭ. Последние служат носителем информации, с одной стороны для МНС, а с другой – для рецепторов Т-клеток. Рецепторы Т-клеток, как и МНС, представляют собой гетеродимеры. Априорно можно предположить, что в связывании ИЭ с полостью МНС задействованы 3 аминокислоты ИЭ (по обоим концам и центральной части ИЭ), еще два контакта реализуют связывание ИЭ с разными цепями рецептора Т-клеток. Если принять длину ИЭ, связывающегося с МНС I, в 9 аминокислот, а ИЭ, связывающегося с МНС II, в 15 аминокислот, то становится очевидным, что каждый из 5 контактов в иммунном узнавании МНС-ИЭ-Т-клеточный рецептор опосредуется участием 1–2 аминокислот в случае ИЭ, рестриктированного МНС I, и не более 2–3 аминокислот в случае ИЭ, рестриктированного МНС II, вовлекая в контакт практически всю последовательность ИЭ. Этим можно было бы объяснить очень слабую аффинность взаимодействий компонентов в комплексах МНС-ИЭ-Т-клеточный рецептор, необходимую для обеспечения динамичности и обратимости самого процесса иммунного узнавания и деградации каждого компонента иммунных комплексов во избежание их патологического накопления в организме.

По поводу ограниченности взаимодействия МНС-ИЭ-рецептор лимфоцита нельзя не заметить, что в адаптивной ИС, исходя из комбинаторных расчетов, возможно образование астрономического числа разных Ат и рецепторов лимфоцитов. Однако, несмотря на исключительное многообразие Ат, в их базовом репертуаре обнаруживаются

общие фрагменты, а в репертуаре рецепторов В- и Т-клеток человека высока частота общих клоно-типов [24,25]. При формировании разнообразия белков природа использовала мозаичные генные комбинации, распространяя их в организмах разных ступеней эволюционного развития, и поэтому в белках эукариот, прокариот и их вирусов обнаруживается квазиидентичность (по иной терминологии: гомология, мимикрия). Поразительным примером эволюционной консервативности от одноклеточных до человека служит хромосомный катионный белок гистон H4.

Да, из 20 природных аминокислот возможно сконструировать астрономическое число белков различной длины, но в природе на их разнообразии существуют ограничения. И рецепторам лимфоцитов, и Ат свойственна доменная структура, и в пределах даже вариабельных их областей присутствуют консервативные каркасные последовательности. В самих же вариабельных областях позволительна не любая комбинация соседства аминокислот, что особенно очевидно даже при анализе состава дипептидов всего белка: некоторые из них присутствуют в минимальном количестве либо вообще отсутствуют. Сохранение функции белка несовместимо с безграничными изменениями его структуры. При известной беспрецедентной вариабельности гемагглютинаина вирусов гриппа у каждого подтипа и типа вирусов гриппа гемагглютинин обладает каркасом, консервативным в разной степени.

Как отмечено выше, замена в последовательности ИЭ одной аминокислоты может привести к снижению аффинности связывания и даже к утрате способности связываться с МНС, но ИЭ и полученный из него пептидный аналог по своим интегральным физико-химическим свойствам практически неразличимы, что ведет к низкой эффективности их распознавания подходами, основанными на использовании только физико-химических параметров аминокислот [20,21] без учета их последовательности в пептиде. Особенность разработанного нами метода дискриминации связывающихся с МНС II (либо с МНС I) пептидов от неИЭ заключается в обнаружении тонких различий в их первичных структурах, в частности в выявлении по каждой позиции в их аминокислотных последовательностях разрешенных и запрещенных коротких пептидов (ди- и трипептидов) [23]. Поскольку контакты между компонентами в комплексе МНС-ИЭ-Т клеточный рецептор, как отмечено выше, ограничены короткими последовательностями ИЭ (1–3 аминокислоты), анализ включал определение частоты встречающихся как в ИЭ, так и в неИЭ аминокислот, ди- и трипептидов по каждой из позиций (а применительно к дипептидам – и по нескольким позициям одновременно) с записью их в отдельные многомерные массивы компьютерной программы. Такая инвентаризация репертуара коротких пептидов по каждой позиции

аминокислотной последовательности ИЭ и неИЭ обучающих выборок позволила использовать принцип запрета (невозможности) для различения ИЭ от неИЭ [23].

Метод позволил достигнуть правильного распознавания 92–97% ИЭ в тестируемых выборках при полном исключении неИЭ. Распознавание ИЭ представляется ценным в нескольких аспектах. Один из них связан, как отмечалось выше, с дизайном пептидных или субъединичных вакцин и позволяет посредством анализа состава ИЭ и неИЭ в первичной структуре пептида или белка прогнозировать их иммуногенность и тем самым ускорить создание вакцин.

Универсальные вакцины

Многообразии подтипов вирусов гриппа, их вечная изменчивость и ожидания новой пандемии гриппа вновь обострили проблему получения универсальных вакцин. Предложены разные подходы поисков универсальной вакцины, основанные преимущественно на использовании иммунодоминантных консервативных эпитопов в гемагглютинине. Но эти консервативные ИЭ оказываются гомологичными фрагментам белков хозяина и характеризуются недостаточной иммуногенностью, по-видимому, из-за предсуществующей толерантности, и риском возникновения аутоиммунной патологии.

Снижением остроты проблемы с поиском универсальной вакцины против гриппа мог бы послужить альтернативный подход к конструированию противогриппозной вакцины. При высокой генетической изменчивости вируса гриппа традиционно каждый год специальный комитет ВОЗ по гриппу рекомендует состав вакцинных штаммов для обоих полушарий, основываясь на данных эпидемиологического, антигенного и генетического анализов. Ведущим фактором в определении вакцинного штамма служат данные серологического анализа. Однако часто рекомендуемые ВОЗ вакцинные штаммы частично или в значительной степени оказываются неактуальными. Нами был разработан новый биоинформационный подход к прогнозированию доминантной структуры гемагглютинина для вакцинных штаммов для предстоящих эпидсезонов гриппа с использованием адаптированной скрытой марковской модели [26].

Суть метода состоит в нахождении такой первичной структуры гемагглютинина (и соответственно штамма, которому она принадлежит), которая максимально была бы близка гемагглютину подавляющего большинства циркулирующих в эпидсезоне штаммов вируса гриппа, т. е. структуры, представляющей собой обобщенный (доминирующий) образ гемагглютинина циркулирующих в конкретном эпидсезоне штаммов вируса гриппа. Метод был расширен и для прогнозирования универсальной вакцины против гриппа [27], и сегодня с подтверждением (во время пандемии Covid-19)

возможности использовать мРНК вакцины он представляется особенно перспективным, поскольку позволяет конструировать последовательность гемагглютинина с наибольшим антигенным соответствием циркулирующим штаммам гриппа, превосходя по критерию структурной близости гемагглютинины штаммов, рекомендованных ВОЗ.

Для вирусов гриппа свойственна стабильность длины фрагментов генома (и соответственно белков, которые они кодируют) и делеции и вставки встречаются в них очень редко. База данных по секвенированным геномам вирусов гриппа охватывает штаммы с 1918 г. и по сей день, что позволяет с высокой вероятностью идентифицировать области, например, в гемагглютинине вируса гриппа A(H1N1), сохраняющих инвариантность за более чем столетний период. На рисунке 2 представлена его последовательность (именуемая инвариантной), в которой аминокислоты проставлены только в консервативных позициях, не изменившихся с 1918 г. по 2019 г.

В поиске универсальных вакцин можно выделить по времени их предназначения три уровня [29]. Первый уровень связан с определением 4 вакцинных штаммов (или доминантных аминокислотных последовательностей их гемагглютининов) на предстоящий эпидсезон гриппа. Второй уровень имеет отношение к прогнозированию тенденции эволюции вирусов гриппа на 2–3 года вперед. Прогнозирование пандемий гриппа – предмет анализа третьего уровня и является наиболее сложным. С новыми возможностями использования мРНК-вакцин построенные доминантные аминокислотные последовательности гемагглютининов 4 штаммов далее кодируются в последовательности мРНК с последующим их химическим синтезом. В итоге вакцина будет содержать 4 разных мРНК гемагглютининов без антигенного балласта цельных вирионов.

Предложенный нами подход близок алгоритму COBRA, основанному на поиске консенсусных последовательностей гемагглютинина разных штаммов гриппа [28]. Хотя алгоритм COBRA и наш алгоритм построения доминантных и инвариантных последовательностей базируются на разных принципах и разных базах данных, общность между консенсусными и доминантными последовательностями гемагглютинина в том, что в них отражены общие консервативные последовательности разных штаммов [26–29]. Особенность этих консервативных блоков заключается в их расположении вне переменных позиций гемагглютинина, и по длине своей они соответствуют пептидным ИЭ, презентуемым МНС классов I и II. Особенность нашего метода состоит в том, что используется вся длина гемагглютинина, поскольку консервативные последовательности в нем, как показал наш анализ, присутствуют и в HA1, и в HA2 (см. рис. 2). Метод можно распространить и на конструирование вакцин против других вирусов, особенно тех,

Рисунок 2. Инвариантная последовательность гемагглютинина вирусов гриппа подтипа H1N1
Figure 2. H1N1 influenza virus hemagglutinin invariant sequence

```

1  MK . IL . . . L . . . T . A . A . TLCIGYHANNST . T . DT . LEKNV . VT . SVN . LE . . HNG . . C . L . G . . PL . LG . C . IAGW . LG
81  NPEC . SL . . A . SW . YIVETS . SD . GTCYPGDFINY . E . REQLSSVS . FE . FE . FPK . . SWPN . . S . . G . TAAC . . . G . . .
161 FYKNL . WL . KKG . SYP . . NQ . Y . N . KGKE . LVLWG . HHP . T . . . Q . . LYQN . D . Y . FVGTS . YS . KF . PEI . . RPKVR . .
241 . GRM . YYWT . . . PGD . . TFE . TGNL . . P . YAF . . ER . . . SGI . ISD . . . . . CNTTCQT . EGA . NTSLPFQNV . P . . IG . C
321 PKY . KS . . LRLATG . RN . PS . QSRG . FG . IAGFIEGGWTGMVDGWYGYHH . . QGSGYAADLKSTQ . A . D . ITNKVN . VI
401 EKMNTOFTAVGKEFNHLEK . . . NLNKKVDDGFLD . WTYN . ELL . . LEN . RTLD . HDSN . . . . Y . . . . . QL . NA . EI . NG
481 CFEF . HKC . . . CME . . . N . TY . YP . YS . E . K . . . . . I . GV . L . . T . . YQILAIYST . . SSL . . . VSLGATSFMMC . NGSL
561 QCR . CI

```

Примечание: точками отмечены вариабельные позиции.
 Note: the dots mark the variable positions.

белки которых при мутировании остаются инвариантными по длине.

Ожидания перехода Covid-19 в сезонные эпидемии породили попытки создания единой вакцины против Covid-19 и гриппа. Можно предвидеть, что создание такой эффективной комбинированной вакцины на практике столкнется с рядом труднопреодолимых препятствий хотя бы потому, что вакцина должна быть поливалентной как по коронавирусам, так и по вирусам гриппа, и нацеленной на циркулирующие в эпидсезоне штаммы. Учитывая, что существующие вакцины против обоих вирусов не обеспечивают длительного иммунитета и не обладают широким спектром специфичности на фоне быстро возникающих новых штаммов, привитый комбинированной вакциной может «успеть» в течение эпидсезона переболеть и Covid-19, и гриппом. Возможным подходом к созданию универсальных вакцин мог бы быть путь разработки новых конструкций вакцин и композиций профилактических иммуномодуляторов, обеспечивающих сочетание долговременного адаптивного и тренированного иммунитета.

Долговременный иммунитет

Одним из важнейших качеств вакцины является формирование ею стойкого долговременного иммунитета к инфекционному патогену. Множество вакцин против Covid-19, к сожалению, обеспечивают недолговременную индукцию специфичных Ат, что можно было бы объяснить, как уже отмечалось, наличием в S-белке, использованном в вакцинах, многих последовательностей, гомологичных разным белкам человека. Мимикрия вирусами белков хозяина – распространенный феномен в природе, поэтому естественным представляется вопрос: существуют ли биомаркеры прогнозирования долговременности эффекта, вызываемого вакцинами?

Биоинформативный анализ белков вирусов, вызывающих долговременный иммунитет, показал, что их поверхностные белки резко отличаются от S-белка коронавирусов по аминокислотному составу, особенно по пролину и его сочетанию в первичной структуре с другими аминокислотами [23]. Выявленные особенности побудили расширить

анализ других вирусов с целью прогнозирования их потенциала индукции долговременного иммунитета, и в таблице 4 представлены аминокислотные составы поверхностных белков различных вирусов. В верхней части таблицы (до разделяющей черты) представлены аминокислотные составы поверхностных белков тех вирусов, к которым индуцировался долговременный иммунитет вакцинацией или перенесенной инфекцией, а в нижней части – данные о вирусах, вакцины к которым разрабатываются или поиски их еще не начаты. Общность аминокислотного состава белков вирусов, к которым вырабатывается долговременный иммунитет, проявляется в преобладании тех же аминокислот (характерных для внутренне дезорганизованных областей и петель белков), что и у доминантных ИЭ. Эта особенность была прогнозируема, поскольку без наличия доминантности у ИЭ иммунного ответа не последовал бы этап формирования клеток иммунной памяти. Соответственно следует уточнить, что наличия доминантных ИЭ в белке (вакцине) недостаточно для обладания потенциалом индуцирования долговременного иммунитета. Дополнительным (необходимым) маркером последнего служит повышенное относительное содержание пролина в поверхностных белках вирусов. Фактором, усиливающим потенциал индуцирования долговременного иммунитета, по-видимому, является высокое относительное содержание пролина и в капсидных (матриксных) белках (их аминокислотные составы приведены дополнительно к поверхностным белкам в табл. 3), что характерно для вирусов кори, паротита и краснухи, вызывающих, как известно, пожизненный иммунитет.

Высокое содержание пролина в белках вирусов, к которым индуцируется долговременный иммунитет, обеспечивает, по-видимому, более длительное время полужизни содержащих его ИЭ в результате защиты их от атак трипсиноподобных протеаз. Аргументирует это предположение высокая доля дипептидов из лизина, аргинина и пролина в поверхностных белках вирусов, к которым индуцируется долговременный иммунитет, по сравнению с S-белком коронавируса SARS-Cov2. Как известно, соседствование пролина с лизином или

Review

аргинином с карбоксильного конца существенно препятствует активности трипсина [30].

В списке белков вирусов, к которым разработаны вакцины, индуцирующие долговременный иммунитет, единственным исключением является Е-белок вируса желтой лихорадки, не отличающийся высоким содержанием пролина. Возможным объяснением этого исключения служит то, что для потенциала индукции долговременного иммунитета достаточно содержания в протяженной области белка локально высокой концентрации пролина, что и характерно для Е-белка вируса желтой лихорадки.

Что касается поверхностных белков вирусов, для которых эффективные вакцины еще

не разработаны, то они составляют пеструю мозаику по аминокислотному составу и сильно разнятся по содержанию пролина (см. табл. 4). Особенно высоко его содержание в белках вирусов Nipah, Ebola, Marburg, Norovirus, Hendra, Bocavirus и Astrovirus. Разработка вакцин по-прежнему является трудоемкой, длительной и связана с большими финансовыми затратами. Приведенный в таблице 4 аминокислотный состав поверхностных белков вирусов может ориентировать относительно того, какие подходы могут быть использованы для сокращения сроков разработки вакцин. В случае высокого содержания пролина в поверхностных белках вирусов велик шанс успешности использования более простых

Таблица 4. Аминокислотный состав поверхностных белков вирусов человека
Table 4. Amino acid composition of human virus surface proteins

Вирус (белок)	K	R	N	D	E	P	S	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	(L)
В. кори (H)	31	32	16	34	27	35	13	65	35	49	32	24	9	25	40	16	31	18	49	36	(617)
В. паротита (HN)	16	21	7	18	17	34	17	56	37	41	31	27	7	26	38	12	44	25	57	51	(583)
В. полиомиелита (VP1)	15	15	7	17	11	21	2	19	12	27	24	15	4	12	17	5	14	8	24	31	(300)
В. полиомиелита (VP2)	5	12	6	11	11	19	8	26	11	15	20	11	6	11	20	6	22	10	18	24	(272)
В. полиомиелита (VP3)	10	9	5	16	10	19	5	23	14	13	13	8	3	11	13	12	8	7	18	21	(238)
В. краснухи (E1)	9	24	17	16	21	47	24	34	11	40	55	16	15	13	46	3	12	17	22	39	(481)
В. краснухи (E2)	1	19	20	10	4	30	15	28	2	14	36	6	9	6	30	6	6	9	10	21	(282)
В. папилломы 18 (L1)	27	28	16	35	14	47	16	51	25	43	31	29	8	23	35	11	22	26	44	37	(568)
В. папилломы 16 (L1)	34	19	11	28	21	37	13	44	26	36	30	25	7	27	35	11	30	21	33	43	(531)
В. гепатита E (CP)	0	8	3	3	0	21	8	13	3	10	11	0	0	4	9	2	1	3	12	3	(114)
В. гепатита B (L)	3	14	6	11	3	52	14	46	17	14	21	6	18	26	34	9	17	17	41	31	(400)
Ротавирус A (VP4)	34	36	6	47	38	36	5	59	57	51	47	33	9	36	39	14	52	34	76	67	(776)
В. желтой лихорадки (E)	30	16	13	27	24	13	12	35	31	45	36	9	11	19	50	16	20	16	31	39	(493)
<hr/>																					
В. Нипа (G)	39	22	5	27	26	36	17	49	55	41	23	25	7	21	40	11	45	25	51	37	(602)
В. Зика Zika (E)	29	18	16	26	25	16	13	43	21	41	36	11	10	19	55	17	14	13	36	41	(500)
В. Эбола Zaire (GP)	30	33	18	35	36	35	12	51	41	35	48	15	14	30	53	4	37	27	48	74	(676)
В. Эбола Sudan (GP)	27	33	15	29	40	46	13	60	48	28	43	16	14	24	51	6	38	28	47	70	(676)
В. гепатита A (VP2)	8	8	9	9	12	10	2	21	13	20	13	10	3	10	15	2	8	14	16	19	(222)
В. гепатита A (VP3)	10	11	5	13	7	13	7	15	14	20	17	10	4	16	11	7	13	13	18	22	(246)
В. гепатита A (VP1)	12	11	5	16	12	17	2	23	13	17	15	11	4	16	21	8	13	7	28	27	(278)
В. гепатита C (E1)	3	9	8	8	2	9	8	19	8	21	19	6	6	5	15	7	8	6	12	13	(193)
В. гепатита C (E2)	7	20	8	12	12	25	20	36	14	24	22	16	13	11	34	5	20	9	25	30	(364)
В. Денге (E)	35	15	10	19	30	14	13	45	25	41	30	8	10	18	49	14	13	19	30	57	(495)
В. клещевого энцефалита (E)	32	18	18	21	26	19	12	46	18	45	41	11	10	16	54	13	18	12	24	42	(496)
В. Марбурга (GP)	35	22	15	33	34	48	13	58	42	21	39	13	11	21	45	9	48	30	62	82	(681)
В. Ласса Lassa (GP)	25	17	19	19	22	14	18	56	33	23	21	22	8	20	33	20	32	20	34	35	(491)
В. лифтоц. хориоменингита (GP)	30	21	17	20	17	12	17	47	33	24	26	19	9	28	35	18	29	14	43	39	(498)
В. лихорадки Крыма-Конго (Gn)	19	18	6	15	19	14	20	35	27	21	12	10	3	8	23	5	11	11	24	22	(323)
В. лихорадки Крыма-Конго (Gc)	47	26	22	31	42	22	30	60	37	38	28	16	14	30	44	14	24	15	55	49	(644)
В. Ханта (Gn)	36	19	19	21	33	30	33	45	43	56	34	28	6	33	33	14	24	22	57	44	(630)
В. Ханта (Gc)	30	15	17	29	25	20	28	38	32	29	17	15	10	25	46	7	17	12	40	35	(467)
В. Синдбис (E2)	27	20	19	22	16	29	17	28	23	32	32	22	5	9	24	6	11	11	30	40	(423)
В. Синдбис (E1)	23	10	13	18	19	27	17	27	24	35	42	16	4	19	27	10	16	15	43	34	(439)
В. Чикунгунья (E2)	30	15	17	29	25	20	28	38	32	29	17	15	10	25	46	7	17	12	40	35	(467)
Респираторно-синц. вирус (G)	32	8	11	6	10	24	5	17	20	10	12	3	1	4	2	2	21	15	31	65	(299)
Респираторно-синц. вирус (F)	41	19	4	20	24	14	15	60	52	43	26	22	3	16	25	10	51	21	60	48	(574)
В. везик. стоматита (G)	31	15	16	28	25	27	15	39	37	29	25	20	15	26	38	11	18	18	47	31	(511)
Рикетсия (VP2)	6	11	8	14	6	20	3	19	17	17	14	10	7	9	18	5	16	12	33	22	(267)
Рикетсия (VP3)	7	9	5	12	7	16	6	22	9	21	14	8	4	12	13	7	8	10	21	25	(236)
Рикетсия (VP1)	13	13	9	17	15	17	4	8	21	23	22	15	4	11	15	7	13	14	26	28	(295)
Норовирус (VP1)	8	19	14	25	13	52	7	48	24	44	33	11	6	27	52	14	30	22	46	35	(530)
В. Хендра (G)	37	21	8	35	22	33	17	54	60	38	24	25	7	18	37	10	40	25	55	38	(604)
В. Хендра (FG)	31	14	3	25	24	16	13	61	57	47	31	25	1	11	31	11	32	24	50	39	(546)
Воксавирус (VP1)	36	38	20	36	24	38	4	45	33	41	49	30	13	19	58	17	52	35	42	43	(673)
Астровирус (VP90)	37	43	12	38	34	41	7	57	26	57	63	21	15	24	62	17	47	31	71	83	(766)
В. полиомиелита (LT-ag)	59	29	22	41	52	30	19	62	27	41	36	22	11	40	37	23	30	33	43	31	(688)

Примечание: (L) – длина белка
Note: (L) – a protein length.

классических методов получения вакцин, разработанных еще в пастеровскую эпоху.

Коллизии вакцинации

Безопасность вакцин – одно из важнейших требований для разрешения их применения, однако реакция ИС на вакцину, как и на инфекцию, весьма многолика и не обходится без иммунных коллизий. В их числе аутоиммунные реакции, изменение клеточного репертуара ИС и разрушение пула клеток памяти ИС к другим патогенам, селекция новых вариантов вирусных ИЭ, избегающих иммунное узнавание, изменение патогенеза вирусной инфекции и специфики ее протекания, непрогнозируемая и трудно выявляемая активность антиидиотипических Ат. Иммунными коллизиями можно объяснить, например, появление во время пандемии Covid-19 и новых штаммов SARS-Cov2, длительность последствий Covid-19, феномен интерференции SARS-Cov2 с другими возбудителями ОРВИ, распространенность в разных регионах мира вспышек кори.

Существующие ныне белки произошли из сравнительно небольшого числа предковых генов посредством генных дупликаций и мозаичных комбинаций, обнаруживая блочное родство, т.е. их последовательности родственны по отдельным протяженным блокам и обуславливают, как отмечено выше, пептидный континуум родства белков, пронизывающий всю эволюционную иерархию организмов, включая и вирусы. Кроме того, химеризм генов вирусов и их хозяев из-за активно происходящих в эволюции генетических рекомбинаций как между вирусами и их хозяевами, так и между самими вирусами, также обуславливает присутствие и в белках вирусов, и в белках человека гомологичных последовательностей [6–8].

В совокупности пептидный континуум родства белков и химеризм генов могут быть причиной возникновения двух типов поствакцинальных рисков: аутоиммунных заболеваний и гетерологичного иммунитета. Последний проявляется иммунным импринтингом, т.е. может произойти активация иммунной памяти к ранее вторгавшемуся инфекционному агенту на новый патоген. В результате возникает вероятность изменения реакции ИС на новый патоген и вызываемый им инфекционный процесс, усиливая либо ослабляя его. По другому сценарию, гетерологичный иммунитет на инфекцию может быть вызван предшествующей заражению вакцинацией, когда белковые компоненты вакцины и патогена, вызвавшего инфекцию, содержат гомологичные последовательности. Формирование гетерологичного иммунитета может приводить ко множеству иммунных коллизий. Из-за сложности распознавания патогенез гетерологичного иммунного ответа остается скрытым, и нередко для врача он явно предстает в виде осложненного и тяжелого течения инфекционного процесса.

Возможны неблагоприятные последствия вакцинации, которые трудно предсказуемы при разработке

вакцин. Здесь имеются в виду такие свойства Ат, как активное участие их в долговременной [31] и динамической [6] регуляции биохимических и физиологических процессов в организме, а также проявление ими энзиматической активности. Особняком стоят возможные проявления активности возникающих в результате вакцинации антиидиотипических Ат, являющихся по своей природе иммунологическим образом фрагментов белка патогена.

Возникшие в результате вакцинации Ат из-за существования иммуноэпитопного континуума родства белков хозяина и вируса могут взаимодействовать множеством способов с разными белками, вызывая дисрегуляцию функций организма [6], и длительность эффектов Ат будет определяться не только временем их полужизни, но и длительностью их синтеза. Характерная особенность белков SARS-Cov2 – высокое содержание, в частности в S-белке, последовательностей, гомологичных ко множеству белков человека, особенно к белкам системы свертывания крови и ИС [9], что коррелирует с длительным нарушением этих систем при Covid-19.

Дезорганизация функций организма может обуславливаться не только Ат к самому вирусу, но и индуцируемыми антиидиотипическими Ат к ним [32]. Являясь иммунным образом фрагментов белков вируса, например, S-белка SARS-Cov2, антиидиотипические Ат способны не только взаимодействовать с клеточным рецептором SARS-Cov2 (ангиотензин-конвертирующим ферментом 2), изменяя функциональное состояние клетки, но и с другими белками хозяина, с которыми взаимодействуют соответственно белки, обладающие последовательностями, гомологичными фрагментам S-белка, что влечет множественность нарушений в организме, затрагивая разные функции. К сожалению, преклинические и клинические оценки иммунного ответа на инфекцию SARS-Cov2 ограничиваются Ат к самому вирусу. Анализ же антиидиотипических Ат исходно представляется трудным из-за поликлональной природы иммунного ответа, динамической кинетики образования и совместного присутствия обоих типов Ат [32], т.е. идентификация и выявление активности антиидиотипических Ат (как и устранение их эффектов терапевтически) в условиях больницы практически невозможны. Более того, антиидиотипические Ат могут продолжать свою активность и после выведения самого вируса и падения титров Ат к нему, и не без их участия столь длительны последствия Covid-19, трудно поддающиеся терапии и часто практически неизлечимые, если не произойдет самоугасание их синтеза [33].

Что касается энзимной активности Ат, индуцированных вакцинацией, то она может быть направлена не только против вируса (протективное свойство), но и деструктивно против различных биохимических субстратов хозяина (в том числе белки, имеющие последовательности, гомологичные

белкам вируса), индуцируя аутоиммунные процессы. Теоретически энзимной активностью не должны быть обойдены и антиидиотипические Ат, что еще больше усложняет понимание патогенеза иммунных коллизий при вакцинации.

мРНК-вакцины и ограничения в кодировании генов

Пандемия Covid-19 открыла дорогу активному использованию для иммунизации мРНК-вакцин. Они имеют превосходство над другими типами вакцин прежде всего в том, что сама мРНК-вакцина как носитель информации о вирусе может быть использована многократно для разных штаммов возбудителя инфекции и для получения новых мРНК-вакцин против других патогенов. Новые перспективы использования мРНК-вакцин связаны с конструированием кольцевых мРНК-вакцин, что обеспечит их большую стабильность [34].

По существу, мРНК-вакцина является продуктом рекодирования отдельного гена либо генома, например вируса, путем модификации нуклеотидов, оптимизации и деоптимизации частот динуклеотидов CpG и UpA, кодонов и их пар. Результаты рекодирования неоднозначны и нередко сопряжены с ухудшением свойств у новых вариантов синтетических геномов и генов. У вирусов введенные в геном синонимические замены могут в результате мутаций реверсировать к кодонам диких штаммов [35], что можно рассматривать как сигнал о существовании ограничений в кодировании генома

Рисунок 3. Таблица генетического кода с приведенными значениями индексов комплементарности кодонов
Figure 3. Table of the genetic code with the given values of the codon complementarity indices

TCT	S	7	TGT	C	7	TTT	F	6	TAT	Y	6
TCC	S	8	TGC	C	8	TTC	F	7	TAC	Y	7
TCA	S	7	TGA	Z	0	TTA	L	6	TAA	Z	0
TCG	S	8	TGG	W	8	TTG	L	7	TAG	Z	0
ACT	T	7	AGT	S	7	ATT	I	6	AAT	N	6
ACC	T	8	AGC	S	8	ATC	I	7	AAC	N	7
ACA	T	7	AGA	R	7	ATA	I	6	AAA	K	6
ACG	T	8	AGG	R	8	ATG	M	7	AAG	K	7
CCT	P	8	CGT	R	8	CTT	L	7	CAT	H	7
CCC	P	9	CGC	R	9	CTC	L	8	CAC	H	8
CCA	P	8	CGA	R	8	CTA	L	7	CAA	Q	7
CCG	P	9	CGG	R	9	CTG	L	8	CAG	Q	8
GCT	A	8	GGT	G	8	GTT	V	7	GAT	D	7
GCC	A	9	GGC	G	9	GTC	V	8	GAC	D	8
GCA	A	8	GGA	G	8	GTA	V	7	GAA	E	7
GCG	A	9	GGG	G	9	GTG	V	8	GAG	E	8

и отторжение введенных синонимических замен кодонов.

Частные ограничения в кодировании генов на отдельные кодоны особенно свойственны вирусам. Так, более столетия в гене гемагглютинаина штаммов вируса гриппа H1N1 прослеживается неизменное исключение квартета триплетов (CGA, CGG, CGC и CGT), кодирующих аргинин [29]. Имитируя процесс считывания кодонов мРНК (разных организмов) в рибосомах и используя количественное представление нуклеотидов в кодонах, с помощью компьютерного анализа нами выявлены ограничения в линейной последовательности трикодонов в генах. В практическом аспекте выявленные ограничения имеют отношение, прежде всего, к синонимическому рекодированию, активно используемому при конструировании мРНК-вакцин.

С целью выявления ограничений в кодировании генов в разных генах вирусов, прокариотов, архей и эукариотов были построены линейные последовательности оцифрованных трикодонов, считанных со сдвигом рамки на один кодон, имитируя процесс трансляции на рибосомах. Числовым показателем трикодонов служил индекс комплементарности (ИК)-сумма водородных связей, которые способны образовывать составляющие их нуклеотиды. ИК отдельных кодонов приведены в таблице генетического кода (рис. 3).

В качестве примера на рисунке 4 представлена последовательность ИК трикодонов гена S-белка коронавируса SARS-Cov-2. Поскольку при каждом сдвиге считывания трикодонов заменяется лишь один триплет, то максимально разница между ИК соседних трикодонов будет равна 3. У гена S-белка коронавируса SARS-Cov-2, отличающегося наиболее низким содержанием гуанина и цитозина (37%), доминируют ИК со значением 20–22, а у гена структурного полипротеина вируса краснухи, содержащего 69% GC, наиболее часты ИК со значением 24 и 25.

У гена S-белка коронавируса SARS-Cov-2 максимальное и минимальное значения ИК составляют соответственно 26 и 18, и видно, что лишь 16 ИК из 1273 соседствующих пар (табл. 5) имеют разницу 3, а у остальных она не более 2, т. е. кодирование гена S-белка коронавируса SARS-Cov-2 имеет определенные ограничения. Сходная картина ограничений в соседстве трикодонов проявляется и у гена структурного полипротеина вируса краснухи, а также у генов других организмов, резко варьирующих по процентному содержанию GC. Лишь 2–3% трикодонов в каждом гене разнятся от предшествующих трикодонов по ИК на 3, а разницу по ИК 0 или 1 имеют 74–84% соседствующих трикодонов, т. е. даже разница между ИК на 2 не предпочтительна.

Как и при трансляции мРНК на рибосомах, в нашей модели считывания триплетов в мРНК каждый кодон, за исключением первых

Рисунок 4. Последовательность значений индексов комплементарности трикодонов гена S-белка коронавируса SARS-Cov-2 при сдвиге рамки считывания на 1 кодон

Figure 4. The sequence of values of the tricodon complementarity indices of the SARS-Cov-2 S-protein gene when the reading frame is shifted by 1 codon

```
20, 19, 20, 20, 20, 20, 21, 22, 23, 22, 22, 22, 22, 22, 20, 20, 20, 22, 22, 22, 21, 20, 22, 23, 25, 23, 22, 20, 20, 20, 21, 22, 23,
23, 21, 20, 21, 23, 22, 21, 20, 21, 22, 22, 22, 20, 20, 20, 21, 22, 23, 23, 22, 20, 21, 21, 21, 21, 20, 21, 20, 22, 22, 22, 22, 21,
21, 21, 22, 24, 24, 23, 22, 21, 22, 22, 21, 21, 20, 22, 23, 23, 23, 21, 20, 19, 21, 22, 21, 19, 20, 22, 23, 23, 22, 22, 21, 20, 19,
19, 22, 24, 23, 20, 20, 21, 22, 20, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 23, 22, 20, 20, 19, 20, 21, 22, 21, 20, 20, 20, 19, 20, 21, 22, 20, 20,
19, 20, 19, 20, 21, 21, 21, 21, 22, 21, 20, 21, 21, 21, 20, 20, 20, 21, 22, 22, 21, 22, 22, 22, 21, 20, 20, 20, 23, 22, 21, 20, 21,
21, 20, 19, 21, 21, 23, 23, 22, 21, 20, 22, 22, 22, 22, 21, 22, 22, 22, 21, 19, 19, 19, 21, 22, 21, 21, 20, 21, 19, 19, 19, 21, 21,
20, 18, 18, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 22, 20, 18, 20, 22, 23, 23, 23, 24, 24, 22, 22, 22, 22, 21, 21, 22, 22, 21, 21, 22, 21, 22, 20,
21, 20, 21, 22, 21, 21, 20, 20, 20, 21, 21, 21, 20, 21, 20, 20, 20, 22, 23, 23, 22, 21, 21, 22, 23, 23, 23, 23, 24, 24, 24, 22, 20,
20, 22, 22, 21, 20, 22, 23, 23, 21, 20, 19, 19, 18, 18, 19, 19, 21, 22, 22, 21, 20, 22, 22, 23, 22, 23, 22, 23, 23, 24, 23, 22, 21,
21, 21, 22, 22, 21, 21, 21, 22, 21, 21, 20, 21, 21, 21, 20, 20, 21, 21, 20, 20, 21, 22, 23, 22, 22, 21, 20, 20, 20, 20, 21, 20, 20,
19, 20, 21, 22, 23, 22, 22, 21, 22, 20, 20, 22, 24, 24, 21, 21, 21, 22, 20, 21, 22, 23, 23, 22, 22, 21, 22, 22, 22, 21, 22, 22, 21,
20, 21, 22, 21, 19, 20, 22, 23, 21, 21, 21, 21, 20, 20, 20, 21, 22, 23, 23, 22, 21, 19, 18, 19, 21, 23, 22, 21, 19, 21, 20, 22, 21,
22, 20, 20, 19, 20, 21, 22, 22, 22, 22, 22, 21, 22, 23, 25, 24, 23, 22, 22, 21, 21, 21, 19, 18, 18, 18, 20, 21, 22, 20, 20, 22,
24, 24, 21, 21, 22, 22, 21, 20, 20, 20, 20, 21, 21, 21, 22, 23, 22, 20, 18, 19, 21, 21, 21, 20, 20, 21, 21, 22, 20, 21, 20, 22, 20,
22, 21, 22, 20, 20, 20, 21, 21, 20, 21, 23, 25, 25, 23, 23, 22, 21, 21, 21, 22, 22, 21, 20, 19, 20, 20, 21, 20, 21, 20, 21, 21,
22, 23, 23, 22, 21, 21, 23, 22, 22, 22, 22, 22, 21, 21, 21, 21, 20, 20, 20, 21, 21, 22, 23, 24, 23, 22, 21, 22, 23, 22, 21, 20,
21, 20, 20, 20, 20, 20, 19, 20, 21, 21, 21, 20, 21, 20, 21, 20, 21, 22, 23, 24, 22, 22, 21, 22, 22, 22, 20, 20, 19, 21, 22, 23, 22,
21, 20, 22, 22, 24, 21, 22, 22, 23, 22, 21, 22, 23, 24, 23, 23, 23, 22, 22, 21, 21, 21, 21, 21, 21, 22, 22, 20, 21, 22, 24, 23,
22, 20, 20, 21, 23, 23, 21, 20, 20, 21, 22, 22, 23, 22, 22, 20, 21, 21, 22, 21, 22, 22, 22, 22, 23, 23, 23, 21, 21, 21, 22, 22, 21,
21, 22, 22, 23, 23, 23, 21, 20, 20, 22, 22, 21, 20, 19, 20, 20, 22, 23, 25, 24, 22, 19, 21, 23, 24, 22, 22, 22, 22, 21, 20, 21, 21,
23, 21, 23, 21, 23, 22, 24, 22, 22, 23, 21, 21, 21, 23, 22, 21, 20, 21, 24, 26, 26, 25, 23, 22, 22, 22, 22, 22, 21, 22, 22,
23, 21, 21, 21, 22, 23, 23, 21, 20, 20, 22, 22, 22, 20, 20, 20, 20, 20, 22, 21, 24, 22, 22, 19, 19, 19, 20, 20, 22, 22, 22, 20, 20, 21,
23, 23, 22, 22, 22, 22, 21, 21, 21, 21, 21, 21, 20, 20, 21, 22, 22, 21, 21, 22, 23, 22, 21, 20, 21, 21, 20, 22, 22, 22, 20, 20,
21, 20, 20, 21, 23, 22, 21, 21, 21, 22, 21, 22, 21, 21, 21, 22, 22, 21, 20, 21, 21, 23, 21, 21, 19, 20, 19, 20, 21, 23, 22,
20, 19, 19, 21, 22, 22, 20, 18, 19, 20, 20, 19, 20, 21, 23, 22, 21, 21, 22, 23, 23, 22, 21, 19, 19, 20, 21, 21, 21, 20, 21, 21,
22, 22, 22, 23, 24, 24, 23, 20, 20, 19, 21, 21, 23, 22, 23, 22, 21, 21, 22, 23, 23, 23, 22, 21, 21, 22, 22, 20, 20, 22, 23, 23, 21,
21, 22, 23, 23, 23, 22, 22, 21, 20, 21, 21, 22, 21, 21, 22, 23, 22, 23, 23, 24, 22, 21, 21, 22, 23, 24, 22, 22, 22, 24, 24, 24,
22, 21, 19, 21, 20, 22, 21, 22, 21, 22, 21, 22, 20, 20, 20, 20, 22, 21, 22, 22, 21, 21, 21, 21, 21, 21, 22, 21, 22, 20, 20, 19, 22, 22, 23,
20, 19, 19, 21, 21, 23, 21, 21, 19, 21, 22, 22, 21, 22, 22, 23, 22, 23, 22, 23, 21, 21, 20, 21, 22, 23, 23, 22, 20, 21, 21, 23, 21,
21, 21, 22, 22, 20, 20, 20, 22, 23, 22, 20, 20, 22, 22, 21, 20, 21, 20, 19, 19, 20, 21, 21, 22, 22, 23, 21, 21, 21, 23, 23, 23, 22,
21, 20, 21, 22, 22, 21, 23, 23, 23, 21, 21, 21, 22, 22, 21, 21, 21, 22, 21, 20, 19, 19, 21, 23, 23, 22, 21, 22, 22, 23, 21, 21, 21,
23, 23, 21, 20, 20, 22, 22, 22, 21, 22, 22, 22, 20, 20, 20, 21, 20, 20, 21, 22, 24, 22, 22, 20, 21, 22, 22, 23, 23, 23, 23, 23, 23,
23, 22, 23, 22, 22, 21, 22, 22, 21, 21, 22, 24, 23, 22, 21, 21, 21, 21, 21, 21, 22, 23, 25, 23, 22, 20, 21, 22, 21, 22, 22, 22, 22,
23, 23, 23, 22, 21, 20, 20, 22, 22, 24, 23, 22, 21, 20, 21, 22, 21, 20, 18, 19, 21, 22, 22, 20, 20, 20, 22, 22, 22, 20, 21, 21, 23,
22, 22, 21, 21, 21, 20, 21, 20, 22, 21, 22, 21, 21, 20, 20, 21, 22, 22, 22, 22, 21, 21, 21, 22, 21, 22, 23, 22, 21, 19, 19, 18, 19,
19, 20, 20, 21, 22, 22, 22, 21, 20, 21, 22, 23, 22, 23, 22, 21, 20, 21, 22, 21, 21, 20, 20, 19, 20, 19, 21, 23, 25, 23, 22, 21, 24,
23, 22, 19, 18, 19, 20, 22, 22, 22, 22, 22, 22, 21, 22, 22, 21, 21, 22, 22, 20, 18, 20, 22, 24, 23, 21, 21, 21, 23, 21, 20, 20, 23,
24, 22, 22, 21, 22, 20, 22, 22, 21, 20, 20, 22, 22, 22, 22, 22, 23, 22, 22, 21, 22, 22, 24, 23, 23, 21, 21, 22, 23, 24, 24, 22, 20,
19, 20, 22, 23, 23, 23, 23, 24, 24, 22, 22, 22, 22, 20, 19, 20, 21, 20, 22
```

и последних трех, включается в три последовательно считываемые трикодона, и очевидно, что ИК каждого кодона в трикодоне связан с ИК двух предшествующих и двух последующих кодонов, что предполагает существование в генах континуума связности кодонов по значениям их ИК. Примечательно, что при свойственной генетическому коду композиции выявленные общие ограничения в кодировании генов не ведут к запретам соседствования аминокислот в первичной структуре белков. Особенность композиции генетического кода – вырожденность и помехоустойчивость в кодировании аминокислот.

Выявленный феномен ограничения в кодировании генов сужает диапазон их изменения в эволюции, т.е. обеспечивает сохранение приобретенной полезной информации, а применительно к мРНК-вакцинам уменьшает возможность использования синонимических замен. Ограничение, вероятнее всего, будет проявляться в случае аминокислот, синонимические кодоны которых имеют ИК 6 и 9. Так, в представленном на рисунке 5 фрагменте последовательности S-белка коронавируса SARS-Cov-2 синонимические мутации CCC и CCG в кодоне пролина CCT (либо синонимические мутации GCC и GCG в кодоне аланина GCA) изменят ИК

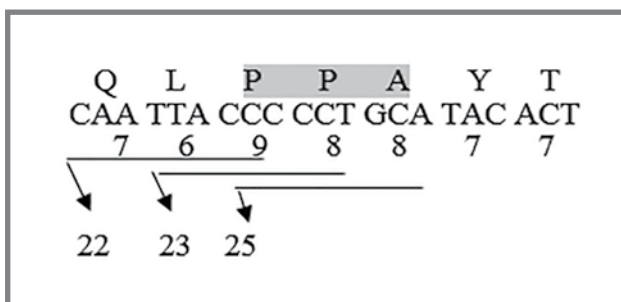
Таблица 5. Различия трикодонов, считываемых со сдвигом на один шаг, по их ИК
Table 5. Differences of tricodons, read with a shift of one step, according to their complementarity indices

Название белка гена The name of the gene protein	% GC гена %GC of the gene	Длина гена в кодонах The length of the gene in codons	Частота встречаемости разницы последовательных трикодонов по индексам комплементарности Frequency of occurrence of the difference of consecutive tricodons according to complementarity indices			
			Значения разницы Difference values			
			0	1	2	3
S-белок (коронавирус SARS-Cov-2) S-protein (SARS-Cov2 coronavirus)	37	1273	445	600	211	16
Структурный полипротеин (вирус краснухи) Structural polyprotein (rubella virus)	69	1062	345	552	141	21

выделенного серым цветом трикодона с 25 на 26, в результате чего разница его от ИК предшествующего трикодона составит 3. Эту разницу, как следует из таблицы 5, природа в 97–98% случаев избегает при кодировании генов.

Отметим, что при конструировании мРНК вакцин необходимо обеспечить их стабильность, сохраняя первичную (антигенную) структуру белка. Но мРНК не только задает первичную структуру белка, но и содержит в себе регуляторный код. О наличии последнего свидетельствуют возможности изменения синонимическими мутациями стабильности мРНК и ее вторичной структуры, эффективности трансляции, локализации и сплайсинга мРНК и котрансляционного свертывания белка [35]. Изменения этих свойств мРНК при синонимических заменах, вероятно, связаны с выявленным феноменом ограничений в кодировании генов на уровне последовательности кодонов.

Рисунок 5. Иллюстрация расчета индексов комплементарности трикодонов, считываемых со сдвигом на 1 кодон
Figure 5. An illustration of the calculation of a complementarity index in tricodons read by a shift of one codon



Примечание: 1-й ряд букв – последовательность аминокислот, 2-й ряд – обозначения кодонов, 3-й ряд – обозначения индексов комплементарности кодонов, 4-й ряд – обозначения индексов комплементарности трикодонов.

Note: the 1st row of letters is a sequence of amino acids, the 2nd row – a designation of codons, the 3rd row – a designation of codon complementarity indices, the 4th row – a designation of tricodon complementarity indices. The segments of the arrows before their break are sequentially located under 3 tricodons, the values of the complementarity indices of which are given in the 4th row.

Заключение

Вакцинология – активно развивающаяся область медицины, и ныне стимулом ее прогресса послужила пандемия Covid-19, открыв дорогу широкому применению вакцин, сконструированных на основе мРНК. Последние позволили успешно решить ряд проблем, связанных с вакцинами, но их конструирование сопряжено с выявленным феноменом ограничений в кодировании генов. Использование биоинформационного анализа особенностей белков вирусов способствует выявлению ИЭ, биомаркеров иммунодоминантности, особенностей белков вирусов и вакцин на их основе, вызывающих долговременный иммунитет. По-прежнему труднопреодолимыми остаются проблемы изыскания универсальных вакцин против быстро мутирующих возбудителей инфекций или возбудителей со сложной биологией. Прогнозирование возникновения поствакцинальных аутоиммунных осложнений, иммунного импринтинга и гетерологичного иммунитета тесно связано с наличием квазиидентичных последовательностей между белками человека и инфекционного агента и между самими инфекционными агентами. «Камнем преткновения» вакцинации предстают антиидиотипические антитела, предсказанные Н. К. Йерне еще в 1974 г. и обязательно возникающие при иммунизации. Их вклад в иммунные коллизии остается не исследованным, хотя они, весьма вероятно, могут быть в числе ведущих факторов, определяющих длительные, трудно корректируемые последствия после инфекции, с беспрецедентно высокой частотой которых медицина столкнулась при пандемии Covid-19.

Залогом успешного преодоления существующих проблем и коллизий в вакцинологии станет обращение к углубленным фундаментальным основам иммунологии, использование методов биоинформатики и развитие вычислительной вакцинологии, расширяющим возможности прогнозировать свойства конструируемых сложных вакцин.

Литература

- Nabel G.J., Fauci A.S. Induction of unnatural immunity: prospects for a broadly protective universal influenza vaccine. *Nature Medicine*. 2010;16(12):1389–1291. doi: 10.1038/nm1210-1389.
- Van Regenmortel M. An outdated notion of antibody specificity is one of the major detrimental assumptions of the structure-based reverse vaccinology paradigm, which prevented it from helping to develop an effective HIV-1 vaccine. *Frontiers in Immunology*, 2014, Vol. 5, pp. 1–8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00593.
- Van Regenmortel M.H.V. Specificity, polyspecificity and heterospecificity of antibody-antigen recognition. *J. Mol. Recognit.*, 2014, Vol. 27, pp. 627–639. doi: 10.1002/jmr.2394.
- Victoria G.D., Nussenzweig M.C. Germinal Centers. *Annu. Rev. Immunol.* 2022. 40:413–42. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-120419-022408>
- Young C., Brink R. The unique biology of germinal center B cells *Immunity* 2021; Vol. 54, pp. 1652–1664. doi: 10.1016/j.immuni.2021.07.015.
- Харченко Е. П. Иммуноэпитопный континуум родства белков и полуреактивность и аутореактивность антител. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, N. 4. С. 335–346. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
- Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):4–14. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14>.
- Харченко Е. П. Распространенность в геноме вирусов человека малых гомологичных и комплементарных фрагментов и возможная их роль. *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 4. С. 393–404. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.
- Харченко Е. П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):13–30. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
- Pradeu T., Carosella E.D. On the definition of a criterion of immunogenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, Vol. 103, pp. 17858–17863. doi: 10.1073/pnas.0608683103
- Кудряева А.А., Белоуров А.А. Протеасома: наномашинерия созидательного Успехи биологической химии, т. 59, 2019, с. 323–392.
- Altman M.O., Angeletti D., Yewdell J.W. Antibody Immunodominance: The Key to Understanding Influenza Virus Antigenic Drift. *Viral Immunology*. 2018. Vol. 31, no 2, pp. 1–8. doi: 10.1089/vim.2017.0129.
- Ke Z., Oton J., Qu K., Cortese M., et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*. 2020. doi:10.1038/s41586-020-2665-2
- Akkaya M., Kwak K., Pierce S.K. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2020; vol. 20(4) pp. 229–238. doi:10.1038/s41577-019-0244-2.
- Inoue T., Shinnakasu R., Kurosaki T. Generation of high quality memory B cells. *Front Immunol.* 2022; vol. 12: (825813). doi: 10.3389/fimmu.2021.825813.
- Narayanan H.V., Hoffmann A. From Antibody Repertoires to Cell-Cell Interactions to molecular networks: bridging scales in the germinal center. *Front. Immunol* 2022; vol. 13: (898078). doi: 10.3389/fimmu.2022.898078.
- Zhang H., Weyand C.M., Goronzy J. Hallmarks of the aging T-cell system. *The FEBS Journal* 2021; vol. 288 pp. 7123–7142 doi:10.1111/febs.15770.
- Peters B, Nielsen M, Sette A. T Cell Epitope Predictions. *Annu. Rev. Immunol.* 2020. vol. 38 pp. 123–45. doi: 10.1146/annurev-immunol-082119-124838
- Loan Ping Eng, Tin Wee Tan, Joo Chuan Tong, Söllner J. Building MHC Class II Epitope Predictor Using Machine Learning Approaches. In: Peng Zhou and Jian Huang (eds.), *Computational Peptidology, Methods in Molecular Biology*. 2015. vol. 1268, doi: 10.1007/978-1-4939-2285-7_4.
- Söllner J. Computational Peptide Vaccinology. In: Peng Zhou and Jian Huang (eds.), *Computational Peptidology, Methods in Molecular Biology*. 2015. Vol. 1268, doi: 10.1007/978-1-4939-2285-7_13
- Joglekar AV, Li G. T cell antigen discovery. *Nature Methods*. 2020. Vol. 18(8): pp. 873–880. doi: 10.1038/s41592-020-0867-z
- 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. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20>.
- Briney B., Inderbitzin A., Joyce S., Burton D.R. Commonality despite exceptional diversity in the baseline human antibody repertoire. *NATURE*. 2019. vol. 566(7744) pp. 393–397. doi:10.1038/s41586-019-0879-y.
- Soto C., Bombardi R.G., Branchizio A., Kose N, et al. High frequency of shared clonotypes in human B cell receptor repertoires. *Nature*. 2019. vol. 566(7744) pp. 398–402. doi: 10.1038/s41586-019-0934-8
- Харченко Е. П. Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(1):4–17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17>
- Харченко Е. П. Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):70–84. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84>.
- Gilesa B.M., Ross T.M. A computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) based H5N1 VLP vaccine elicits broadly reactive antibodies in mice and ferrets. *Vaccine*. Vol. 29, P. 3043–3054. doi:10.1016/j.vaccine.2011.01.100.
- Харченко Е. П. Три уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(2):4–17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-4-17>.
- Douglass J, Civelli O, Herbert E. Polyprotein gene expression: generation of diversity of neuroendocrine peptides. *Annu Rev Biochem.* 1984; Vol. 53. pp. 665–715. doi: 10.1146/annurev.bi.53.070184.003313.
- Ашмарин И. П., Фрейдлин И. С. Гипотеза об антителах как новейших регуляторах физиологических функций, созданных эволюцией. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, 1989. Т. 25, № 2. С. 176–181.
- Murphy W.J., Longo D.L., A Possible Role for Anti-idiotype Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *N Engl J Med* 2022 Vol. 386, no 4, pp. 394–396. doi: 10.1056/NEJMci2113694.
- Naveed A., Naz D., Rahman S.U. Idiotype/anti-idiotype antibodies: as a glorious savior in COVID-19 pandemics. *Translational Medicine Communications*. 2021. Vol. 6. doi:10.1186/s41231-021-00097-y.
- Dolgin E. Why rings of RNA could be the next blockbuster drug. 2023. *Nature*. Vol. 622, pp. 22–24. doi:10.1038/d41586-023-03058-7.
- Martinez MA, Jordan-Paiz A, Franco S, Nevot M. Synonymous Virus Genome Recoding as a Tool to Impact Viral Fitness. *Trends Microbiol.* 2016. Vol. 24, no 2. pp. 134–147. doi: 10.1016/j.tim.2015.11.002.

References

- Nabel G.J., Fauci A.S. Induction of unnatural immunity: prospects for a broadly protective universal influenza vaccine. *Nature Medicine*. 2010;16(12):1389–1291. doi: 10.1038/nm1210-1389.
- Van Regenmortel M. An outdated notion of antibody specificity is one of the major detrimental assumptions of the structure-based reverse vaccinology paradigm, which prevented it from helping to develop an effective HIV-1 vaccine. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:1–8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00593.
- Van Regenmortel M.H.V. Specificity, polyspecificity and heterospecificity of antibody-antigen recognition. *J. Mol. Recognit.* 2014;27:627–639. doi: 10.1002/jmr.2394.
- Victoria G.D., Nussenzweig M.C. Germinal Centers. *Annu. Rev. Immunol.* 2022; 40:413–42. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-120419-022408>
- Young C., Brink R. The unique biology of germinal center B cells *Immunity*. 2021;54:1652–1664. doi: 10.1016/j.immuni.2021.07.015.
- Kharchenko E.P. Immune epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies, *Medical Immunology /Meditsinskaya Immunologiya*. 2015;17(4):335–346 (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346
- Kharchenko E.P. The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human – its Possible Influence on Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):4–14 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14.
- 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
- Kharchenko E.P. The Coronavirus SARS-CoV-2: the Characteristics of Structural Proteins, Contagiousness, and Possible Immune Collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):13–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
- Pradeu T., Carosella E.D. On the definition of a criterion of immunogenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006;103:17858–17863. doi: 10.1073/pnas.0608683103
- Kudriaeva AA., Belogurov AA. Proteasome: nanomachinery of the creative Progress of biological chemistry. 2019;59:323–392 (In Russ.).
- Altman M.O., Angeletti D., Yewdell J. W. Antibody Immunodominance: The Key to Understanding Influenza Virus Antigenic Drift. *Viral Immunology*. 2018;31(2):1–8. doi: 10.1089/vim.2017.0129.
- Ke Z., Oton J., Qu K., Cortese M., et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*. 2020. doi:10.1038/s41586-020-2665-2
- Akkaya M., Kwak K., Pierce S.K. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(4):229–238. doi:10.1038/s41577-019-0244-2.
- Inoue T., Shinnakasu R., Kurosaki T. Generation of high quality memory B cells. *Front Immunol.* 2022;12:(825813). doi: 10.3389/fimmu.2021.825813.
- Narayanan H.V., Hoffmann A. From Antibody Repertoires to Cell-Cell Interactions to molecular networks: bridging scales in the germinal center. *Front. Immunol.* 2022;13:(898078). doi: 10.3389/fimmu.2022.898078.

Review

18. Zhang H., Weyand C. M., Goronzy J. Hallmarks of the aging T-cell system. *The FEBS Journal*. 2021;288:7123–7142 doi:10.1111/febs.15770.
19. Peters B, Nielsen M, Sette A. T Cell Epitope Predictions. *Annu. Rev. Immunol.* 2020;38:123–45. doi: 10.1146/annurev-immunol-082119-124838
20. Loan Ping Eng, Tin Wee Tan, Joo Chuan Tong, Söllner J. Building MHC Class II Epitope Predictor Using Machine Learning Approaches. In: Peng Zhou and Jian Huang (eds.), *Computational Peptidology, Methods in Molecular Biology*, 2015;1268. doi: 10.1007/978-1-4939-2285-7_4,
21. Söllner J. Computational Peptide Vaccinology. In: Peng Zhou and Jian Huang (eds.), *Computational Peptidology, Methods in Molecular Biology*. 2015;1268, doi: 10.1007/978-1-4939-2285-7_13.
22. Joglekar AV, Li G. T cell antigen discovery. *Nature Methods*. 2020;18(8):873–880. doi: 10.1038/s41592-020-0867-z
23. Kharchenko EP. Novel Method of Immunoepitope Recognition, Long-Term Immunity Markers, Immunosuppressive Domens 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.
24. Briney B., Inderbitzin A., Joyce C., Burton D.R. Commonality despite exceptional diversity in the baseline human antibody repertoire. *Nature*. 2019;566(7744):393 – 397. doi:10.1038/s41586-019-0879-y.
25. Soto C., Bombardi R.G., Branchizio A., Kose N, et al. High frequency of shared clonotypes in human B cell receptor repertoires. *Nature*. 2019;566(7744):398 – 402. doi:10.1038/s41586-019-0934-8.
26. Kharchenko E. P. Optimization of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):4 –17 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17.
27. Kharchenko EP. The Search for a Universal Influenza Vaccine: Possibilities and Limitations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):70–84 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84.
28. Gilesa BM., Ross TM. A computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) based H5N1 VLP vaccine elicits broadly reactive antibodies in mice and ferrets. *Vaccine*. 2011;29:3043–3054. doi:10.1016/j.vaccine.2011.01.100.
29. Kharchenko E. P. Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(2):4–17 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-4-17.
30. Douglass J, Civelli O, Herbert E. Polyprotein gene expression: generation of diversity of neuroendocrine peptides. *Annu Rev Biochem*. 1984;53:665 –715. doi: 10.1146/annurev.bi.53.070184.003313.
31. Ashmarin I.P., Freidlin I.S. Hypothesis on antibodies as the latest regulators of physiological functions created by evolution. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 1989;25(2):176 –181 (In Russ.).
32. Murphy W.J., Longo D.L. A Possible Role for Anti-idiotypic Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *N Engl J Med*. 2022;386(4):394 –396. doi: 10.1056/NEJMcibr2113694.
33. Naveed A., Naz D., Rahman S. U. Idiotype/anti-idiotypic antibodies: as a glorious savior in COVID-19 pandemics. *Translational Medicine Communications*. 2021;6. doi:10.1186/s41231-021-00097-y.
34. Dolgin E. Why rings of RNA could be the next blockbuster drug. *Nature*. 2023;622:22–24. doi:10.1038/d41586-023-03058-7.
35. Martinez MA, Jordan-Paiz A, Franco S, Nevot M. Synonymous Virus Genome Recoding as a Tool to Impact Viral Fitness. *Trends Microbiol*. 2016;24(2):134 –147. doi: 10.1016/j.tim.2015.11.002.

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. Тореза, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила: 02.06.2023. Принята к печати: 04.10.2023.

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, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 02.06.2023. Accepted: 04.10.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



**Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки Российской
Федерации, заслуженный врач Российской
Федерации, заведующая кафедрой
эпидемиологии и гигиены
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени
академика Е. А. Вагнера»
Минздрава России
Ирина Викторовна ФЕЛЬДБЛЮМ
отметила в декабре юбилей**

Выдающийся отечественный эпидемиолог Ирина Викторовна Фельдблюм – выпускница санитарно-гигиенического факультета Пермского государственного медицинского института. В его стенах она защитила кандидатскую и докторскую диссертации и уже почти четверть века руководит кафедрой эпидемиологии.

В стране без участия профессора И. В. Фельдблюм не проходит ни одно значимое событие, касающееся вопросов эпидемиологии.

Ирина Викторовна принимала участие в разработке Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 32.05. «Медико-профилактическое дело» и профессиональных стандартов «Специалист в области медико-профилактического дела», «Врач-эпидемиолог». Профессор И. В. Фельдблюм является автором концепции эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой, соавтором Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и основных положений и дефиниций: «эпидемиологическая безопасность медицинской помощи», «госпитальный штамм (клон)», «надлежащая эпидемиологическая практика», а так же паспорта научной специальности «Эпидемиология».

Ириной Викторовной создана и активно развивается Пермская научная школа эпидемиологов, под ее руководством подготовлено 10 докторских и 23 кандидатских диссертаций. Результаты научных исследований и опыт реализации разработанных новых подходов и технологий осуществления эпидемиологического надзора и контроля за инфекционными болезнями нашли отражение в более чем 450 опубликованных научных работах, 6 монографиях, в актовой речи, 5 патентах на изобретение, рационализаторском предложении, авторском свидетельстве, 8 свидетельствах на интеллектуальный продукт, в 31 учебно-методическом издании и учебнике.

Исследования профессора И. В. Фельдблюм и ее учеников внесли большой вклад в развитие теоретических и организационных основ современной вакцинопрофилактики. На основе результатов проведенных исследований она разработала Концепцию эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой, позволяющую управлять этой одной из самых массовых и эффективных профилактических мер в медицине. Она разработала новый подход к управлению массовой иммунизацией населения, предусматривающий переход от контроля вакцинопрофилактики по заболеваемости к риск-менеджменту.

Многочисленные исследования при участии И. В. Фельдблюм способствовали совершенствованию Национального календаря профилактических прививок, разработке проекта Национального календаря прививок для взрослых, совершенствованию основ региональных программ иммунизации и обоснованию необходимости корпоративных календарей прививок.

Результаты научных исследований профессора Фельдблюм использованы при разработке основного программного документа, определяющего государственную политику по развитию иммунопрофилактики в РФ «Стратегия развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» (утверждена распоряжением Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р).

Anniversary

И. В. Фельдблюм ведет активную общественную работу. Ирина Викторовна член секции «Эпидемиология» Научного совета РАН «Науки о жизни», эксперт РАН, член экспертного Совета Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России по медико-профилактическим наукам (2013-2018 гг.), эксперт по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней при Минздраве России, член ОНО «Союз экспертов в сфере иммунопрофилактики», заместитель председателя объединенного диссертационного совета по эпидемиологии и гигиене «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора и Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, член диссертационного совета по микробиологии и иммунологии НИИ экологии и генетики микроорганизмов УрОРАН, член профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России, эксперт комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию, член федерального учебно-методического объединения (ФУМО) в системе высшего образования по укрупненным группам специальностей и направлений подготовки 32.00.00. «Науки о здоровье и профилактическая медицина», член редколлегии и редакционных советов 4-х рецензируемых профильных журналов, в том числе «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика», член республиканских проблемных научных комиссий по внутрибольничным инфекциям и аэрозольным антропонозам, заместитель председателя ВНПО эпидемиологов, микробиологов и паразитологов и председатель его Пермского отделения.

Заслуги И. В. Фельдблюм отмечены Почетной грамотой Минздрава России, почетным знаком академика Е. А. Вагнера, ей присвоены почетные звания «Заслуженный врач РФ» и «Заслуженный деятель науки РФ», она неоднократно награждалась грамотами и благодарностями главного Федерального инспектора Пермского края, Администрации Приволжского Федерального округа, губернатора, Законодательного собрания, Министерства территориальной безопасности и Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, лауреат премии Пермского края в области науки I степени.

Ирина Викторовна Фельдблюм востребованный специалист, уважаемый ученый и мудрый наставник. Несмотря на невероятную занятость, Ирина Викторовна продолжает оставаться обаятельной красивой женщиной, открытой для душевного общения с коллегами и студентами.

Коллеги и друзья искренне желают Ирине Викторовне интереса к жизни, активного творческого долголетия и доброго здоровья!

**Редакция журнала присоединяется к добрым пожеланиям юбиляру
и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество.**

