

2019

МАРТ–АПРЕЛЬ
MARCH–APRIL

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

Том 18, № 2

Vol. 18, No 2

ОРГАН НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ
ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
Journal of National Association of the Specialists in Control of Health
Care-Associated Infections

Три уровня прогнозирования
штаммов вируса гриппа

4

Иммунологическая восприимчивость
населения мегаполиса в отношении кори
на этапе ее элиминации

18

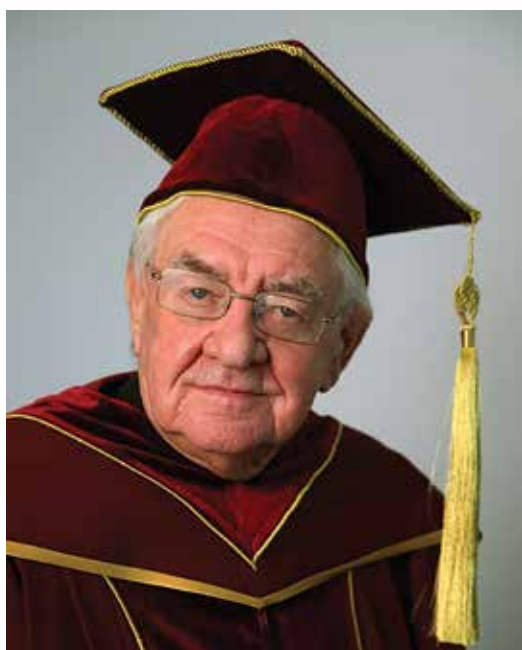
О необходимости изменения подходов
к регистрации инфекций новорожденных,
связанных с оказанием медицинской
помощи, и внутриутробных инфекций

104

12+

ISSN (Print) 2073-3046
ISSN (Online) 2619-0494

www.epidemvac.ru



*Глубокоуважаемый
Валентин Иванович!*

От души и сердца поздравляем Вас, выдающегося организатора здравоохранения, ученого, врача, неординарного человека, с 90-летием

Такой замечательный юбилей прекрасный повод очередной раз высказать Вам наше почтение и пожелать здоровья, сил, радости от каждого дня.

*Редакция журнала
«Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»*

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

ПОЧЕТНЫЙ ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Покровский В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Акимкин В. Г.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Яковлева Т. В.**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: **Ботвинкин А. Д.**, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Брусина Е. Б.**, д. м. н., профессор (Кемерово, Россия); **Ковалишена О. В.**, д. м. н., профессор (Нижний Новгород, Россия); **Костинов М. П.**, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Кузин А. А.**, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия); **Миндлина А. Я.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Савилов Е. Д.**, д. м. н., профессор (Иркутск, 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. (Москва, Россия); **Шагинян И. А.**, д. м. н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: **Балахонов С. В.**, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Борисова В. Н.**, к. х. н. (Москва, Россия); **Васин А. В.**, д. б. н., (Санкт-Петербург, Россия); **Горелов А. В.**, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Жанг Ф.**, д. м. н. (Харбин, Китай); **Зверев В. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Злобин В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Иванова О. Е.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Ишмухаметов А. А.**, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Коломиец Н. Д.**, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); **Коренберг Э. И.**, д. б. н., профессор (Москва, Россия); **Королева И. С.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Кramer 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); **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); **Титов Л. П.**, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); **Тотоян А. А.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF: **NIKOLAY I. BRIKO**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-based medicine of the Sechenov University, Chief Independent Epidemiologist of the Russian Ministry of Healthcare (Moscow, Russia)

HONORARY EDITOR-IN-CHIEF: **Valentin I. Pokrovsky**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Adviser to the Director for Innovation 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)

DEPUTIES 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); **Tatiana V. Yakovleva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Minister of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD MEMBERS: **Alexandr D. Botvinkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); **Elena B. Brusina**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia); **Olga V. Kovalishena**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Nizniy Novgorod, Russia); **Mikhail P. Kostinov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Alexandr A. Kuzin**, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg, Russia); **Alla Ya. Mindlina**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); **Evgeny D. Savilov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, 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.), (Moscow, Russia); **Igor A. Shaginyan**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL MEMBERS: **Sergey V. Balahonov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); **Vera N. Borisova**, Cand. Sci. (Chem.) (Moscow, Russia); **Andrey V. Vasin**, Dr. Sci. (Biol.), (St. Petersburg, Russia); **Alexandr V. Gorelov**, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Fengmin Zhang**, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); **Vitaliy V. Zverev**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Vladimir I. Zlobin**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); **Olga E. Ivanova**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); **Aidar A. Ishmuhametov**, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Natalia D. 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); **Irina V. Mikheeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Patricia Nattell**, Professor (Oxford, UK); **Gennadiy G. Onishchenko**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Bogdan Petrunov**, Academician of the Bulgarian, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Sofia, Bulgaria); **Anna Yu. Popova**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Nikolay V. Rudakov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); **Vladimir L. Stasenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); **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)

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.epidemiavac.ru. Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru). DOI: 10.31631/2073-3046

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.epidemiavac.ru/jour Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, and in EBSCO.

ISSN (Print) 2073-3046
ISSN (Online) 2619-0494



В НОМЕРЕ

Проблемные статьи

Три уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа
Е. П. Харченко 4

Оригинальные статьи

Иммунологическая восприимчивость населения
мегаполиса к кори на этапе ее элиминации
А. В. Ноздрачева, Т. А. Семенов, М. Н. Асатрян с соавт.18

Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии
и тактики специфической профилактики коклюша
в современных условиях
К. А. Субботина, И. В. Фельдблюм,
Е. А. Кочергина с соавт.27

Эпидемиологические проявления иксодовых клещевых
боррелиозов в г. Иркутске и других частях
евразийского ареала
О. В. Мельникова, Е. И. Андаев34

Многолетняя динамика заболеваемости населения
Омской области раком предстательной железы
В. Л. Стасенко, Н. Г. Ширлина, В. А. Ширинский с соавт.47

Эпидемическое неблагополучие
по катетер-ассоциированным инфекциям кровотока
среди пациентов, получающих заместительную
почечную терапию
Д. В. Квашнина, О. В. Ковалишена,
О. М. Сутырина с соавт.52

Роль термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206
в L- и S-форме в формировании иммунного ответа
у белых мышей
В. И. Дубровина, Т. П. Старовойтова,
С. А. Витязева с соавт.62

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Противодифтерийный антитоксический иммунитет
у населения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области
Е. В. Ковалев, Г. Г. Харсеева, С. А. Ненадская с соавт.68

Особенности эпидемиологии гепатита А в регионе
с селективной стратегией вакцинации населения
Т. А. Баянова, Н. А. Лиханова, Н. А. Кравченко с соавт. 74

Оценка уровня вируснейтрализующих антител
к энтеровирусу 71 у детей в г. Екатеринбурге
(2010–2017 гг.)
О. М. Оленькова, Н. С. Субботина, В. В. Нечаева с соавт.84

Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией
среди доноров компонентов крови, медицинских
работников в Дальневосточном регионе (2008–2017 гг.)
Е. А. Базыкина, В. Б. Туркутюков, О. Е. Троценко89

Национальный календарь профилактических прививок:
качество исполнения и определяющие факторы
Т. А. Платонова, А. А. Голубкова, Е. С. Колтунова с соавт.97

О необходимости изменения подходов к регистрации
инфекций новорожденных, связанных с оказанием
медицинской помощи, и внутриутробных инфекций
М. В. Иванова, А. Я. Миндлина, А. Б. Серебряный 104

Обзор

Генетические факторы, определяющие индивидуальные
особенности течения геморрагической лихорадки
с почечным синдромом
Е. А. Тюгаева, В. И. Корчагин, К. О. Миронов с соавт. 113

Информация Роспотребнадзора

Сведения об инфекционных и паразитарных
заболеваниях в 2018 г. в России61

Перечень территорий Российской Федерации,
эндемичных по клещевому энцефалиту в 2018 г.83

Информация ЕРБ ВОЗ

Туберкулез с лекарственной устойчивостью может стать
преобладающей формой туберкулеза в Европе.
Пришло время ликвидировать туберкулез 103

Информация для авторов:

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

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains
E. P. Kharchenko 4

Original Articles

- Immunological Susceptibility of Metropolis Population to Measles in its Elimination Stage
A. V. Nozdracheva, T. A. Semenenko,
M. N. Asatryan et al. 18

- Epidemiological Rationale for Changing the Strategy and Tactics of Vaccination of Pertussis in Current Conditions
K. A. Subbotina, I. V. Feldblum,
E. A. Kochergina et al. 27

- Epidemiological Manifestations Ixodid Tick-Borne Borrelioses in Irkutsk and in other Parts of the Eurasian Area
O. V. Melnikova, E. I. Andaev 34

- The Long-Term Dynamics of the Incidence of Prostate Cancer in the Omsk Region
V. L. Stasenko, N. G. Shirлина, V. A. Shirinsky et al. 47

- Epidemic Outbreak of Catheter-Associated Bloodstream Infections among Patients Receiving Renal Replacement Therapy
D. V. Kvashnina, O. V. Kovalishena,
O. M. Sutyryna et al. 52

- The Role of *Brucella abortus* I-206 Thermoextracts in L- and S-form in Shaping the Immune Response in White Mice
V. I. Dubrovina, T. P. Starovoytova,
S. A. Vityazeva et al. 62

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Anti-Diphtheria Antitoxic Immunity in the Population of Rostov-on-Don and the Rostov Region
E. V. Kovalev, G. G. Kharseeva, S. A. Nenadskay et al. 68

- Features of Epidemiology of Hepatitis A in the Region with the Selective Strategy of Vaccination of the Population
T. A. Bayanova, N. A. Lichanova,
N. A. Kravchenko et al. 74

- Assessment of the Level of Virus Neutralizing Antibodies to Enterovirus 71 in Children in Ekaterinburg (2010–2017)
O. M. Olenkova, N. S. Subbotina,
V. V. Nechaeva et al. 84

- Epidemiological Surveillance over HIV-infection among Blood Donors, Medical Practitioners in the Far Eastern Federal District (2008–2017)
E. A. Bazykina, V. B. Turkutyukov, O. E. Trotsenko 89

- National Vaccination Schedule: Quality of Performance and Determining Factors
T. A. Platonova, A. A. Golubkova,
E. S. Koltunova et al. 97

- The Necessity to Change the Approaches to the Registration of Healthcare-Associated Infections Newborns and Intrauterine Infections
M. V. Ivanova, A. Ya. Mindlina, A. B. Serebriy 104

Review

- Genetic Factors in Individual Predisposition toward Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome
E. A. Tyugaeva, V. I. Korchagin, K. O. Mironov et al. 113

Rospotrebnadzor information

- Morbidity of Infectious and Parasitic Diseases in Russia in 2018 61

- The List of Territories of the Russian Federation Endemic for Tick-Borne Encephalitis in 2018 83

WHO/Europe information

- Drug resistant strains could become the dominant form of TB in Europe: it's time to end TB 103

Information for Authors:

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

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-68159 от 21 декабря 2016.
© Учредитель Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. © Издатель ООО «Нумиком»: Верхняя Красносельская 10-1-57, 107140 Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: шеф-редактор – А. М. Саардак. Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская. Тираж: 2500 экз. 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
Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписной индекс журнала 20140 в каталоге Роспечати. Цена свободная.

The journal is registered by Roskomnadzor of the Russian Federation: Certificate of Registration PI No. FS 77-68159 dated December 21, 2016.
© Founder Noncommercial partnership «National Association of the Specialists in Control of Health Care-Associated Infections»: <http://nasci.ru>. © Publisher LLC «Numikom»: Verkhnyaya Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140 Moscow, Russia. Editorial staff of the journal «Epidemiology and Vaccinal Prevention»: Editor-in-Chief – A. M. Saardak. Layout – O. Krainova. Proofreader – E. I. Yasinskaya. Circulation: 2500 copies. Verkhnyaya Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140 Moscow, Russia. Tel.: +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru Sites: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
Printed in LLC «Tver factory of print»: Belyakosky lane, 46, Tver, Russia. The subscription index of the journal 20140 in the Rospechat catalog. Price free.

Три уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа

Е. П. Харченко*

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

Резюме

Актуальность. Снижения заболеваемости и смертности от гриппа и вызываемых им осложнений можно успешно добиться, если вакцинные штаммы будут соответствовать циркулирующим. Существует по крайней мере 3 уровня прогнозирования: прогнозирование вакцинных штаммов на предстоящий эпидсезон; прогнозирование тенденции изменения вирусов гриппа на 2–3 года вперед; прогнозирование появления препандемических штаммов вируса. **Цель работы** состояла в анализе возможностей биоинформатики реализовать прогнозирование на этих 3 уровнях для подтипов H1N1 и H3N2. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы доступные в Интернете базы данных первичных структур гемагглютинина (HA) штаммов H1N1 и H3N2, выделенных в эпидсезон гриппа 2016–2017 – 2018–2019 гг. На первом уровне прогнозирования использована адаптированная скрытая марковская модель, на втором – выполнялся поиск инвариантов в HA H1N1 и его антигенных сайтах, а на третьем уровне прогнозирование строилось на основе выявления инвариантов во внутренних белках пандемических штаммов. **Результаты.** Предсказана циркуляция нескольких доминирующих штаммов в эпидсезоне 2018–2019 гг., показано существование инвариантов в HA H1 и в его антигенных сайтах HA H1N1 и сделан вывод о маловероятности угрозы возникновению пандемии гриппа, вызванной птичьими штаммами вируса гриппа. **Заключение.** Биоинформационный подход можно рассматривать как ценный инструмент в прогнозировании на разных уровнях циркуляции определенных штаммов вируса гриппа в эпидсезон.

Ключевые слова: вирус гриппа, прогнозирование, эпидсезон, пандемия, антигенные сайты

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: 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>.

Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains

E. P. Kharchenko**

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

Abstract

Relevance. The influenza vaccine can reduce the incidence and mortality from influenza if that are antigenically the same or related to the viruses. There are at least 3 levels of prediction: vaccine strains for the upcoming epidemic season; the trend of influenza viruses for 2–3 years ahead, the emergence of pre-pandemic virus strains. **The aim** of the work was to analyze the potential of bioinformatics to implement prediction at these 3 levels for subtypes H1N1 and H3N2. **Materials and methods.** For the computer analysis, the database of the hemagglutinin (HA) primary structures of the H1N1 and H3N2 strains isolated in the influenza epidemiological season 2016–2017 – 2018–2019 was used from the Internet. At the first prediction level, an adapted hidden Markov model was used, at the second, invariants were searched for HA H1N1 and its antigenic sites, and at the third level, prediction was based on identifying invariants in structural proteins of pandemic strains. **Results.** The circulation of several dominant strains in the epidemiological season 2018–2019 was predicted, the existence of invariants in HA H1 and its antigenic sites HA H1N1 was shown, and it was concluded that the threat of an influenza pandemic caused by avian influenza viruses was unlikely. **Conclusion** The bioinformatics approach can be considered as a valuable tool in predicting, at different levels of circulation, certain strains of the influenza virus in the epidemic season.

Key words: influenza, influenza virus strain, prediction, epidemic season

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko E. P. Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (2): 4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-4-17>.

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова», вед. научн. сотр. Тел./факс: 8 (812) 552-70-31 (служебн.); 8 904 338-22-80 (моб.), neuro.children@mail.ru. ©Харченко Е. П.

** For correspondence: Eugene P. Kharchenko Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, leader researcher. Phone/Fax: +7 (812) 552-70-31 (office); +7 904 338-22-80, neuro.children@mail.ru ©Kharchenko E. P.

Введение

Для разных целей прогнозирования относительно штаммов вирусов гриппа используются различные концептуальные подходы и по крайней мере три уровня.

Первый уровень связан с определением вакцинного штамма (по каждому подтипу вируса гриппа, входящему в состав трех- либо четырехвалентной вакцины) на предстоящий эпидсезон гриппа посредством анализа информации о циркулирующих в текущем эпидсезоне штаммов. Второй уровень имеет отношение к прогнозированию тенденции эволюции вирусов гриппа на 2–3 года вперед и предполагает наличие базы данных по вирусам, охватывающей определенную эпоху. Его результаты полезны для планирования производства вакцин на последующие годы. Поскольку роль гемагглютинина (НА) является определяющей в распространении вируса гриппа и в формировании популяционного иммунитета к нему, то первые два аспекта прогнозирования ограничиваются рассмотрением изменения преимущественно первичной структуры НА. Прогнозирование возникновения будущих пандемий гриппа – предмет анализа третьего уровня и является наиболее сложным. До развития новых технологий секвенирования геномов и белков информационная база для прогнозирования изменений вирусов гриппа была недостаточной, и оно представлялось даже невозможным.

Накопившиеся в последние годы, после пандемии гриппа 2009 г., огромные доступные базы данных по молекулярным характеристикам вирусов гриппа стимулировали внедрение методов биоинформатики для прогнозирования их изменений [1, 2]. **Цель данной статьи** – показать возможности биоинформативного подхода к прогнозированию изменений вирусов гриппа на трех уровнях применительно к подтипам H1N1 и H3N2.

Материалы и методы

Первый уровень. Описание этого уровня прогнозирования подробно изложено ранее [3], и в данной статье приводится лишь краткое его описание (с дополнением) для понимания сущности особенностей последних двух эпидсезонов. Компьютерный анализ первичной структуры НА включал штаммы (с полностью секвенированным НА) вируса гриппа подтипов H1N1 и H3N2, выделенные в северном полушарии у человека в эпидемических сезонах 2017–2018 и 2018–2019 гг. с 1 октября предыдущего года по 1 февраля последующего года. Общая численность штаммов по H1N1 и H3N2 составила соответственно 4663 и 5263. Источником первичных структур НА служила общедоступная в Интернете база данных (<http://www.platform.gisaid.org>). Во всех выборках были отсеяны штаммы со вставками, делециями или неидентифицированными позициями в первичной структуре НА, а также штаммы с резко отличающейся структурой либо

идентичные по НА штаммы из одного и того же источника. После фильтрации численность штаммов в каждой из анализируемых выборок снижалась примерно на 75–80%.

Для построения оптимальной первичной структуры НА возможного вакцинного штамма использована скрытая модель Маркова [4], адаптированная нами применительно к специфике, связанной с особенностями структуры НА и его эволюции. Первоначально для каждого года в последовательности из 566 позиций (длина НА) определяли расположение инвариантных (консервативных) аминокислот или их блоков для всей выборки штаммов, выделенных и секвенированных в период с 1 октября предыдущего года по 1 февраля последующего года. Следующий этап состоит в размещении конкретных аминокислот в вариабельных позициях между инвариантными блоками. Для этого определяли все аминокислотные замены и их частоты по каждой вариабельной позиции для НА всех включенных в анализ штаммов анализируемого эпидсезона. По каждой вариабельной позиции частоты встречаемости замещающих аминокислот резко отличаются, что упрощает процедуру достраивания аминокислотных последовательностей между консервативными позициями поскольку отпадает необходимость расчета вероятности нахождения конкретной аминокислоты в исследуемой позиции и вероятность соседства ее с другой. Аминокислота с наибольшей частотой встречаемости в ряду замен для конкретной позиции в первичной структуре НА названа нами как доминирующая, и поскольку сам процесс восстановления первичной структуры НА возможного вакцинного штамма построен на заполнении «инвариантной» цепи доминирующими аминокислотами, то построенная цепь НА названа также доминирующей (далее ради краткости она будет именоваться как «доминирующая последовательность НА»). В некоторых позициях ряд замещающих аминокислот содержит две разные аминокислоты с очень близкими высокими частотами встречаемости, что служит свидетельством доминирования в сезоне по крайней мере двух штаммов и предвестником того, что в любом варианте прогнозирования штаммов при вакцинации риск инфицирования в предстоящем сезоне не снизится на 50–60%, если обе эти доминантные аминокислоты входят в иммунные эпитопы НА, поскольку одним вакцинным штаммом или доминирующей последовательностью НА не возможно охватить многообразия изменений НА. Наличие двух доминирующих аминокислот в ряду замен в той или иной позиции требует уточнения о допустимых соседствующих аминокислотах, и для этого можно воспользоваться расчетами вероятности встречающихся в НА дуплетов (либо триплетов) аминокислот.

Для оценки рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по вакцинным штаммам H1N1 и H3N2 на эпидсезоны 2017–2018, 2018–2019 и 2019–2020 гг. построенные

доминантные последовательности HA сравнивали с HA штаммов, рекомендованных ВОЗ для включения в состав вакцины. Поскольку успешность выбора вакцинного штамма будет определяться близостью его HA к HA циркулирующих штаммов в эпидсезоне, то иллюстрацией близости может служить такой простой интегральный показатель как частотное распределение штаммов по общему числу аминокислотных различий первичной структуры HA циркулирующих штаммов от HA вакцинного штамма или доминирующей последовательности HA соответственно по интервалам различий. Для этого были использованы интервалы различий HA на 0–5 (А), 6–10 (Б) и >10 (В) аминокислотных остатков (табл. 1). Достоверность различий распределений штаммов по этим интервалам по вакцинному штамму и доминирующей последовательности HA оценивали по статическому критерию для сравниваемых выборочных долей вариантов [5]. Дополнительным показателем различий прогнозирования были средние (интервальные) значения отличий первичной структуры HA всех штаммов эпидсезона соответственно от HA рекомендованного ВОЗ штамма и доминантной последовательности HA. Статистическую значимость их различий оценивали по критерию Стьюдента [5].

Для сопоставления доминирующих последовательностей смежных эпидсезонов определяли изменения первичной структуры последующей доминирующей последовательности по отношению к предыдущей (см. табл. 1).

Второй уровень. Предметом анализа служили изменения построенных доминирующих последовательностей HA штаммов H1N1 и иммунных эпитопов в них. Была составлена сводка изменений иммунных эпитопов HA единичных штаммов от 1918 г. до 2009 г. и осуществлен поиск в ней инвариантных и редко мутирующих позиций. Для выявления особенностей трансляционного кода HA штаммов H1N1 были использованы более 100 других выделенных в разные годы штаммов.

Третий уровень. Его методология была разработана нами ранее [6], и объектами анализа на данном уровне чаще всего служат штаммы с резко отличающейся структурой HA. Компьютерный анализ включал первичные структуры внутренних белков (PB1, PB2, PA, NP, M1, M2 NS2) 150 штаммов вируса гриппа А, выделенных у человека, свиньи и птиц, в числе которых подтипы H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N9, H9N2, H10N3, H7N7, H4N6 и H6N1. Из-за вариативности длины NS1 белок был исключен из анализа. Обучающая выборка пандемических штаммов (ПШ)

Таблица 1. Распределение количества штаммов по интервалам различий первичной структуры их HA от доминантной последовательности HA и HA вакцинного штамма для эпидсезонов 2017–2019 гг.

Table 1. The distribution of the number of strains by the intervals of differences in the primary structure of their HA from the dominant sequence of HA and HA of the vaccine strain for epidemic seasons 2017–2019

Период выделения штаммов The period of isolation of strains	Штаммы, рекомендованные ВОЗ (ШРВОЗ), доминирующие последовательности (ДП) The strains recommended by WHO (SRWHO), the dominant sequence (DS)	А	Б	В	x_{cp}	Σ
H1						
01.10.2017–01.02.2018	ШРВОЗ/SR WHO (2018–2019)*	134	106	1	(5-6)	241
01.10.2018–01.02.2019	ШРВОЗ/SR WHO (2018–2019)*	35	445	36	(8)	516
01.10.2018–01.02.2019	ШРВОЗ/SR WHO (2019–2020)**	31	439	46	(8)	516
H3						
01.10.2017–01.02.2018	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	226	12	3	(2-3)	241
01.10.2018–01.02.2019	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	297	218	1	(5)	516
01.10.2018–01.02.2019	ДП/DS (01.10.2018–01.02.2019)	406	109	1	(4-5)	516
01.10.2017–01.02.2018	ШРВОЗ/SR WHO (2018–2019)***	12	216	30	(8-9)	258
01.10.2018–01.02.2019	ШРВОЗ/SR WHO (2018–2019)***	3	212	85	(10-11)	300
01.10.2018–01.02.2019	ШРВОЗ/SR WHO (2019–2020)****	42	3	255	(16)	300
01.10.2017–01.02.2018	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	138	32	88	(6-7)	258
01.10.2018–01.02.2019	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	34	19	247	(12)	300
01.10.2018–01.02.2019	ДП/DS (01.10.2018–01.02.2019)	150	63	87	(8)	300

Примечание: ШРВОЗ – штамм, рекомендованный ВОЗ для вакцины на соответствующий эпидсезон; ДП – доминантная последовательность, построенная по штаммам по соответствующему периоду их выделения; x_{cp} – интервал значения средней. Σ – численность штаммов выборки; А, Б и В – соответственно интервалы различий на 0–5, 6–10 и > 10 аминокислот. *A/Michigan/45/2015 (H1N1); **A/Brisbane/02/2018; ***(H1N1)A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2); ****A/Kansas/14/2017/ H3N2.

Note: SR WHO – a strain recommended by the World Health Organization for a vaccine for the corresponding epidemic season; DS – the dominant sequence, built on the strains for the corresponding period of their selection; x_{mid} is the interval of the mean value. Σ is the number of sample strains; A, B and C – respectively, the intervals of differences by 0–5, 6–10 and > 10 amino acids. *A/Michigan/45/2015 (H1N1); **A/Brisbane/02/2018; ***(H1N1)A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2); ****A/Kansas/14/2017/H3N2.

включала H1N1 A/Brevig Mission/1/18, H1N1 A/USSR/90/1977, H1N1 A/California/08/2009, H2N2A/Japan/305/1957 и H3N2 A/Aichi/2/1968. Путем сравнения аминокислотных последовательностей внутренних белков пяти ПШ обучающей выборки для каждого белка выводили матрицу инвариантности первичной структуры (МИПС) ПШ. Затем был выполнен поиск в контрольной выборке других ПШ и определены отличия белков неПШ от МИПС. Исключение штамма из числа ПШ проводилось при наличии хотя бы одного отличия структуры их внутренних белков от МИПС.

Дополнительно в генах HA пандемических и птичьих штаммов анализировали присутствие иницирующей у эукариот трансляцию консенсусной последовательности Козак CCG/ACCATG и *in silico* определяли транслируемый с этой последовательностью белок.

В статье используется двойной международный код аминокислот: A,Ala – аланин, C,Cys – цистеин, D,Asp – аспарагиновая кислота, E,Glu – глутаминовая кислота, F,Phe – фенилаланин, G,Gly – глицин, H,His – гистидин, I,Iso – изолейцин, K,Lys – лизин, L,Leu – лейцин, M,Met – метионин, N,Asn – аспарагин, P,Pro – пролин, Q,Gln – глутамин, R,Arg – аргинин, S,Ser – серин, T,Tre – треонин, V,Val – валин, W,Try – триптофан, Y,Tyr – тирозин.

Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: A – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин, X – любое основание.

Результаты и обсуждение

Цель прогнозирования на первом уровне состояла в построении оптимальных структур (доминирующих последовательностей) HA подтипов H1N1

и H3N2 вируса гриппа для вакцинных штаммов двух последних (2017–2018 и 2018–2019 гг.) и будущего (2019–2020 гг.) эпидсезонов и в сравнении их с первичной структурой HA штаммов, рекомендованных ВОЗ для включения в вакцину. Внимание к этим эпидсезонам мотивировано тем, что эпидсезон 2017–2018 гг., судя по числу образцов, оказавшихся позитивными к вирусу гриппа, оказался в некоторых странах (особенно в США [7]) наихудшим за длительный период наблюдения, а в текущем эпидсезоне 2018–2019 гг. максимум числа заболевших с подтвержденным диагнозом «грипп» отмечен позднее, чем в эпидсезоне 2017–2018 гг., на 2 недели, после чего фиксировался быстрый темп ослабления эпидемии гриппа в северном полушарии. Кроме того, возникла неопределенность с рекомендацией ВОЗ по вакцинному штамму для подтипа H3N2 на эпидсезон 2019–2020 гг. (см. материалы сайта ВОЗ в Интернете).

В таблице 1 дано сравнение показателей доминирующих последовательностей и HA вакцинных штаммов для эпидсезонов 2017–2019 гг. по распределению числа штаммов по интервалам различий их первичных структур от них.

Этапы построения доминирующей последовательности HA описаны в разделе «Методы», и на рисунке 1 представлен ее короткий фрагмент для выборки штаммов H3N2 эпидсезона 2017–2018 гг. Последовательность строилась по штаммам, циркулировавшим с 1 октября 2017 г. по 1 февраля 2018 г.

В полном варианте рисунка 1 спрессована информация об изменчивости первичной структуры HA всех отфильтрованных штаммов эпидсезона. Сравнение их по нескольким эпидсезонам служит ценным источником информации как для первого, так и второго уровней прогнозирования изменений

Рисунок 1. Фрагмент доминантной последовательности гемагглютинина для штаммов H3N2 эпидсезона 2017/2018 гг.

Figure 1. Fragment of the dominant hemagglutinin sequence for strains H3N2 of the epidemiological season 2017/2018

100	W	W	W
101	D	D	D
102	L	L	.L(256)I(2)
103	F	F	F
104	V	V	V
105	E	E	E
106	R	R	R
107	S	S	.N(3)S(255)
108	K	K	.K(168)R(90)
109	A	A	.V(1)A(257)
110	Y	Y	.H(9)Y(249)
111	S	S	S
112	N	N	.N(252)S(6)
113	C	C	C
114	Y	Y	Y

доминирующей последовательности. Первый вертикальный ряд аминокислот на рисунке 1 является последовательностью HA вакцинного штамма, рекомендованного ВОЗ (A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), представлен для сравнения), второй вертикальный ряд аминокислот – собственно сама построенная доминирующая последовательность HA, параллельно ей, правее – «скелет» молекулы с расположением инвариантных (представлены обозначениями аминокислот) и переменных (представлены точками) сайтов. За последними следует горизонтальный ряд всех замещающих аминокислот, обнаруженных в этих позициях HA у разных штаммов, с указанием (в скобках) для каждой аминокислоты частоты ее встречаемости. Строилась доминирующая последовательность HA вставлением в цепь с инвариантными блоками доминантной аминокислоты из приводимого горизонтального ряда замещающих аминокислот. Особенность распределения встречаемости замен – резкие различия их частот. Условно их можно разделить на доминантные, промежуточные и минорные. В ряду замещающих аминокислот доминантные (их частота встречаемости > 100, если исходная выборка включает > 100 штаммов) преимущественно единственные. Но нередко выявляются позиции с двумя (позиция 108, см. на рис. 1) и даже с тремя доминантными аминокислотами. К минорным аминокислотным заменам условно отнесены те, частота встречаемости которых варьирует от 1 до 10. Промежуточные по частоте замены исчисляются десятками, они нередки, и их важно учитывать при характеристике антигенного спектра штаммов в эпидсезоне. Уточнения по выбору аминокислоты в варьирующей позиции можно дополнить, используя ограничения по встречаемости дуплетов аминокислот в HA. Такие уточнения особенно полезны в случае встречаемости в ряду замен соответствующей позиции молекулы HA двух доминантных замен либо, когда помимо доминантной замены, имеются замены с промежуточной частотой, служащие свидетельством того, что в текущем эпидемическом сезоне преобладают несколько социркулирующих штаммов.

Для лучшего понимания приведенных в таблице 1 данных по периодам необходимо дать краткое описание схемы регулярной подготовки к предстоящему эпидсезону гриппа, проводимой ВОЗ, и пояснить, какие неопределенности связаны с выбором вакцинного штамма конкретно на примере сезонов 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. Выбор комитетом ВОЗ вакцинных штаммов для эпидемического сезона 2018–2019 гг. (условно назовем его как «текущий») в северном полушарии утверждался в феврале 2018 г на основе анализа циркулировавших штаммов в 2017–2018 гг. (его временные границы для выделения штаммов и секвенирования их HA по регламенту определены с 1 октября 2017 г. по 1 февраля 2018 г.), а затем до 30 сентября 2018 г. шел активный процесс производства

вакцин и их испытания. Циркулировавшие же в промежутке с февраля по октябрь 2018 г. штаммы вируса гриппа не учтены в рекомендациях ВОЗ, и в них за этот период возможны изменения, которые могут полностью опрокинуть прогнозы, сформулированные комитетом ВОЗ ранее (в феврале 2018 г.). Такой регламент принятия рекомендаций ВОЗ объясняется длительностью процесса производства и испытания новой вакцины.

Штаммы, выделенные в текущем эпидсезоне 2018–2019 гг. (с 1 октября 2018 г. по 1 февраля 2019 г.), используются нами не только для прогнозирования доминирующей последовательности HA на будущий эпидсезон 2019–2020 гг, но и для оценивания ранее спрогнозированной для него доминирующей последовательности HA по данным эпидсезона 2017–2018 гг. Такая же двойная параллельная оценка прогнозирования осуществлялась для каждого эпидсезона и по вакцинным штаммам, рекомендованным ВОЗ. Соответственно в таблице 1 для каждого эпидсезона и для доминирующей последовательности HA, и для штаммов, рекомендованных ВОЗ, приводится оценка прогнозирования, выполненного для текущего эпидсезона по данным прошлого эпидсезона, и оценка прогнозирования на будущий эпидсезон по данным текущего эпидсезона. Такое двойное параллельное сравнение позволяет выявить эффективность разных подходов прогнозирования.

Сопоставление показателей для HA H1 по доминирующей последовательности и штамму, рекомендованному ВОЗ, свидетельствует о превосходстве доминирующей последовательности в обоих последних эпидсезонах: она более близка, чем штамм, рекомендованный ВОЗ, к структуре HA циркулировавших штаммов и существенно отличается в отражении сдвигов в распределении штаммов по интервалам А, Б и В в эпидсезоне. Рекомендованный ВОЗ (по данным эпидсезона 01.10.2017 – 01.02.2018 гг.) вакцинный штамм на эпидсезон 01.10.2018 – 01.02.2019 гг. A/Michigan/45/2015 (H1N1) очень слабо отразил сдвиг в распределении штаммов по интервалам А, Б и В в эпидсезоне 01.10.2018 – 01.02.2019 гг., в то время как соотношение доминирующей последовательности эпидсезона 01.10.2017 – 01.02.2018 гг. к штаммам иллюстрирует резкое изменение представленности циркулирующих штаммов эпидсезона 01.10.2018 – 01.02.2019 гг. по всем интервалам различий. Чтобы раскрыть природу различий, выявляемых вакцинным штаммом и доминирующей последовательностью, в последней были охарактеризованы изменения структуры от эпидсезона 01.10.2016 – 01.02.2017 гг. к эпидсезону 01.10.2018 – 01.02.2019 гг. (табл. 2), что невозможно было проделать с HA вакцинных штаммов, поскольку один и тот же вакцинный штамм A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) был рекомендован ВОЗ на оба последних эпидсезона.

Таблица 2. Сравнение доминирующих последовательностей HA смежных эпидсезонов по возникшим в них изменениям

Table 2. Comparison of the dominant sequences of HA adjacent epidseasons for the changes in them

Сравниваемые сезоны Compare seasons	Изменения в ДП Changes	Σ
H1		
ДП 2015/2016 – ДП 2016/2017	Идентичны Are identical	0
ДП 2016/2017 – ДП 2017/2018	S91R, S181T, I312V	3
ДП 2017/2018 – ДП 2018/2019	S200P	1
H3		
ДП 2015/2016 – ДП 2016/2017	N137K N187K I422V G500E	4
ДП 2016/2017 – ДП 2017/2018	K137N T147K R158K K187N R277Q V422I E500G	7
ДП 2017/2018 – ДП 2018/2019	E 78G K108R N137K K158G N187K Q277R H327Q I422V G500E	9

В таблице 2 можно видеть, что в доминирующей последовательности эпидсезона 01.10.2018 – 01.02.2019 гг., по сравнению с таковой эпидсезона 01.10.2017 – 01.02.2018 гг., произошло 9 замен, из которых 6 являются (выделены курсивом) реверсиями тех же позиций доминирующих последовательностей двух предшествующих ей эпидсезонов. Поскольку доминирующая последовательность является прообразом штаммов с доминирующими аминокислотами в HA и не отражает штаммы, например, те, в структуре HA которых аминокислотные замещения с промежуточной частотой встречаемости, естественно возник вопрос: порождены ли изменения в доминирующей последовательности эпидсезона 2018–2019 гг. новыми мутациями либо они являются следствием перераспределения в доминировании теми циркулировавшими штаммами, у которых в измененных позициях были аминокислоты с промежуточной частотой встречаемости? Оказалось, что все 9 замен в доминирующей

последовательности эпидсезона 01.10.2018 – 01.02.2019 гг. не являются мутациями, а проявились в ней в результате смены доминировавших штаммов на штаммы, имевшие ранее в соответствующих позициях аминокислоты с промежуточной частотой встречаемости, что отражено на рисунке 2. В левом столбце его – перечень тех 9 позиций аминокислот эпидсезона 01.10.2018 – 01.02.2019 гг., в которых произошли замены после эпидсезона 2017–2018 гг. (см. табл. 2), а правее расположены позиции тех же аминокислот в доминирующих последовательностях соответственно эпидсезонов 2017–2018 и 2016–2017 гг. Примечательно, что выборки штаммов H3N2 эпидсезонов 2016–2017 и 2017–2018 гг., но не более поздние, содержали в своем составе штаммы, HA которых практически были не отличимы от доминирующей последовательности 01.10.2018 – 01.02.2019 гг. В последнем произошло лишь перераспределение ролей штаммов предшествующих ему двух сезонов.

Рисунок 2. Сравнение переменных позиций доминирующих последовательностей HA трех эпидсезонов
Figure 2. Comparison of the variable positions of the dominant HA sequences of three epidemic seasons

2018-2019	2017-2018	2016-2017
78 G K (4) R (1) E (96) G (199)	E K (4) E (202) G (52)	E K (10) E (1399) G (9)
103 R K (92) R (207) Q (1)	K K (168) R (90)	K K (1271) R (146) T (1)
137 K K (215) D (5) N (77) S (1) T (2)	N K (116) N (142)	K K (901) D (1) E (3) I (2) Y (1) N (508) S (2)
153 G K (37) R (11) G (252)	K K (139) R (58) G (61)	R K (220) R (916) E (5) G (277)
187 K K (210) N (90)	N K (91) D (3) N (164)	K K (812) R (14) D (3) N (586) S (2) T (1)
277 R R (233) Q (67)	Q R (101) Q (157)	R R (1193) L (1) Q (224)
327 Q H (49) L (1) Q (250)	H H (174) Q (84)	H H (1236) Y (2) Q (180)
422 V I (97) V (201) F (1) T (1)	I I (168) V (89) T (1)	V I (602) V (812) F (4)
500 E E (202) G (98)	G E (92) G (166)	E E (815) G (603)

Сходная с H3N2 ситуация выявлена и для штаммов подтипа H1N1, для которого свойственно, как видно из таблицы. 2, значительно меньшее изменение доминирующей последовательности. Обобщая, можно предположить, что на протяжении трех последних эпидсезонов циркулировали с разной частотой встречаемости преимущественно одни и те же штаммы, порождая разные сценарии доминирования и формируя иммунитет у населения. Поэтому на третий год их циркуляции потенциал восприимчивости к ним населения будет уже сниженным и раньше на спад пойдет волна эпидемии 2018–2019 гг., что было отмечено ВОЗ по северному полушарию на 6 и 7 недели 2019 г. и системой надзора за гриппом в России. Не исключен сценарий возникновения второй волны эпидемии после наблюдаемого сейчас ее спада из-за вытеснения в доминирующие других циркулирующих штаммов. Особенности статистики встречаемости аминокислот в переменных позициях HA H3 штаммов эпидсезона 2018–2019 гг. проявляются в существовании в HA 8 позиций, которым соответствуют 2 доминирующие аминокислоты, и 17 позиций, доминирующим аминокислотам которых сопутствуют замены аминокислот с промежуточной частотой встречаемости, т.е. нет недостатка в возникновении разных сценариев доминирования среди циркулирующих штаммов, в том числе и варианта социркуляции в сезоне нескольких доминирующих штаммов, что, вероятно, и породило неопределенность для своевременного (в феврале 2019 г.) принятия комитетом ВОЗ по гриппу рекомендации по вакцинному штамму подтипа H3N2 на сезон 2019–2020 гг. Глобальное по северному полушарию снижение волны эпидемии гриппа на 6–7 неделях 2019 г. и быстрый темп ослабления эпидемии гриппа в северном полушарии вряд ли можно объяснить только эффектом предшествующей вакцинации населения, игнорируя сдвиги в доминировании циркулирующих штаммов вируса гриппа.

Подтверждением неоптимального выбора ВОЗ вакцинного штамма A/Michigan/45/2015 (H1N1) на эпидсезон 2018–2019 гг. служит анализ позиций аминокислот, входящих в состав антигенных сайтов HA H1. Среди них имеются 2 позиции (91 и 181), в которых у A/Michigan/45/2015 (H1N1) по сравнению с большинством циркулировавших в эпидсезоне штаммов, находятся минорные замены. Особенно сильное несоответствие по 91-й позиции, где находится серин, свойственный лишь малой доле циркулировавших в эпидсезоне штаммов, в то время как у подавляющего числа штаммов в этой позиции аргинин. Для более углубленного анализа следует также принимать во внимание и изменения в позициях аминокислот, соседствующих с антигенным сайтом. Замены в них на аминокислоты, изменяющие вторичную структуру белка, также способны оказывать влияние на структуру антигенного сайта.

Штамм A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2), рекомендованный в качестве вакцинного на эпидсезон 2018–2019 гг., также отличался от большинства циркулирующих в нем штаммов по трем позициям 137, 158 и 78 соответственно в антигенных кластерах А, В и Е. У вакцинного штамма в этих позициях соответственно аминокислоты аспарагин, аргинин и глутаминовая кислота, а у большинства штаммов эпидсезона – соответственно лизин, глицин и лизин, т.е. имеет место резкое различие по этим позициям в антигенных кластерах.

Что касается рекомендованного ВОЗ в качестве вакцинного штамма на эпидсезон 2019–2020 гг. A/Brisbane/02/2018 (H1N1) вместо A/Michigan/45/2015 (H1N1), то при сравнении близости циркулирующих штаммов (распределение по интервалам А, Б и В, см. табл. 1) к ним обоим и к доминирующей последовательности HA на эпидсезон 2019–2020 гг., выбор ВОЗ штамма A/Brisbane/02/2018 (H1N1) оказывается худшим, чем сохранение в качестве вакцинного штамма A/Michigan/45/2015 (H1N1). По максимальной близости к доминирующей последовательности HA на 2019–2020 гг. кандидатами в вакцинный штамм по подтипу H1N1 можно было бы рекомендовать следующие штаммы: A/Anhui-Yian/SWL1863/2018 (H1N1), A/Iran/137742/2018 (H1N1) и A/Pays_de_Loire/2779/2018 (H1N1). Сам штамм A/Brisbane/02/2018/H1N1 отличается от доминирующей последовательности HA H1 2019–2020 гг. по четырем позициям: R62G Q240R P299A I315V. По тому же самому критерию кандидатами в вакцинный штамм по подтипу H3N2 можно было бы рекомендовать следующие штаммы:

- A/Yunnan-Mengzi/1969/2018 (H3N2),
- A/Finland/972/2018 (H3N2),
- A/Minnesota/54/2018 (H3N2),
- A/Brest/041/2019 (H3N2),
- A/Baden-Wuerttemberg/2/2019 (H3N2),
- A/Ulyanovsk/1V/2018 (H3N2),
- A/Switzerland/293/2018 (H3N2).

Для нового рекомендованного ВОЗ на эпидсезон 2019–2020 гг. штамма A/Kansas/14/2017/H3N2 (дата публикации ВОЗ была отсрочена на месяц) характерны наихудшие за исследованный нами период (2013–2019 гг. [3]) показатели соответствия циркулирующим в эпидсезоне штаммам вируса гриппа (см. табл. 1), что еще раз подчеркивает предпочтительность использования доминирующих последовательностей HA для оптимизации прогнозирования вакцинных штаммов на предстоящие эпидсезоны.

Завершая рассмотрение первого уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа, хотелось бы подчеркнуть его *актуальность для* построения оптимальной первичной структуры HA вакцинных штаммов, максимально близкой к HA циркулирующих в эпидсезоне штаммов вирусов гриппа,

и минимизацию рисков принятия неоптимальных рекомендаций по составу вакцин, неизбежных при ориентации не серологические данные из-за врожденности иммунного узнавания. На этом уровне происходит фильтрация штаммов для последующего анализа и выявление штаммов с аномальной структурой HA для более детального сравнения их внутренних белков с таковыми пандемических штаммов.

Для второго уровня прогнозирования необходимо анализ у HA подтипов H1N1 и H3N2 как инвариантных, так и часто мутирующих позиций их первичной структуры. Предложенный конструкт (см. рис. 1) – доминирующая последовательность HA, его инвариантный остов с численным составом заменяющих аминокислот в варьирующих позициях – как компактное представление информации о HA всей совокупности штаммов эпидсезона позволяет более глубоко, чем данные серологического анализа, вникнуть в особенности изменений HA и проследить их по нескольким эпидсезонам, определяя:

- позиции аминокислот, в которых произошли изменения;
- какие аминокислоты вовлечены в замены;
- у какого количества штаммов произошли замещения данной аминокислотой и принадлежность вариабельной позиции антигенным сайтам.

Поскольку определяющая роль в формировании популяционного иммунитета принадлежит

антигенным сайтам HA, то прогнозирование их изменений и поиск в них инвариантов представляется наиболее существенным. По изменениям антигенных сайтов HA H1 накоплена наиболее обширная информация, поэтому в данной публикации мы ограничим второй уровень прогнозирования только HA H1.

Известно, что HA H3 более подвержен изменениям, чем HA H1, что объясняется прежде всего строгим ограничением в трансляционном коде гена HA H1. Оно заключается в исключении в нем квартета (CGA, CGG, CGC и CGT) триплетов, кодирующих аргинин, и соблюдается в H1, выделенных с 1918 г. по настоящий время (рис. 3).

С целью подтверждения этой уникальности трансляционного кода H1 нами были проанализированы более сотни штаммов H1N1, и отклонений от этой консервативной характеристики H1 не выявлено. Сопоставление трансляционного кода штаммов A/SouthCarolina/1/18 и A/California/66/2017 свидетельствует не только о сохранении у них общей уникальности по кодированию аргинина, но и о близости по численным пропорциям использования триплетов остальных аминокислот.

Для других подтипов HA свойственна иная картина исключения триплетов из трансляционного кода, т.е. элиминация из трансляционного кода генов триплетов разных аминокислот, в том числе и триплетов аргинина, не является привилегией только подтипа H1N1, но полная элиминация из трансляционного кода квартета триплетов

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

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

по субъединице HA1, в которой локализируются антигенные сайты штаммов подтипа.

Число позиций в HA с вариабельным составом аминокислот у циркулирующих в эпидсезоне штаммов может составлять 200–300 и даже более, но для прогнозирования мало значимы те из них, в которых зарегистрированы минорные замены. Игнорирование их сильно сокращает список позиций (до 20–30), в которых потенциально возможна смена доминирующей аминокислоты. Как показано выше (см. рис. 2), чаще всего в новом эпидсезоне доминирующими в той или иной вариабельной позиции являются те аминокислоты в ряду заменяемых, которые в предшествующем эпидсезоне имели промежуточную частоту замещения. Их многократное возникновение у штаммов служит свидетельством, что они могут быть альтернативой для смены доминирующей аминокислоты без нарушения функции HA, особенно тогда, когда частота их возрастает от одного эпидсезона к другому. Эта смена ролей между доминирующими и «промежуточными» аминокислотами в вариабельной позиции определяется, по-видимому, влиянием метеорологических особенностей эпидсезона и сдвигами в формирующемся к циркулирующим штаммам популяционном иммунитете.

Изменения антигенных сайтов HA H1 в доминирующих последовательностях с 2012 по 2019 гг. немногочисленны [3], и обращаясь к данным прогнозирования первого и второго уровней, следует помнить, что доминирующая последовательность каждого эпидсезона, как и любой рекомендованный ВОЗ вакцинный штамм, не отражает всего многообразия антигенных сайтов циркулирующих штаммов (она важна для выбора единственного кандидата) и не способна обеспечить максимальную эффективность вакцинации. Одним из выходов из этой ситуации могло бы быть включение в вакцину дополнительных штаммов по каждому подтипу вируса (особенно по H3N2), что, конечно, усложнит ее состав и производство. Такое усложнение состава гриппозной вакцины не следует рассматривать как экстраординарное в вакцинологии, поскольку

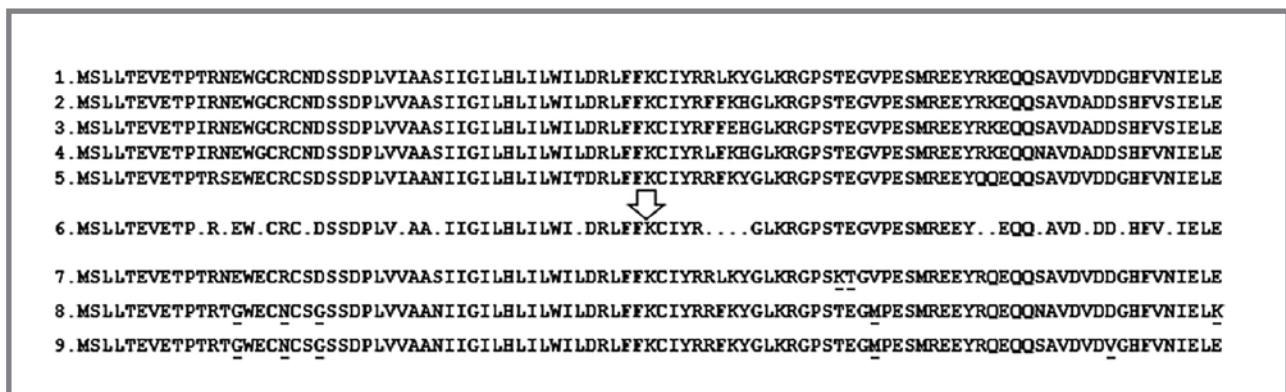
на практике успешно используются более 10 лет пентавалентная и гексавалентная вакцины.

Завершая рассмотрение второго уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа, отметим, что антигенным кластерам HA H3 свойственны другие инварианты. Полученные в результате анализа штаммов вирусов гриппа в эпидсезонах с 2012 по 2019 гг. данные дают основание полагать, что в текущем и в предшествующих ему двух эпидсезонах среди множества штаммов предсуществуют те, которые станут доминирующими в последующем эпидсезоне и доминирующая последовательность HA текущего эпидсезона позволяет с высокой вероятностью охарактеризовать потенциальный тренд в предстоящем эпидсезоне. Возможность надежного прогнозирования (на 2–3 года вперед) изменений антигенных сайтов с помощью скрытой марковской модели лимитируется недостаточной пока информацией о влиянии особенностей метеорологических показателей на развитие эпидсезонов и немногочисленной еще последовательностью эпидсезонов с достаточно большой выборкой штаммов с секвенированным геномом, чтобы построить матрицы перехода из одного состояния в другое, как и вероятности сохранения начального состояния [4].

Проблему предсказания возникновения пандемий и связанных с ней вопросов (что?, где? и когда?), рассматриваемых на третьем уровне прогнозирования, можно переформулировать, пытаясь ответить на вопрос, имеются ли у белков штаммов вирусов гриппа минувших пандемий общие характеристики («молекулярные образы»), по которым можно было бы распознать пандемические штаммы. С этой целью нами были проанализированы внутренние белки 5 пандемических штаммов (по одному для каждой пандемии), составивших обучающую выборку: нуклеопротеин NP, матриксные белки M1 и M2, белки полимеразного комплекса PB1, PB2 и PA, неструктурный белок NS2; из-за вариабельности длины неструктурный белок NS1 был исключен из анализа. Путем сравнения аминокислотных последовательностей внутренних белков

Рисунок 5. Пример построения матрицы инвариантности первичной структуры для белка M2 пандемических штаммов

Figure 5. An example of constructing the matrix of invariance of the primary structure for M2 protein of pandemic strains



пяти пандемических штаммов обучающей выборки для каждого белка выводили матрицу инвариантности первичной структуры (МИПС) внутренних белков пандемических штаммов. Пример построения МИПС показан на M2 белке на рисунке 5. Его верхние 5 строк представлены первичными структурами белка M2 пяти пандемических штаммов обучающей выборки. Из них выводится МИПС M2 (строка 6), в которой обозначены только строго консервативные позиции аминокислот, а точками показаны позиции заменяемых аминокислот у разных пандемических штаммов. Последние, как правило, являются изофункциональными по размеру, гидрофобности или заряду. Ниже матрицы инвариантности M2 представлены первичные структуры M2 птичьих штаммов H5N1 A/Indonesia/5/2005, H7N9 A/Fujian/02151/2017 и H9N2 A/chicken/Anhui/2017 (соответственно строки 7–9), вызывающих тревогу из-за потенциальной опасности трансформации их в пандемические. Метод был разработан нами ранее [6], и в данной статье мы вновь вернулись к проблеме угрозы возникновения пандемий гриппа, виновниками которыми могли бы стать птичьи подтипы вируса гриппа, анализируя характеристики их новых циркулирующих штаммов.

Сравнение МИПС с первичными структурами белков вирусов гриппа штаммов контрольной выборки проводилось только по консервативным позициям. Как видно на рисунке 5, в случае белка M2 у H5N1A/Indonesia/5/2005 имеются отличия (они подчеркнуты) по двум, у H7N9 A/Fujian/02151/2017 и H9N2 A/chicken/Anhui/2017 по 5 позициям. Распознавание вируса гриппа А на основе МИПС позволило успешно идентифицировать в контрольной выборке все пандемические штаммы и подтвердило, что пандемические штаммы являются наиболее близкими по родству их внутренних белков.

В таблице 3 в качестве иллюстрации представлены различия по МИПС семи внутренних белков шести непандемических штаммов вирусов гриппа А. Видно, что от штамма к штамму отличия по МИПС по каждому внутреннему белку заметно варьируют. Если учесть сильные различия между внутренними белками по длине, то самыми консервативными являются белки полимеразного комплекса.

«Молекулярные образы» пандемических штаммов, представленные комплексом инвариантностей первичных структур внутренних белков, позволяют правильно распознавать все пандемические штаммы и исключить непандемические штаммы. Пандемические штаммы, разделенные по их возникновению десятками лет и отличающиеся составом подтипов HA и NA (H1, H2, H3 и N1, N2), имеют сильное сходство по внутренним белкам, образуя особое подмножество, от которого на разных расстояниях «отдалены» непандемические штаммы. МИПС отдельных белков составляют совокупный инвариантный паттерн внутренних белков пандемических штаммов вируса гриппа А. По суммарному показателю наиболее удалены от пандемических штаммов штаммы H7N9 A/Fujian/02151/2017 и H9N2 A/chicken/Anhui/2017. Среди птичьих штаммов H7N7/A/Netherlands/219/03 ближе всего к пандемическим штаммам. В первом приближении такая близость должна настораживать, но ни одна из пяти последних пандемий, как известно, не была ассоциирована по времени с эпизоотией у домашних или перелетных птиц. Хотя для гриппозной инфекции видовые барьеры низки, различия человеческих и птичьих вирусов гриппа по доминированию у них разных подтипов HA и NA, как и особенности первичных структур их внутренних белков, служат высоким барьером для трансмиссии птичьих вирусов от человека человеку и последующей продуктивной инфекции [8]. Эти особенности, возможно, не все еще распознаны.

Таблица 3. Отличия по числу аминокислот внутренних белков некоторых штаммов вируса гриппа от матриц инвариантности пандемических штаммов

Table 3. Differences in the number of amino acids of the internal proteins of some strains of the influenza virus from the matrix of invariance of pandemic strains

Штаммы	Внутренние белки								Σ
	M1	M2	NP	PB1	PB2	PA	NS2	(-) PB2-S40	
H1N1A/Puerto Rico/8/1934	1	4	6	7	8	4	2	+	32
H1N1 Netherlands/26/ 2007	2	3	6	7	12	8	3	+	41
H1N1 A/Mexico/4115/2009	0	0	0	0	0	0	0	+	0
H5N1 A/Indonesia/5/2005	4	2	5	5	4	12	3	-	35
H7N7 A/ Netherlands/219/03	0	2	3	0	2	5	0	-	12
H7N9 A/Fujian/02151/2017	11	5	9	11	4	14	2	-	56
H9N2 >A/chicken/Anhui/2017	11	5	8	11	4	14	3	-	56

В предпринятом нами анализе пандемических штаммов были использованы только «явные» внутренние белки. Возможно, что другие белки (PB1-F2, PA-X, M42, NS3, PB2-S1, PB1-N40, PA-N155 и PA-N182), транслируемые в результате сдвига рамки считывания или сплайсинга и обладающие мощными иммуномодулирующими свойствами и определяющие соответственно вирулентность вирусов гриппа, дополняют и еще более усилят критерии выявления ПШ. Как показали новые исследования, у вируса гриппа трансляции подвергаются также и (-)РНК NA [9], а ранее была высказана гипотеза о существовании белка NEG8, закодированного в (-)РНК NS гене [10]. Они послужили поводом для биоинформационного скрининга всех 8 (-)РНК вирусов гриппа на наличие в них последовательности Козак CCG/ACCAUG, которая рассматривается как распространенная у эукариот область инициации трансляции, и для анализа аминокислотной последовательности, стартующей с этой области инициации трансляции. В результате было выявлено, что ген PB2 у подтипов H1N1, H2N2 и H3N2 является, возможно, носителем информации для белка (обозначенного нами как (-)PB2-S40) длиной в 40 аминокислот (позиция в гене PB2 всех штаммов H1N1, H2N2 и H3N2: 292-172). У проанализированных нами птичьих подтипов H5N1, H7N7, H9N2 и H9N7 он отсутствует. Последовательности (-)PB2-S40 пандемических штаммов разных подтипов пандемических штаммов вирусов гриппа представлены на рисунке 6.

В гене PB1 у подтипов H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H9N2 и H7N9 с одной и той же позиции инициации трансляции *in silico* кодируются белки разной длины, но у H1N1 A/Brevig Mission/1/18 эта позиция инициации трансляции не выявляется. Безотносительно к функции (-)PB2-40 в жизненном цикле вирусов гриппа его консервативность по длине, положению в гене и структуре, а также его отсутствие у птичьих штаммов позволяют рассматривать (-)PB2-40 как возможного кандидата в маркеры пандемичности и использовать для более точной идентификации птичьих подтипов вирусов гриппа.

Уместен вопрос: можно ли было предсказать пандемию 2009–2010 гг. и иметь, вместо пяти, четыре штамма пандемий 1918, 1957, 1968 и 1977 гг., чтобы точно определить принадлежность к пандемическим того или иного

штамма, при условии, что в природе возникновение пандемических штаммов вирусов гриппа А связано с конвергенцией его внутренних белков к выявленным нами инвариантам пандемичности? Это условие у вируса пандемии 2009 г. проявилось, и, следовательно, используя описываемые нами подходы распознавания ПШ, пандемию 2009–2010 гг. можно было предсказать на самой ранней ее стадии [6].

Другой вопрос: может ли каждый птичий вирус гриппа А, способный инфицировать людей, приобрести пандемичность через последовательно генерируемые изменения фрагментов генома, не лимитированные структурными или функциональными эволюционными ограничениями, или же пандемические вирусы являются редкими образованиями, сложная констелляция фрагментов генома которых не может быть сформирована, кроме как посредством редких и пока неясных механизмов? [6]. Изначально озабоченность исследователей была вызвана вирусом H5N1. Модификации птичьих штаммов H5N1 показали, что обретение ими трансмиссивности среди экспериментальных животных можно достичь разными путями [11, 12]. Однако лабораторные модели часто не приемлемы в самой природе. Сущность формирования пандемичности является более сложной. Выявление у пандемических штаммов инвариантных матриц их внутренних белков свидетельствует о том, что возникновение пандемичности требует весьма строгого консенсуса первичных структур внутренних белков.

Ведущим механизмом в возникновении пандемических штаммов является реассортация компонентов генома вируса гриппа, сопровождаемая непрерывно протекающим мутационным процессом. В природе вирусы репродуцируются с континуумом изменений первичных последовательностей составляющих их белков, и отдельные штаммы разных хозяев могут содержать какой-то из белков, близкий или идентичный соответствующей МИПС. Такие штаммы вирусов не являются редкостью, и наблюдаемая в реальной жизни скоротечная летальность инфицированных – возможно, один из следов их краткого существования. Реассортация приводит к возникновению множества комбинаций генов, и наиболее жизнеспособными, возможно, оказываются вирионы

Рисунок 6. Последовательности пептидов (-)PB2-S40 для пандемических штаммов
Figure 6. Peptide (-)PB2-S40 sequences for pandemic strains

H1N1 A/Brevig Mission/1/1918	MSQPEVIPS LGLIRHRSFY SIEFVLAHFSQESFPLSSCLL (40)
H2N2 A/JAPAN/305/1957	MSQPEVIPS HDPIRHHSFY SIEFALAHFSQESFLLSSCQL (40)
H3N2 A/AICHI/2/1968	MSLPRVIPS LLDLIRHHSFCSIEFVLAHFSQEPFLLSSCQL (40)
H1N1 A/USSR/90/1977	MSQPGVIPS LGLIRHHSFY SIMFALAHFSQESFPLSFCLL (40)
H1N1 A/California/04/2009	MLRPEVIPS LGLIQHRLFCSRGFVLVHSSLESCPLFSCLL (40)

с констелляцией генов, обеспечивающей наибольшую близость с МИПС. Появление у реассортантов 2–3 белков с МИПС соответствующих белков можно было бы рассматривать как возникновение предпандемических штаммов, способных формировать траектории пандемичности. Поскольку пандемические штаммы обладают наиболее высокими характеристиками по репродукции и трансмиссивности, то приближающиеся к ним предпандемические штаммы будут, вероятно, обладать более высокой выживаемостью и способностью выступать в качестве аттрактора новых реассортаций, обновляя и еще более приближая состав компонентов их генома к пандемическим штаммам. Этот гипотетический сценарий способствует быстрому и неожиданному возникновению штамма с пандемическими свойствами, как это случилось с пандемией 2009 г. [6].

Если же решать дилемму: являются ли птичьих штаммы «отступающим риском или грядущей катастрофой» человечества [8,13], то данные по распознаванию образов внутренних белков пандемических штаммов свидетельствуют о большей вероятности первого. В этой связи примечательно, что подтип H7N7/A/Netherlands/219/03 ближе всех по совокупной МИПС к пандемическим штаммам (см. табл. 3), но по прошествии уже 16 лет после его описания, циркулируя в природе, он не трансформировался в пандемический штамм. Инварианты внутренних белков пандемических штаммов были описаны нами 5 лет назад [6], и на сегодняшний день дистанция их от внутренних белков птичьих штаммов еще больше возросла.

Завершая обсуждение проблемы прогнозирования возникновения будущих пандемий гриппа, хотелось бы подчеркнуть, что выполненный нами анализ позволяет предположить, что пандемические штаммы 1918, 1957, 1968, 1977 и 2009 гг. обрели свой пандемический потенциал конвергенцией их внутренних белков к пандемическим инвариантам; т.е. пандемический потенциал вирусов гриппа А формировался уникальной комбинацией внутренних белков, которая случайно и приближенно воссоздавалась через различные промежутки времени, исчисляемые десятками лет. Если эта комбинация молекулярных инвариантных паттернов служит фундаментальной основой пандемичности и воспроизводилась ранее в пандемиях минувших столетий, то прогнозирование будущих пандемий гриппа не представляется уже нереальным или недостижимым: новое поколение методов секвенирования нуклеиновых кислот позволяет в кратчайшие сроки получать информацию по большому числу циркулирующих в природе штаммов, а биоинформатика способна анализировать огромные базы данных на различных уровнях, отслеживая и траекторию

формирования возможной пандемической опасности при поддержке открытого международного сотрудничества [6].

Какое же место прогнозирования в поисках новых вакцин против вируса гриппа? Многообразие подтипов вирусов гриппа и их извечная изменчивость повернули вектор поисков к универсальным вакцинам, основой которых служат чаще всего короткие консервативные фрагменты НА или М белка, заключенные в различные по своей природе платформы. Характерно, что многообразие платформ превосходит множество консервативных последовательностей, используемых в качестве антигенов. Нет недостатка в изобретательности и разнообразии их сочетаний, экспериментируемых уже на протяжении десятилетия, как и в недостатке обзоров, их описывающих. Однако на сегодняшний день универсальная вакцина против гриппа остается «алхимической мечтой» [14]. При скрининге тысяч вирусных штаммов консервативные последовательности оказываются короткими фрагментами. Искатели универсальных вакцин против гриппа, как и искатели вакцин против ВИЧ, столкнулись с «капризами» иммунной системы, знания о которой оказались и по сей день недостаточными, чтобы потеснить методы, созданные пастеровской эпохой. Но дело не только в иммунной системе – уже в рамках лабораторных испытаний универсальных вакцин возникали мутанты вируса, резистентные к созданным против них вакцинам [15,16]. Ряд новых вакцин находится в стадии клинических испытаний, ждут клинических подтверждений новые кандидаты в вакцины с удивительно широким спектром противовирусной активности [17,18]. Им предстоит пройти длинный путь к признанию, а сегодня человечество располагает лицензированными повсюду вакцинами: инактивированными, субъединичными и живыми. Исчерпан ли потенциал их совершенствования? Нет, не исчерпан, и одним из важнейших инструментов в увеличении их эффективности является прогнозирование на основе биоинформатики.

Заключение

Рассмотренная нами трехуровневая система анализа циркулирующих в эпидсезоне штаммов вируса гриппа позволяет, с одной стороны, реализовать оптимальный выбор вакцинных штаммов для эпидсезона, минимизируя риски ошибочных их выборов (первый и второй уровни прогнозирования, нацеленные на выявление сдвигов в доминирующей группе штаммов в эпидсезонах), а с другой стороны, отслеживать (третий уровень прогнозирования) штаммы с препандемическим потенциалом, сочетающие в себе резко обновленную структуру НА и близость их внутренних белков к матрицам инвариантности структурных белков пандемических штаммов.

Литература

- Klingen T.R., Reimering S., Guzmán C.A., et al. *In silico vaccine strain prediction for human influenza viruses* // *Trends in Microbiology*. 2018. Vol. 26, N 2. P. 119–131.
- Morris D.H., Gostic K.M., Pompei S., et al. *Predictive modeling of influenza shows the promise of applied evolutionary biology* // *Trends in Microbiology*. 2018. Vol. 26, N 2. P. 102–118.
- Харченко Е.П. Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019. Т. 18, № 1. С. 4–17.
- Rabiner L.R. *A tutorial on Hidden Markov Models and selected applications in speech recognition* // *Proceedings of the IEEE*. 1989. Vol. 77. P. 257–286.
- Урбах В.Ю. Биометрические методы. Москва; 1964. 415 с.
- Харченко Е.П. Инвариантные паттерны внутренних белков пандемических вирусов гриппа // *Инфекция и иммунитет*. 2015. Т. 5, № 4. С. 323–330.
- Estrada L.D., Schultz-Cherry S. *Development of a universal influenza vaccine* // *J. Immunol*. 2019. Vol. 202. P. 392–398.
- Morens D.M., Taubenberger J.K. *Pandemic influenza: certain uncertainties* // *Rev. Med. Virol*. 2011. Vol. 21. P. 262–284.
- Hickman H.D., Mays J.W., Gibbs J., et al. *Influenza A virus negative strand RNA is translated for CD8⁺ T cell immunosurveillance* // *J Immunol*. 2018. Vol. 201, N 4. P. 1222–1228.
- Zhirnov O.P., Poyarkov S.V., Vorob'eva I.V., et al. *Segment NS of influenza A virus contains an addition gene NSP in positive-sense orientation* // *Dokl. Biochem. Biophys*. 2007. Vol. 414. P. 127–133.
- Herfst S., Schrauwen E.J.A., Linster M., et al. *Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets* // *Science*. 2012. Vol. 336. P. 1534–1541.
- Imai M., Watanabe T., Hatta M., et al. *Experimental adaptation of an influenza H5 haemagglutinin (HA) confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets* // *Nature*. 2012. Vol. 486, N. 7403. P. 420–428.
- Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. *Pandemic influenza viruses — hoping for the road not taken* // *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 368, N. 25. P. 2345–2348.
- Cohen J. *Universal flu vaccine is 'an alchemist's dream'* // *Science*. 2018. Vol. 362, N. 6419. P. 1094.
- Chai N., Swem L.R., Reichelt M., et al. *Two escape mechanisms of influenza A virus to a broadly neutralizing stalk-binding antibody* // *PLoS Pathog*. 2016. Vol. 12, N. 6. P. e1005702.
- Prachanronarong K.L., Canale A.S., Liu P., et al. *Mutations in influenza A virus neuraminidase and hemagglutinin confer resistance against a broadly neutralizing hemagglutinin stem antibody* // *J Virol*. 2019. Vol. 93, N. 2. P. e01639–18.
- Laursen N.S., Friesen R.H.E., Zhu X., et al. *Universal protection against influenza infection by a multidomain antibody to influenza hemagglutinin* // *Science*. 2018. Vol. 362, N. 6414. P. 598–602.
- Kanekiyo M., Joyce M.G., Gillespie R.A., et al. *Mosaic nanoparticle display of diverse influenza virus hemagglutinins elicits broad B cell responses* // *Nat Immunol*. 2019. Vol. 20, N. 3. P. 362–372.

References

- Klingen TR, Reimering S, Guzmán CA, et al. *In silico vaccine strain prediction for human influenza viruses*. *Trends in Microbiology*. 2018;26(2):119–131. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.001
- Morris DH, Gostic KM, Pompei S, et al. *Predictive modeling of influenza shows the promise of applied evolutionary biology*. *Trends in Microbiology*. 2018;26(2):102–118. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.004
- Kharchenko EP. *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
- Rabiner LR. *A tutorial on Hidden Markov Models and selected applications in speech recognition*. *Proceedings of the IEEE*. 1989;77:257–286.
- Urbakh VJ. *Biometric methods*. Moscow; 1964. (In Russ.)
- Kharchenko EP. *The invariant patterns of the internal proteins of pandemic influenza viruses*. *Infektsiya i immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2015;5(4):323–330. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-323-330
- Estrada LD, Schultz-Cherry S. *Development of a universal influenza vaccine*. *J Immunol*. 2019;202:392–398. doi: 10.4049/jimmunol.1801054
- Morens DM, Taubenberger JK. *Pandemic influenza: certain uncertainties*. *Rev Med Virol*. 2011;21:262–284. doi: 10.1002/rmv.689
- Hickman HD, Mays JW, Gibbs J, et al. *Influenza A virus negative strand RNA is translated for CD8⁺ T cell immunosurveillance*. *J Immunol*. 2018;201(4):1222–1228. doi: 10.4049/jimmunol.1800586
- Zhirnov OP, Poyarkov SV, Vorob'eva IV, et al. *Segment NS of influenza A virus contains an additional gene NSP in positive-sense orientation*. *Dokl Biochem Biophys*. 2007;414:127–133.
- Herfst S, Schrauwen EJA, Linster M, et al. *Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets*. *Science*. 2012;336:1534–1541. doi: 10.1126/science.1213362
- Imai M, Watanabe T, Hatta M, et al. *Experimental adaptation of an influenza H5 haemagglutinin (HA) confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets*. *Nature*. 2012;486(7403):420–428. doi: 10.1038/nature10831
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. *Pandemic influenza viruses — hoping for the road not taken*. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2345–2348. doi: 10.1056/NEJMp1307009
- Cohen J. *Universal flu vaccine is 'an alchemist's dream'*. *Science*. 2018;362(6419):1094. doi: 10.1126/science.362.6419.1094
- Chai N, Swem LR, Reichelt M, et al. *Two escape mechanisms of influenza A virus to a broadly neutralizing stalk-binding antibody*. *PLoS Pathog*. 2016;12(6):e1005702. doi: 10.1371/journal.ppat.1005702
- Prachanronarong KL, Canale AS, Liu P, et al. *Mutations in influenza A virus neuraminidase and hemagglutinin confer resistance against a broadly neutralizing hemagglutinin stem antibody*. *J Virol*. 2019;93(2):e01639–18. doi: 10.1128/JVI.01639-18
- Laursen NS, Friesen RHE, Zhu X, et al. *Universal protection against influenza infection by a multidomain antibody to influenza hemagglutinin*. *Science*. 2018;362(6414):598–602. doi: 10.1126/science.aag0620
- Kanekiyo M, Joyce MG, Gillespie RA, et al. *Mosaic nanoparticle display of diverse influenza virus hemagglutinins elicits broad B cell responses*. *Nat Immunol*. 2019;20(3):362–372. doi: 10.1038/s41590-018-0305-x

Об авторах

- 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: 23.02.2019. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- 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: 23.02.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации

А. В. Ноздрачева^{*1}, Т. А. Семенов¹, М. Н. Асатрян¹, И. С. Шмыр¹, И. Ф. Ершов¹, Д. В. Соловьев², В. М. Глиненко², С. Н. Кузин¹

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», Москва

Резюме

Актуальность. В условиях высокого охвата населения профилактическими прививками против кори (более 90%, по данным официальной статистики), в последние годы наблюдается осложнение эпидемической ситуации по этой инфекции, что диктует необходимость углубленного изучения причин и факторов, способствовавших росту заболеваемости. **Целью исследования** являлась оценка восприимчивости населения Москвы к кори на основании данных об охвате профилактическими прививками в плановом порядке и по эпидемическим показаниям. **Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели были использованы эпидемиологический, статистический методы и ГИС-технологии; создана электронная база данных материалов санитарно-эпидемиологического расследования в очагах кори. **Результаты.** Показана практическая применимость предложенного подхода, выявлены группы риска по заболеваемости корью. В связи с низким охватом профилактическими прививками в плановом порядке и по эпидемическим показаниям (в сравнении с данными официальной статистики) наиболее уязвимыми в отношении кори являются возрастные группы от года до двух лет и от трех до шести лет. В этих возрастных группах охват вакцинацией (в плановом порядке и по эпидемическим показаниям) наименьший среди всего обследованного населения – 55,9%, 10,8% и 75,3%, 40% соответственно. Среди взрослого населения было выявлено уменьшение охвата профилактическими прививками по мере увеличения возраста – от 81,3% в возрастной группе 20–35 лет до 51,0% в возрастной группе 36 лет и старше (2015 г.). При помощи ГИС-технологии показана возможность визуализации процесса распространения заболевания в конкретный период времени на определенной территории наблюдаемого города. **Заключение.** По результатам работы установлено, что ситуация по кори в Москве сохраняется напряженной. Существует необходимость коррекции мероприятий по вакцинации населения с целью увеличения охвата прививками в отдельных возрастных группах, а также коррекции статистического учета фактов вакцинации.

Ключевые слова: восприимчивость населения, популяционный иммунитет, охват населения профилактическими прививками, вакцинопрофилактика, вакцинальные неудачи, корь

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ноздрачева А. В., Семенов Т. А., Асатрян М. Н. и др. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (1): 18–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26>.

Immunological Susceptibility of Metropolis Population to Measles in its Elimination Stage

A. V. Nozdracheva^{**1}, T. A. Semenov¹, M. N. Asatryan¹, I. S. Shmyr¹, I. F. Ershov¹, D. V. Solov'ev², V. M. Glinenko², S. N. Kuzin¹

¹Federal state budgetary institution «National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²Federal budget institution of health care «The center of hygiene and epidemiology in Moscow», Moscow

Abstract

Relevance. In the context of high coverage of the population with preventive measles vaccination (more than 90% according to official statistics), in recent years there has been a complication of the epidemic situation for this infection, which necessitates an in-depth study of the causes and factors that contributed to the increase in morbidity. **The aim** of the study was to assess the susceptibility of the population of Moscow to measles on the basis of preventive vaccinations coverage data in a planned immunization and on epidemic indications. **Materials and methods.** To achieve this goal, epidemiological, statistical methods and Geographic Information System (GIS) technologies were used; the electronic database of materials of sanitary and epidemiological investigation

* Для переписки: Ноздрачева Анна Валерьевна, научный сотрудник отдела эпидемиологии НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, ул. Гамалеи, д. 18, г. Москва, 123098. +7 (499) 193-43-00 nozdracheva0506@gmail.com. © Ноздрачева А. В. и др.

** For correspondence: Nozdracheva Anna, researcher of department of epidemiology of N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology. Gamalei str. 18., Moscow, Russia, 123098. +7 (499) 193-43-00. nozdracheva0506@gmail.com. ©Nozdracheva A. V. et al.

in measles foci was created. **Results.** The practical applicability of the proposed approach was shown, risk groups for measles incidence were identified. Due to the low coverage of routine preventive vaccinations and epidemic indications (compared with official statistics), the most vulnerable to measles are the age groups from one to two years and from three to six years, where these indicators were the lowest among the total population surveyed (routine and epidemic indications: about 55.9%, 10.8% and 75.3%, 40% respectively). Among the adult population, a decrease in the coverage of preventive vaccinations was revealed as the age of contact persons increased from 81.3% in the age group 20–35 to 51.0% in the age group 36 years and older. With the help of GIS technology, the possibility of visualization of the disease spread in a specific period of time in a certain area of the observed city was shown. **Conclusions.** According to the results the situation with measles in Moscow remains tense. There is a need for correction of the population immunization with the aim of increasing vaccination coverage in the individual age groups, and correction of statistical accounting of the facts of vaccination.

Key words: susceptibility, population immunity (Herd immunity), immunization coverage, vaccination, vaccine failure, measles.

No conflict of interest to declare.

For citation: Nozdracheva A. V., Semenenko T. A., Asatryan M. N. et al. Immunological Susceptibility of Metropolis Population to Measles in its Elimination Stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 18–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26>.

Введение

Посредством всеобщей вакцинации населения достигнуты значительные успехи в борьбе со многими управляемыми инфекциями, в том числе и с корью. Однако начиная с 2012 г. до настоящего времени наблюдается осложнение эпидемической ситуации по этой инфекции, что стало причиной неоднократного переноса сроков по ее ликвидации (провозглашенной ВОЗ). По данным официальной статистики и научной литературы, в 2017 г. заболеваемость корью в Европе регистрировалась на высоком уровне, всего была выявлена 21 тыс. случаев, в том числе с летальными исходами. В России за 6 месяцев 2018 г. зарегистрировано 1717 случаев кори (показатель заболеваемости составил 1,17 на 100 тыс. населения) [1].

Основными условиями для выполнения действующей Программы ВОЗ по ликвидации кори к 2020 г. [2] в пяти регионах мира, в том числе на территории Российской Федерации, являются: высокий охват населения двумя прививками (не менее 90–95%); своевременное выявление, учет и обязательное лабораторное подтверждение всех случаев заболевания; молекулярно-генетический мониторинг диких штаммов вируса кори и краснухи, циркулирующих на территории Российской Федерации с целью подтверждения завозного характера случаев и отсутствия на территории эндемичных штаммов.

В России при проведении дополнительных противоэпидемических мероприятий в отношении кори с целью прекращения ее распространения, был выявлен ряд факторов, негативно влияющих на качество прививочной работы. К числу таких факторов относят: нарушение «холодовой цепи» при транспортировке и хранении вакцинных препаратов; необоснованность медицинских отводов; рост числа отказов родителей от вакцинации детей; нарушение сроков прививок [3,4]. В связи с этим достоверность официальной статистики о высоких уровнях охвата профилактическими прививками (более 95%) на фоне осложнения эпидемической

ситуации и наличия в научной литературе данных о недостаточном уровне популяционного иммунитета к кори, вызывает обоснованные сомнения. Так, по данным М. П. Костинова [5], в возрастной группе 26–30 лет среди обследованных женщин детородного возраста было выявлено 25% серонегативных. Среди новорожденных детей аналогичный показатель составил 20,1%. При проведении серологического мониторинга напряженности популяционного иммунитета к кори на территории Российской Федерации в системе государственного санитарно-эпидемиологического надзора (проводимого среди достоверно привитых против кори лиц) было выявлено до 22,3% серонегативных (в группе 16–17 лет в 2015 г.) [5]. По результатам ранее проведенных авторами серологических исследований по изучению иммунологической восприимчивости к кори в группах риска [6], среди медицинских работников [7], беременных женщин [8], военнослужащих [6] также были выявлены значительные контингенты восприимчивых лиц.

Проблема снижения уровня популяционного иммунитета к управляемым инфекциям, в частности к кори, является актуальной и для других стран. В работе Gidding H. F. и соавт. [9], проведенной в 2012–2013 гг. в Австралии, где история массовой вакцинации аналогична российской (вакцинация против кори была введена в Национальный календарь профилактических прививок в 1968 г.), иммунная к кори доля лиц среди населения варьировала от 73,1% в возрастной группе 20–24 года до 97,1% в группе 45–49 лет. Авторы статьи утверждают, что наличие среди обследованных 25% и более восприимчивых лиц является неблагоприятным признаком при охвате населения профилактическими прививками более 95% и требует корректировки прививочной работы.

В статье охват вакцинацией рассматривается, как один из наиболее значимых причинных факторов формирования популяционного иммунитета

Original Articles

на этапе элиминации инфекции, когда естественный эпидемический процесс перестает играть ведущую роль.

На наш взгляд, анализ информации о прививочном статусе лиц, контактировавших с заболевшими в очагах кори, наряду с данными официальной статистики, позволит более объективно оценить охват населения плановыми профилактическими прививками.

Согласно нормативным документам [10,11], каждый случай коревой инфекции подлежит обязательному расследованию с последующим проведением противоэпидемических мероприятий в очаге, в том числе вакцинации без ограничения возраста, всех нуждающихся среди контактных (не привитых и привитых однократно лиц, а также лиц с неизвестным прививочным анамнезом). По результатам расследования случая кори врачом-эпидемиологом составляются отчетные документы, которые аккумулируются учреждениями Роспотребнадзора, а также Центром ВОЗ по надзору за корью. В числе прочего, в указанных документах присутствуют данные о количестве контактных в очаге и их прививочном статусе, что, на наш взгляд, может быть использовано для оценки охвата населения профилактическими прививками, характеризующего восприимчивость к кори отдельных групп.

Для проведения исследования был выбран город Москва ввиду большой численности населения и высокой активности миграционных потоков, что делает его территорией риска для распространения любого инфекционного заболевания, в том числе кори.

Цель исследования – оценка восприимчивости населения города Москвы к кори на основании данных об охвате профилактическими прививками в плановом порядке и по эпидемическим показаниям.

Материалы и методы

При выполнении работы использовались эпидемиологический, статистический методы и ГИС-технологии.

Все обследованные лица были разделены на возрастные группы в соответствии с исходными данными отчетных документов о проведенных мероприятиях в очагах коревой инфекции.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для полученных показателей рассчитывали среднее значение (m) и 95% доверительный интервал [ДИ] по методу Клоппера–Пирсона (точный метод). Для оценки достоверности различий показателей в группах обследованных лиц использовали t -критерий.

Для оценки охвата населения Москвы профилактическими прививками были собраны акты санитарно-эпидемических расследований случаев заболевания корью, и отчеты о мероприятиях

в очаге коревой инфекции ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» за 2013–2015 гг. Из-за отсутствия четкой формы заполнения указанных выше документов, собранные материалы были предварительно обработаны (выделены основные необходимые для проводимого исследования позиции, присутствовавшие в описании каждого очага кори).

После обработки более чем 900 актов и отчетов, введенных в программу Microsoft Excel, был получен информационный массив, состоящий из 100 полей: код пациента, исходящий номер акта расследования, ФИО пациента, пол, дата рождения, место работы/учебы, адрес регистрации очага (округ, дом, корпус, квартира), эпидемический номер случая, границы очага, сведения о прививках, даты: первого дня сыпи, заболевания, обращения, госпитализации, проведения экстренной вакцинации.

На следующем этапе все данные были разбиты на семь групп в зависимости от возраста заболевших корью лиц (от 0 до 2 лет, от 3 до 6 лет, от 7 до 14 лет, от 15 до 17 лет, от 18 до 19 лет, от 20 до 35 лет, от 36 лет и старше). Для каждого очага коревой инфекции было определено количество контактных и их прививочный статус (вакцинированные, ревакцинированные, переболевшие корью, лица с неизвестным прививочным анамнезом, непривитые). Последним разделом обработки исходных данных было уточнение противоэпидемических мер, принятых в отношении контактных лиц (проведение экстренной вакцинации, либо введение противокоревой иммуноглобулина).

Созданный информационный массив, согласно задачам исследования, был преобразован в электронную базу данных (ЭБД) и обработан соответствующим программным обеспечением с целью накопления, хранения, систематизации и анализа имеющихся данных по заболеваемости корью. При анализе созданной электронной базы данных среди контактных в очагах кори был рассчитан охват вакцинацией в плановом порядке и по эпидемическим показаниям (очаги кори были ограничены домом, где проживает или работает (учится) заболевший корью).

Под вакцинацией в плановом порядке подразумевается проведение первичной вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (на основании данных медицинских форм индивидуального учета амбулаторных пациентов и опроса контактных лиц о проведенной ранее вакцинации) [10,11].

Охват вакцинацией (в плановом порядке) в каждой возрастной группе рассчитывался как процент достоверно привитых против кори от числа всех зарегистрированных в очаге контактных лиц, нуждающихся в вакцинации согласно Национальному календарю профилактических прививок [10,11] по следующей формуле:

$n_o = n_p / N_v \times 100\%$, где:

n_p – количество привитых лиц в возрастной группе,
 N_v – количество всех восприимчивых в данной возрастной группе,
 n_o – охват населения профилактическими прививками.

Лица с неизвестным анамнезом учитывались нами как не привитые ранее, так как этот контингент подлежит вакцинации против кори в соответствии с СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита» [10].

Охват вакцинацией по эпидемическим показаниям в каждой возрастной группе рассчитывался нами по аналогии с приведенной выше формулой, как процентное соотношение привитых в экстренном порядке и всех нуждающихся в вакцинации в очаге (непривитые, однократно привитые и лица с неизвестным прививочным анамнезом).

Лица, которым по каким-либо причинам был введен противокоревой иммуноглобулин, в расчет не принимались, так как эта экстренная мера не ведет к формированию в дальнейшем долговременного постпрививочного иммунитета.

Следующим этапом наших исследований было создание на основе сформированного информационного массива реляционной базы данных, управляемой MySQL (система управления базами данных), с последующей визуализацией на электронных картах, для проведения территориально-временного анализа эпидемической ситуации [12,13].

Результаты и обсуждение

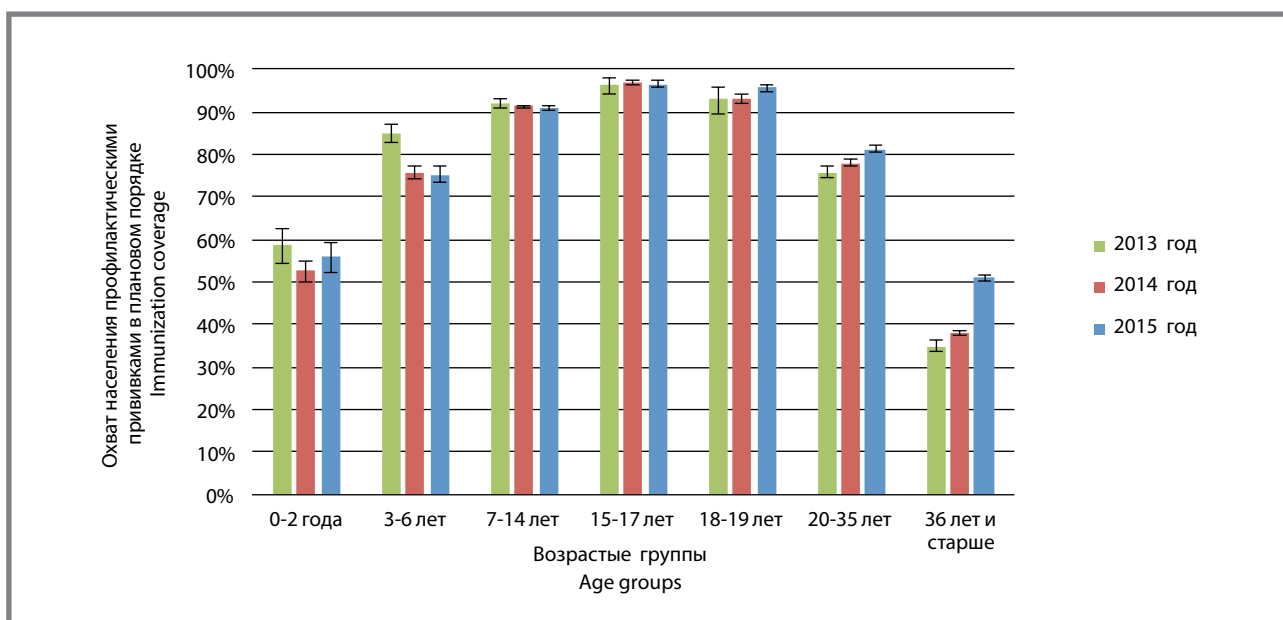
По данным расследования случаев регистрации кори, охват профилактическими прививками

среди детей раннего возраста составил 55,9% в 2015 г. (рис. 1). В указанную группу входят дети до года не вакцинированные против кори по возрасту (в возрасте до 6 месяцев с пассивным материнским иммунитетом, в возрасте от 6 месяцев до года утратившие его, но еще не получившие прививку) и вакцинированные против кори (старше года) [14]. Формат исходных данных (акты расследования случаев кори) не позволил нам выделить группу от года до двух лет для оценки своевременности охвата детей первой прививкой против кори.

Полученные данные свидетельствуют о низком охвате профилактическими прививками в плановом порядке в группе детей до 2-х лет, что предсказуемо влияет на формирование иммунологической невосприимчивости к возбудителю кори и согласуется с результатами выборочного серологического исследования О. В. Цвиркун и соавт. [15] (в 2016 г. было выявлено $71,0 \pm 8,1\%$ серонегативных к кори детей первого года жизни). О высокой восприимчивости детей до двух лет к вирусу кори свидетельствует тот факт, что в последние годы в указанной возрастной группе регистрировался наибольший показатель заболеваемости [15].

Возрастная группа 3–6 лет согласно Национальному календарю профилактических прививок должна быть вакцинирована однократно, при этом установленный, по данным расследования в очагах (согласно ЭБД), охват прививками в ней уменьшился от 85,1% в 2013 г. до 75,3% в 2015 г. (см. рис. 1). Определение причин снижения охвата вакцинацией не входило в задачи нашего исследования, но, по нашему мнению, рост числа восприимчивых к кори детей может быть связан с увеличением числа отказов

Рисунок 1. Охват вакцинацией против кори в плановом порядке в разных возрастных группах населения в 2013–2015 гг. по данным расследования в очагах (планками (I) показан 95% доверительный интервал)
Figure 1. Routine vaccine coverage against measles in various age groups in 2013–2015 according to the documents on sanitary and epidemic investigation of measles outbreaks (the 95% confidence interval is shown by bars (I))



Original Articles

от вакцинации, что является весьма актуальной проблемой для всех управляемых инфекций в последние годы.

Для детей в возрасте 7–14 и 15–17 лет, по данным официальной статистики, охват профилактическими прививками составляет 95% [3, 16]. По данным расследования в очагах, охват вакцинацией в этих возрастных группах составил 91 и 96% соответственно. Таким образом, мы наблюдаем соответствие данных официальной статистики и результатов, полученных в очагах по охвату профилактическими прививками в указанных возрастных группах.

По результатам расследования в очагах кори среди взрослого населения, по мере увеличения возраста охват профилактическими прививками уменьшался. Такое соотношение, на наш взгляд, связано с увеличением вероятности наличия у обследованных лиц естественного противокорьевого иммунитета по мере увеличения их возраста. Так, если в группе 18–19 лет указанный показатель был достаточно высоким и составлял 95,6% (2015 г.), то в группе 20–35 лет произошло его значимое ($t < 0,05$) снижение до 81,3%.

Охват вакцинацией старшей возрастной группы (36 лет и старше), по данным расследований в очагах, колебался в пределах от 34,9% – в 2013 г. до 51,0% – в 2015 г. (см. рис. 1). Указанная возрастная группа включает привитых лиц с положительной сероконверсией, привитых и утративших иммунитет по каким-либо причинам, переболевших корью лиц, а также невакцинированных и не болевших корью ранее. Дополнительно заметим, что в указанной возрастной группе доля лиц с неизвестным прививочным анамнезом была наибольшей по сравнению с другими группами

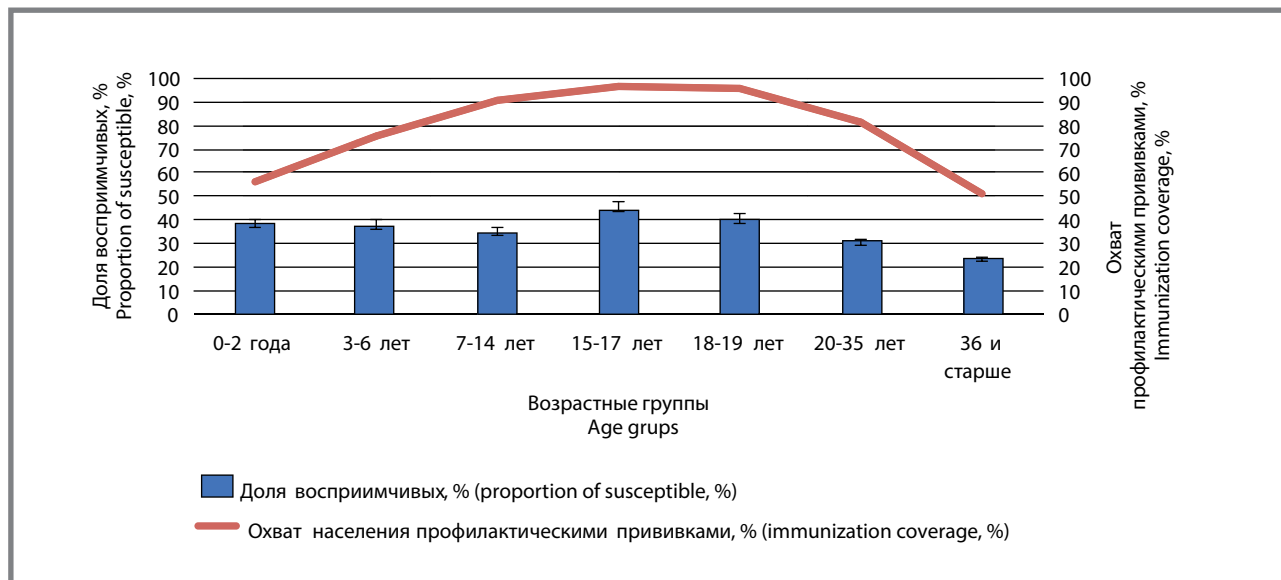
и составила по нашим данным 21,7% в 2013 г., 25,3% – в 2014 г. и 17,4% – в 2015 г.

По результатам анализа данных ЭБД было установлено, что охват вакцинацией в плановом порядке в разные годы исследования находился на относительно стабильном уровне во всех возрастных группах, за исключением группы 36 лет и старше, где охват увеличился к 2015 г. (см. рис. 1). Среди детей охват вакцинацией растет по мере увеличения возраста обследованных, достигнув максимального значения 96,5% в 2015 г. в группе 15–17 лет, снижается до наименьшего значения в группе 36 лет и старше.

Что касается реальной картины долевого распределения восприимчивых к кори лиц в разных возрастных группах, то необходимо проведение серологических обследований отдельных возрастных групп населения и сопоставление полученных результатов с расчетными данными.

Известно, что уровень и структура заболеваемости корью в разных возрастных группах отражают качество проведения прививочной работы в стране. В работе, опубликованной нами в 2015 г., был проанализирован эпидемический процесс кори на территории Москвы в период осложнения эпидемиологической обстановки [17]. На рисунке 2 представлены данные по охвату населения профилактическими прививками в плановом порядке и о заболеваемости населения Москвы в разных возрастных группах. Как следует из графиков, среди детей по мере увеличения охвата прививками показатель заболеваемости снижается. Среди взрослого населения выявлена обратная тенденция: по мере снижения охвата вакцинацией, уменьшается вклад каждой из возрастных групп в структуру общей заболеваемости,

Рисунок 2. Показатель заболеваемости корью в разных возрастных группах в 2013–2015 гг. и охват населения профилактическими прививками в плановом порядке (по анализу электронной базы данных) в 2015 г.
Figure 2. Measles incidence rate in various age groups in 2013–2015 and routine vaccine coverage (according to analysis of the electronic database) in 2015



достигая минимальных значений в группе 36 лет и старше.

По нашему мнению, полученные результаты являются следствием различной эпидемиологической значимости основных факторов, влияющих на формирование популяционного иммунитета. Так, для формирования иммунологической невосприимчивости у детей в возрасте до 18 лет к вирусу кори наиболее значимым фактором является вакцинопрофилактика. Что касается населения от 18 и старше, то с возрастом доля лиц с естественным постинфекционным иммунитетом, который сохраняется пожизненно и является более напряженным по сравнению с поствакцинальным [18], только увеличивается.

Следующим важным этапом нашей работы был расчет охвата профилактическими прививками по эпидемическим показаниям лиц, контактных с заболевшими корью (рис. 3). Охват вакцинацией в экстренном порядке был минимальным в самой младшей возрастной группе детей (до двух лет) и составил 10,8% в 2014–2015 гг.

Среди детского населения наиболее активно в очагах кори прививались дошкольники в возрасте 3–6 лет (в 2015 г. – 36,8%). В возрастной группе школьников (7–17 лет) охват увеличился в 2015 г. (29,6%), но не достиг значения предыдущей возрастной группы.

По результатам расследования в очагах кори среди контактных лиц наиболее активно прививались взрослые в возрасте 18–35 лет (более 40% в 2014–2015 гг.).

Таким образом, в 2015 г. по сравнению с 2013–2014 гг. прививочная работа в очагах была наиболее активной, так как доля привитых увеличилась почти во всех возрастных группах. Это могло быть связано с усилением противоэпидемических

мероприятий против кори с привлечением всех заинтересованных организаций по причине растущей актуальности этой инфекции.

Сопоставляя данные об охвате вакцинацией против кори в плановом порядке (55,9%) и по эпидемическим показаниям (10,7%) можно констатировать, что группами риска являются дети в возрасте 0–2 года, а также 3–6 лет, среди которых охват вакцинацией в плановом порядке был значительно меньше 90% (от 85,1% – в 2013 г. до 75,3% – в 2015 г.).

ГИС-технологии

С использованием специального программного обеспечения было произведено геокодирование адресов и в электронную базу данных были добавлены их долгота и широта.

Геокодированные данные адресов в перспективе можно использовать в различных ГИС-системах, как коммерческих (ArcGIS), так и бесплатных.

Для отображения на картах нами был выбран API Яндекс-карт, имеющий ряд преимуществ, в том числе возможность использования на любом компьютере без установки специализированного программного обеспечения. Пример вывода меток на карту показан на рисунке 4.

При выборе пользователем временного периода, Java скрипт посредством PHP передает из базы данных в API Яндекс-карт массив геоданных, соответствующих выбранному периоду.

На стороне сервера происходит обработка данного массива, в интернет браузер пользователя передается отображение карты с нанесенными на нее гео-метками, содержащими дату возникновения соответствующего случая.

На данный момент визуализация позволяет, выбрав временной отрезок, получить на карте все

Рисунок 3. Охват вакцинацией против кори по эпидемическим показаниям (в очагах кори) в разных возрастных группах населения в 2013–2015 гг.

Figure 3. Vaccine coverage against measles due to epidemic indications (in the measles outbreak) for various age groups in 2013–2015

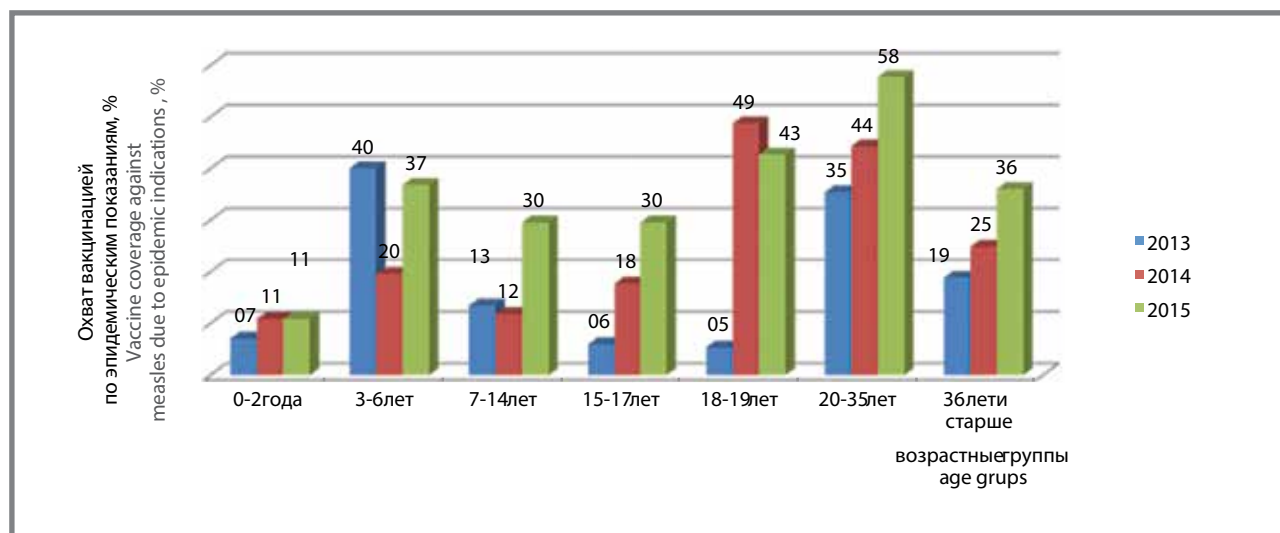
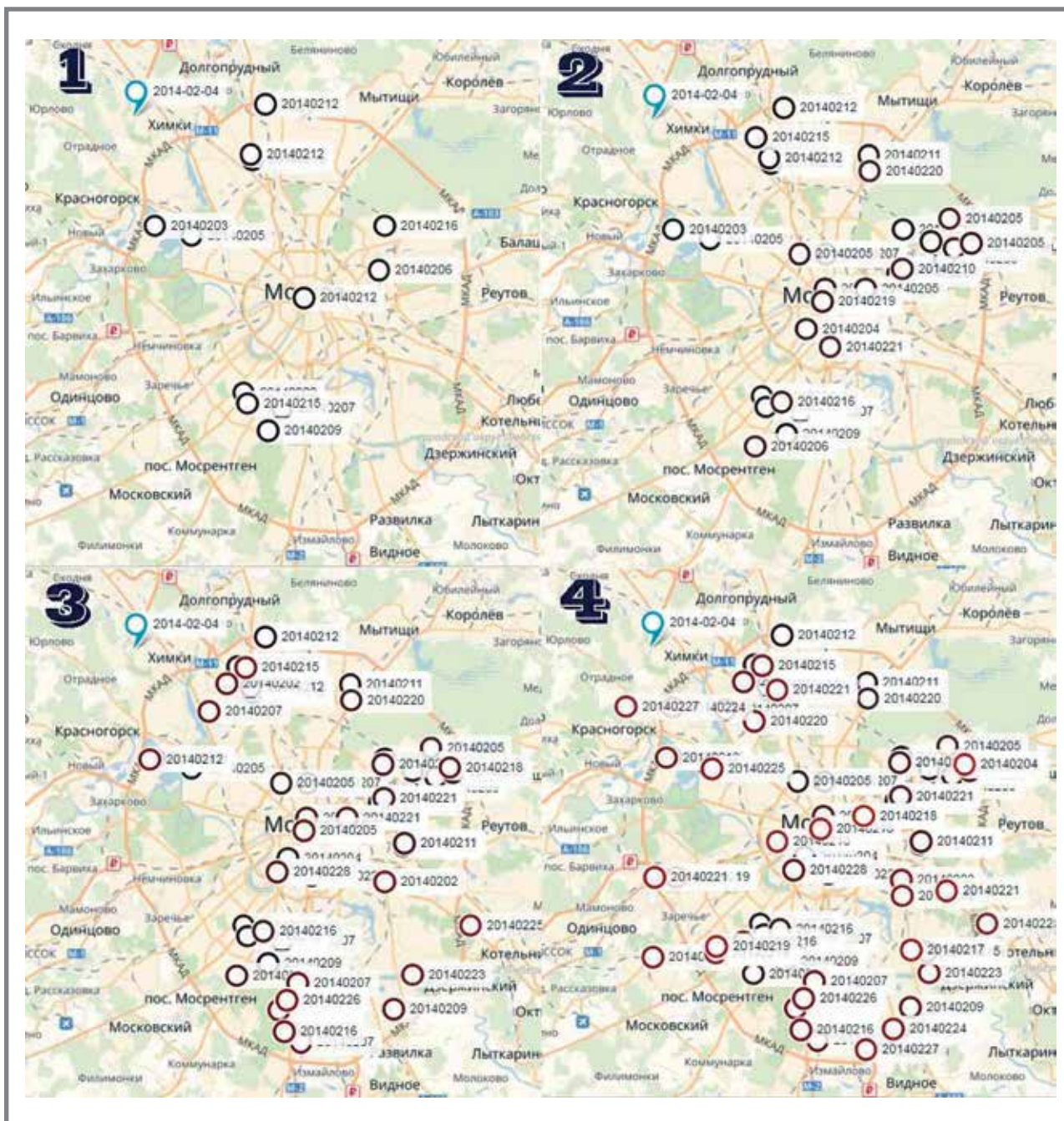


Рисунок 4. Пример представления (в динамике) случаев заболевания корью в Москва во время вспышки (1 февраля 2014 г. – 1 марта 2014 г.)

Figure 4. Presentation example (in dynamics) of measles cases in Moscow during the outbreak (February 1, 2014 – March 1, 2014)



случаи заболевания корью за этот период, с учетом момента их возникновения.

Подобный подход также может использоваться и в наблюдениях за распространением эпидемических вспышек других заболеваний.

Заключение

Таким образом, предложенный подход по расчету охвата профилактическими прививками населения по материалам расследования случаев кори в очагах (при создании ЭБД) может быть использован в целях эпидемиологической диагностики,

а именно – оценки восприимчивости населения, как предвестника осложнения эпидемиологической ситуации по этой инфекции. При помощи указанного подхода были выявлены группы риска по заболеваемости корью среди детей, иммунологическая восприимчивость которых в эру элиминации кори, прежде всего, определяется вакцинопрофилактикой.

В связи с низким охватом профилактическими прививками в плановом порядке и по эпидемическим показаниям (в сравнении с данными официальной статистики) наиболее

уязвимой в отношении кори является возрастная группа от года до двух лет, где указанные показатели были наименьшими среди всего обследованного населения и составили 55,9% и 10,8% соответственно.

Охват первой дозой противокоревой вакцины среди дошкольников 3–6 лет не превышал 85% в 2013 г. и снизился к 2015 г. до 75,3%. Указанная отрицательная динамика основного показателя эффективности вакцинопрофилактики влечет увеличение восприимчивости в отношении кори данной возрастной группы. Благоприятным фактором, в сложившихся обстоятельствах, является наибольший по сравнению с прочими возрастными группами детей до 17 лет, охват вакцинацией против кори по эпидемиологическим показателям (порядка 40%). Однако ввиду низкой интенсивности естественного эпидемиологического процесса кори на современном этапе, вакцинация контактных в очагах, несмотря на свою безусловную важность, не может существенно влиять на формирование популяционного иммунитета.

Среди взрослого населения было выявлено уменьшение охвата профилактическими прививками по мере увеличения возраста контактных лиц от 81,3% в возрастной группе 20–35 до 51,0%

в возрастной группе 36 лет и старше (2015 г.), что на наш взгляд связано с двумя основными причинами. Во-первых, в старших возрастных группах увеличивается доля лиц, перенесших корь ранее и, следовательно, не нуждающихся в вакцинации. Во-вторых, с возрастом увеличивается вероятность утраты медицинской документации, подтверждающей факт проведения прививки, вследствие разнообразных социальных факторов (миграционные процессы, реорганизация лечебно-профилактических учреждений и прочее). Так, среди лиц старше 36 лет доля лиц с неизвестным прививочным анамнезом была наибольшей по сравнению с прочими возрастными группами и составила по нашим данным 21,7% в 2013 г., 25,3% – в 2014 г. и 17,4% – в 2015 г.

Для более детальной оценки восприимчивости к кори лиц в разных возрастных группах, на наш взгляд, необходимо проведение серологических исследований и сопоставление их результатов с данными, опубликованными в настоящей статье. По результатам проведенной работы можно констатировать, что ситуация по кори в Москве сохраняется напряженной. Существует необходимость коррекции мероприятий по вакцинации населения с целью увеличения охвата прививками в отдельных возрастных группах, а также статистического учета фактов вакцинации.

Литература

1. Who's Certified [Internet]. WHO Epidata. Доступно по: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/who-epidata/who-epidata,-no.-122018>. Ссылка активна на 10 февраля 2019.
2. Национальный план мероприятий по реализации программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации (2016–2020 гг.)» (утв. Роспотребнадзором 28.12.2015, Минздравом России 31.12.2015). Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968. Ссылка активна на 10 февраля 2019.
3. Онищенко Г. Г., Попова А. Ю., Алешкин В. А., ред. Корь в России: проблемы ликвидации. М.: Династия; 2017.
4. Фельдблюм И. В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой // Медиаль. 2014. Т. 13, № 3. С. 37–55.
5. Костинов М. П., Шмитко А. Д., Бочарова И. И., и др. Уровень антител к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных с учетом возраста матерей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 3. С. 30–34.
6. Ноздрачева А. В., Грицик А. А., Кузин С. Н., и др. Оценка фактической восприимчивости отдельных групп декретированного населения к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита. // Вестник РГМУ. 2017. № 5. С. 54–58.
7. Готвянская Т. П., Ноздрачева А. В., Русакова Е. В., и др. Состояние популяционного иммунитета в отношении инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, у медицинских работников (по материалам банка сывороток крови). // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 3. С. 8–16.
8. Ноздрачева А. В., Семенов Т. А., Марданлы С. Г., и др. Оценка напряженности иммунитета к кори и краснухе у беременных женщин в городе Москве // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 3. С. 91–94.
9. Gidding H., Quinn H., Hueston L., et al. Declining measles antibodies in the era of elimination: Australia's experience // Vaccine. 2018. Vol. 36 № 4. P. 507–513.
10. Санитарные правила СП 3.1-2952-11 «Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита». Доступно по: http://snipov.net/database/c_4163967195_doc_4293851299.html. Ссылка активна на 10 января 2019.
11. Методические указания МУ 3.1.2943-11. «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит б)». Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4852. Ссылка активна на 10 февраля 2019.
12. Асатрян М. Н. Моделирование эпидемического процесса гепатита В на основе компьютерных технологий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2013. Доступно по: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01005095437.pdf. Ссылка активна на 10 февраля 2019.
13. Сборник трудов 3-й и 4-й Всероссийской конференции с международным участием «ГИС в здравоохранении РФ: Данные, аналитика, решения»; Санкт-Петербург; 2016. Доступно по: http://gishealth.ru/?page_id=1139. Ссылка активна на 10 февраля 2019.
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям». Доступно по: <https://rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html>. Ссылка активна на 10 февраля 2019.
15. Цвирун О. В., Герасимова А. Г., Тихонова Н. Т., и др. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 3: 18–25.
16. Who's Certified [Internet]. WHO: Global Health Observatory data repository. Immunization coverage estimates by country. Доступно по: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.80100?lang=en>. Ссылка активна на 10 февраля 2019.
17. Семенов Т. А., Ежлова Е. Б., Ноздрачева А. В., и др. Особенности проявления эпидемического процесса кори в 1992–2014 годах в Москве // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14, № 6. С. 16–23 doi: 2073-3046-2015-14-6-16-22. Ссылка активна на 10 февраля 2019.
18. Семенов Т. А., Акимкин В. Г. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 2. С. 87–94.

Reference

1. Who's Certified [Internet]. WHO Epidata. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/who-epidata/who-epidata,-no.-122018>. Accessed: 10 Feb 2019.
2. National plan of measures for the implementation of the program «Elimination of measles and rubella in the Russian Federation (2016–2020)» (approved by Rospotrebnadzor on 28.12.2015, Ministry of Health of Russia 31.12.2015). Available at: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968. Accessed: 10 Feb 2019 (in Russ).

Original Articles

3. Onishchenko GG, Popova AY, Aleshkin VA, editors. *Measles in Russia: the problem of elimination*. Moscow: Dynasty; 2017 (In Russ).
4. Fel'dblyum IV. Epidemiological surveillance of vaccine prophylaxis. *Zhurnal Medial*. 2014; 13(3): 37–55 (In Russ).
5. Kostinov MP, Shmitko AD, Bocharova AI, et al. The level of IgG antibodies to measles virus in the cord blood of newborns taking into account the age of mothers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 3: 30–34 (In Russ).
6. Nozdracheva AV, Gritsik AA, Kuzin SN, et al. Estimating the actual susceptibility of decreed population to measles, rubella and mumps. *Bulletin of RSMU*. 2017; 5: 54–58 (In Russ). doi: 10.24075/brsmu.2017-05-05
7. Gotvjanskaja TP, Nozdracheva AV, Rusakova EV, et al. The state of population immunity against preventable diseases among health care workers (on serum bank materials). *Epidemiology and infectious diseases*. *Current items*. 2016; 3: 8–16 (In Russ).
8. Nozdracheva AV, Semenenko TA, Mardany SG, et al. Assessment of humoral immunity to measles and rubella among pregnant women in Moscow. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017; 3: 91–94. (In Russ).
9. Gidding H, Quinn H, Hueston L, et al. Declining measles antibodies in the era of elimination: Australia's experience. *Vaccine*. 2017; 36(4):507–513. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.002
10. Sanitary regulations SP 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита». Available at: http://snipov.net/database/c_4163967195_doc_4293851299.html. Accessed: 10 Jan 2019 (In Russ).
11. Methodical instructions MU 3.1.2943-11 «Organizatsiya i provedenie serologicheskogo monitoringa sostoyaniya kollektivnogo immuniteta k infektsiyam, upravlyayemyim sredstvami spetsificheskoy profilaktiki (difteriya, stolbnyak, koklyush, kor, krasnuha, epidemicheskij parotit, poliomielit, gepatit B)». Available at: http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4852. Accessed: 10 Feb 2019. (In Russ).
12. Asatryan MN. Modeling of the epidemic process of hepatitis B on the basis of computer technology [Author. diss.]. Moscow; 2013. (In Russ). Available at: https://new-disser.ru/_avtorferats/01005095437.pdf. Accessed: 10 Feb 2019. (In Russ).
13. Collection of the work papers of the 3rd and 4th All-Russian Conference with international participation «GIS in the health care of the Russian Federation: Data, analytics, solutions»; St. Petersburg; 2016. Available at: http://gishealth.ru/?page_id=1139. Accessed: 10 Feb 2019. (In Russ).
14. The Order of the Ministry of health of Russia №. 125n dated 21.03.2014 «Approval of calendar of national preventive vaccination and preventive vaccination for epidemic indications». Available at: <https://rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html>. Accessed: 10 Feb 2019. (In Russ).
15. Tsvirkun OV, Gerasimova AG, Tikhonova NT, et al. Measles cases by age group during the elimination of infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16(3):18–25. (In Russ). doi:10.2073-3046-2017-16-3-18-25.
16. Who's Certified [Internet]. WHO: Global Health Observatory data repository. Immunization coverage estimates by country. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.80100?lang=en>. Accessed: 10 Feb 2019.
17. Semenenko TA, Ezhlova EB, Nozdracheva AV, et al. Manifestation features of the measles epidemic process in Moscow in 1992–2014. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(6):16–22. (In Russ). doi:10.2073-3046-2015-14-6-16-22. (In Russ).
18. Semenenko TA, Akimkin VG. Seroepidemiology in the surveillance of vaccine-preventable diseases. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018; 2:87–94. (In Russ).

Об авторах

- **Анна Валерьевна Ноздрачева** – научный сотрудник отдела эпидемиологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, ул. Гамалеи, д. 18, г. Москва, 123098, +7 (499) 193-43-00. nozdracheva0506@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-8521-1741>.
- **Марина Норайровна Асатрян** – к. м. н., старший научный сотрудник Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 916-527-70-47. masatryan@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0001-6273-8615>.
- **Татьяна Анатольевна Семеновко** – д. м. н., профессор, академик РАЕН, руководитель отдела эпидемиологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи; профессор кафедры инфектологии и вирусологии медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. +7(499)190-72-53. semenenko@gamaleya.org. <http://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Илья Сергеевич Шмыр** – лаборант-исследователь Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 968 901 66 34, shmyr_is@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8514-5174>.
- **Иван Феликсович Ершов** – д. м. н., профессор, академик РАН, действительный член РАЕН, научный сотрудник Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +79263448388@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3333-5347>.
- **Дмитрий Владимирович Соловьев** – к. м. н., заведующий противоэпидемическим отделением Центра гигиены и эпидемиологии в г. Москве. dv_soloviev@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2133-3475>.
- **Виктор Михайлович Глиненко** – д. м. н., профессор, заместитель главного врача Центра гигиены и эпидемиологии в г. Москве. V7986453@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5018-2648>.
- **Станислав Николаевич Кузин** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. drkuzin@list.ru.

Поступила: 26.02.2019. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anna V. Nozdracheva** – researcher of department of epidemiology of N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Gamalei str. 18., Moscow, Russia, 123098. +7 (499) 193-43-00. nozdracheva0506@gmail.com.
- **Marina N. Asatryan** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology. Gamalei str. 18., Moscow, Russia, 123098 +7 916-527-70-47. masatryan@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0001-6273-8615>.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, head of Epidemiology Department of N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, professor of department of Infectiology and Virology of Sechenov University. +7(499)190-72-56. semenenko@gamaleya.org. <http://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Ilya S. Shmyr** – laboratory researcher of N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology. +7 968 901 66 34, shmyr_is@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8514-5174>.
- **Ivan F. Ershov** – Dr. Sci. (Med.), professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, researcher of N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology. +79263448388@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3333-5347>.
- **Dmitrij V. Solov'ev** – Cand. Sci. (Med.), head of Epidemiological Department of The center of hygiene and epidemiology in Moscow. dv_soloviev@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2133-3475>.
- **Viktor M. Glinenko** – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy of chief of head of Epidemiological Department of The center of hygiene and epidemiology in Moscow. V7986453@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5018-2648>.
- **Stanislav N. Kuzin** – Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher of N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology. Gamalei str. 18., Moscow, Russia, 123098. drkuzin@list.ru.

Received: 26.02.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>

Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях

К. А. Субботина*, И. В. Фельдблюм, Е. А. Кочергина, Н. А. Лехтина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Резюме

Цель исследования – определение основных направлений совершенствования эпидемиологического контроля коклюшной инфекции на основе изучения проявлений эпидемического процесса и его детерминант. **Материалы и методы.** Анализ заболеваемости проведен по данным официальной статистики за 19 лет, популяционный противокклюшный иммунитет изучен по результатам рутинного серологического мониторинга и специально организованных скрининговых исследований. При обсуждении результатов и разработке рекомендаций использованы рекомендации ВОЗ и опубликованные статьи отечественных и зарубежных авторов. **Результаты.** Выявлена активизация эпидемического процесса коклюша в современных условиях во всех возрастных группах населения. Установлены факторы риска заболеваемости детей до года и основные источники их инфицирования, низкий уровень серопротекции у детей 3–4 лет, скрытая циркуляция *Bordetella pertussis* в группе детей 6–7 лет, высокая восприимчивость к коклюшу взрослого населения, включая беременных. **Заключение.** Определены направления оптимизации вакцинопрофилактики коклюша: усиление надзорных функций за полнотой и своевременностью иммунизации детей первого года жизни; более широкое использование для иммунизации детей из групп риска комбинированных вакцин, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент; введение в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям ревакцинации детей 6–7 лет и взрослых из групп эпидемиологического и социального риска с последующим поэтапным введением ревакцинации подростков и взрослых каждые 10 лет одновременно с дифтерийным и столбнячным анатоксинами.

Ключевые слова: коклюш, заболеваемость, тактика иммунизации

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Субботина К. А., Фельдблюм И. В., Кочергина Е. А. и др. Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 27–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>.

Epidemiological Rationale for Changing the Strategy and Tactics of Vaccination of Pertussis in Current Conditions

K. A. Subbotina**, I. V. Feldblum, E. A. Kochergina, N. A. Lechtina

State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation

Abstract

A research objective – definition of the main directions of improvement of epidemiological control of a pertussis on the basis of studying of manifestations of epidemic process and its determinants. **Materials and methods.** The analysis of incidence is carried out according to official statistics in 19 years, the population antipertussoid immunity is studied by results of routine serological monitoring and specially organized screening researches. At discussion of results and development of recommendations WHO recommendations and the published articles of domestic and foreign authors are used. **Results.** Activation of epidemic process of pertussis in modern conditions in all age groups of the population is revealed. Risk factors of incidence of children about one year and the main sources of their infection, low level of a seroprotektion at children of 3–4 years old, the hidden circulation of *Bordetella pertussis* in group of children of 6-7 years, high susceptibility to whooping cough of adult population, including pregnant women are established. **Conclusion.** The directions of optimization of vaccinal prevention of pertussis are defined: strengthening of supervising functions behind completeness and timeliness of immunization of children of the first year of life; wider use for immunization of children from risk groups of the combined vaccines containing an acellular component; to enter into the National schedule according to epidemic indications a revaccination

* Для переписки: Субботина Ксения Андреевна, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера, 614068, г. Пермь, ул. Дзержинского, 1 «Б». +79097272808, ka.subbotina@bk.ru. ©Субботина К. А. и др.

** For correspondence: Subbotina Kseniya A., Cand. Sci. (Med.), assistant professor of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University. 614068, Perm, Dzerzhinsky street 1 «B». +79097272808, ka.subbotina@bk.ru. ©Subbotina K. A. et al.

against pertussis of children of 6–7 years and adults from groups of epidemiological and social risk with the subsequent step-by-step introduction of a revaccination of teenagers and adult each 10 years along with diphtheritic and tetanic anatoxins.

Key words: pertussis, incidence, tactics of immunization

No conflict of interest to declare

For citation: Subbotina K. A., Feldblum I. V., Kochergina E. A. et al. Epidemiological Rationale for Changing the Strategy and Tactics of Vaccination of Pertussis in Current Conditions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 27–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>.

Введение

Несмотря на успехи вакцинации, коклюш остается серьезной проблемой здравоохранения многих стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (2018 г.), в 2017 г. в мире зарегистрировано 143 963 случая коклюша. В 2013 г. коклюш унес жизни 63 тыс. детей в возрасте младше 5 лет. Есть основание полагать, что это число значительно больше, т. к. во многих странах не на должном уровне находится диагностика и регистрация случаев коклюша [1,2]. Так, по оценке CDC (Center for Disease Control and Prevention, США), ежегодно в мире заболевают коклюшем около 16 млн человек и примерно 195 000 случаев заканчивается летальным исходом [3]. Если бы вакцинация не проводилась, то в 2001 г. в мире от коклюша погибли бы более 1,3 млн детей [1].

Большинство случаев коклюша приходится на развивающиеся страны, однако в последнее десятилетие множество вспышек регистрируется и в развитых странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками. Так, в 2012 г. в США отмечен самый высокий уровень заболеваемости коклюшем за последние 60 лет, зарегистрировано 48 277 случаев и 20 смертельных исходов, в группу риска входили дети до года и в возрасте 7–10 и 13–14 лет [3]. В Великобритании в 2012 г. зарегистрировано около 10 тыс. случаев коклюша, из которых 14 закончились смертельным исходом. Высокие уровни заболеваемости в 2008–2012 гг. наблюдались и в Австралии у детей в возрасте до 10 лет [3–6]. В Европейском регионе максимальный среднемноголетний уровень заболеваемости был зарегистрирован в Норвегии. Вспышки коклюша имели место в Канаде, Швеции, Германии. Следует заметить, что данные официальной статистики, по мнению большинства авторов, не отражают реальную ситуацию по заболеваемости коклюшем, поскольку на практике диагностируется не более 10–12% случаев заболеваний [7].

На фоне активизации эпидемического процесса коклюша отмечается рост смертельных исходов заболевания. Наиболее неблагополучной территорией по смертности является Африка, где за последнее десятилетие зарегистрировано почти 300 тыс. случаев смерти от этой инфекции, преимущественно среди детей первых шести месяцев жизни. Во Франции коклюш лидировал среди бактериальных инфекций по показателю смертности

детей в возрасте до трех месяцев жизни [8,9]. В Аргентине в 2011 г. на фоне резкого роста заболеваемости было зарегистрировано 76 летальных случаев у детей до 6 месяцев [10].

Активизация эпидемического процесса коклюша характерна и для Российской Федерации. В 2015 г. был отмечен 8–10-кратный рост заболеваемости коклюшем в различных регионах России (Хабаровский и Пермский край, Кировская область и др.). Максимальный показатель заболеваемости, как и в предыдущие годы, был зарегистрирован среди детей до 1 года – 82,0 на 100 тыс. детей [2,11].

Таким образом, несмотря на многолетнее (более 60 лет) использование коклюшных вакцин, профилактика коклюша в современных условиях остается одной из приоритетных проблем здравоохранения.

Рост заболеваемости коклюшем, по мнению ряда авторов, связан с улучшением клинической (повышение осведомленности о коклюше среди медицинских работников) и лабораторной (внедрение ПЦР) диагностики, генетическими изменениями циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis*, широкой циркуляцией возбудителя среди подростков и взрослых в связи с утратой поствакцинального иммунитета [10,12–17]. Сложившаяся ситуация требует более детального изучения механизмов активизации эпидемического процесса коклюша в современных условиях для оптимизации стратегии и тактики вакцинопрофилактики.

В свете выше изложенного, **цель настоящего исследования** – определение основных направлений совершенствования эпидемиологического контроля коклюшной инфекции и на основе углубленного изучения проявлений эпидемического процесса и его детерминант.

Материалы и методы

Исследование проведено на территории крупного промышленного центра Западного Урала в г. Перми. Эпидемиологический анализ заболеваемости (интенсивность, многолетняя динамика, возрастная структура) проведен за 2001–2018 гг. по данным официальной статистики ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае».

Сравнительный анализ заболеваемости среди привитых и не привитых детей, условия инфицирования детей до года изучены на основе экспертизы 382 карт эпидемиологического обследования

очагов коклюша (форма № 357/у), зарегистрированных в 2008–2018 гг.

Оценка напряженности поствакцинального иммунитета в различных возрастных группах детского населения проведена по результатам серологического мониторинга, осуществляемого на территории Пермского края согласно МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)» [18] и специально организованных скрининговых исследований.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и статистического пакета Statistica 6.0. Сравнительный анализ долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия Пирсона χ^2 (при $n_{\text{абс}} < 10$ – с поправкой Йетса). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез о существовании различий между исследуемыми группами принят равным 0,05. При анализе полученных результатов определяли средние арифметические величины и стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости коклюшем среди населения г. Перми за исследуемый период (2008–2018 гг.) характеризовалась неравномерностью распределения по годам и выраженной тенденцией к снижению с темпом убыли 12,6% (рис. 1).

Среднегодовой уровень заболеваемости составил 4,2 на 100 тыс. населения с колебаниями от 1,0 в 2014 г. до 12,2 в 2015 г.

Анализ полиномиального тренда второй степени показал, что снижение заболеваемости наблюдалось до 2014 г. со среднегодовым темпом убыли 10,4%. В 2015 г. был зарегистрирован резкий рост числа случаев (в 12,2 раза), сменившийся в 2016–2017 гг. очередным снижением заболеваемости. В 2018 г. заболеваемость коклюшем вновь увеличилась в 2,9 раза и достигла показателя 4,1 на 100 тыс. населения. За первые два месяца 2019 г. показатель заболеваемости коклюшем составил уже 2,8 на 100 тыс. населения.

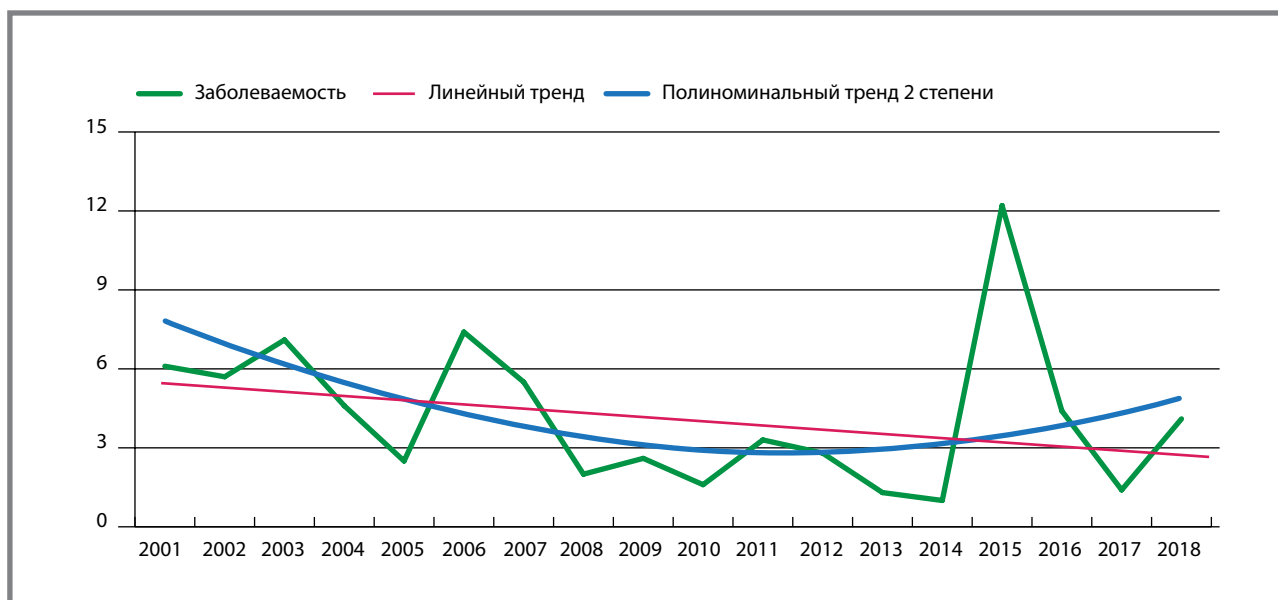
На протяжении всего анализируемого периода заболеваемость детей превышала заболеваемость взрослого населения. Среднегодовой показатель заболеваемости детей составил $23,7 \pm 4,9$ на 100 тыс. данного контингента, превысив аналогичный показатель у взрослых в 85,2 раза. Группой риска среди детского населения явились дети до года, среднегодовой показатель заболеваемости которых превышал аналогичные показатели в других возрастных группах в 3,5–3,8 раза ($p = 0,00008$) (рис. 2).

Достоверных различий в уровнях заболеваемости в возрастных группах 1–2 года, 3–6 лет и 7–14 лет не выявлено ($p > 0,05$).

Активизация эпидемического процесса, наблюдаемая в Перми в 2015 г., на 98% была обусловлена заболеваемостью детского населения. Максимальный показатель заболеваемости был зарегистрирован у детей до 1 года (243,5 на 100 тыс. данного контингента), который превысил аналогичные показатели в других возрастных группах в 2,3–5,8 раза ($p = 0,000002$) (рис. 3). Рост заболеваемости по сравнению 2014 г. наблюдался во всех возрастных группах ($p = 0,000001$).

Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости коклюшем населения г. Перми в 2001–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 1. Incidence of pertussis of the population of Perm in 2001–2018 (per 100 ths population)



Original Articles

Рисунок 2. Заболеваемость коклюшем в различных возрастных группах детского населения г. Перми по среднегодовым данным за 2001–2018 гг. (в показателях на 100 тыс. данного возраста)

Figure 2. Incidence of pertussis in different age groups of the children's population of Perm according to mean annual data for 2001–2018 (cases per 100 ths of this age)

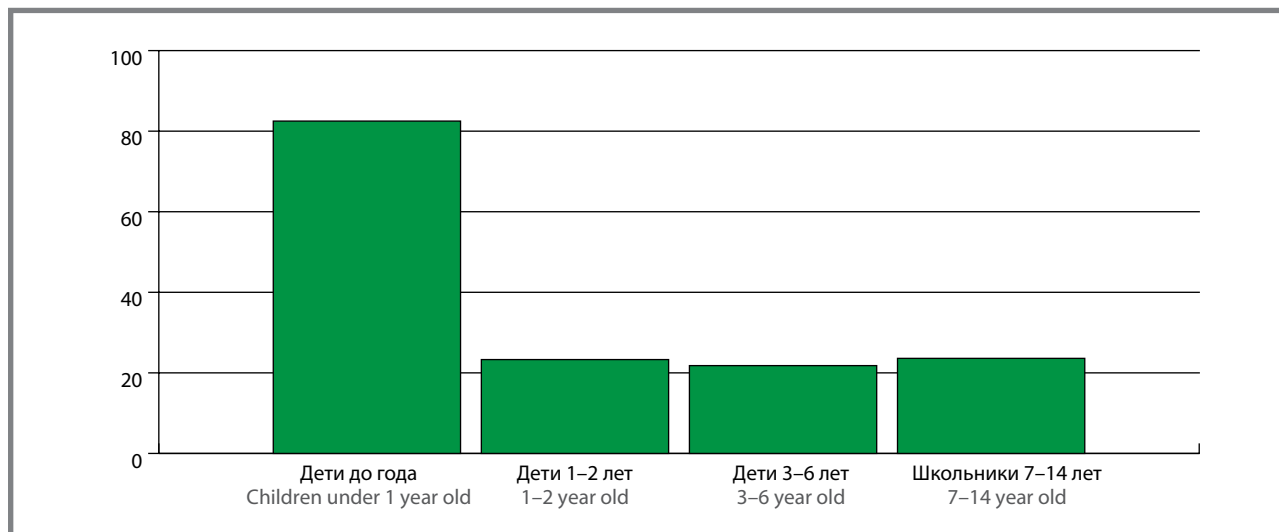
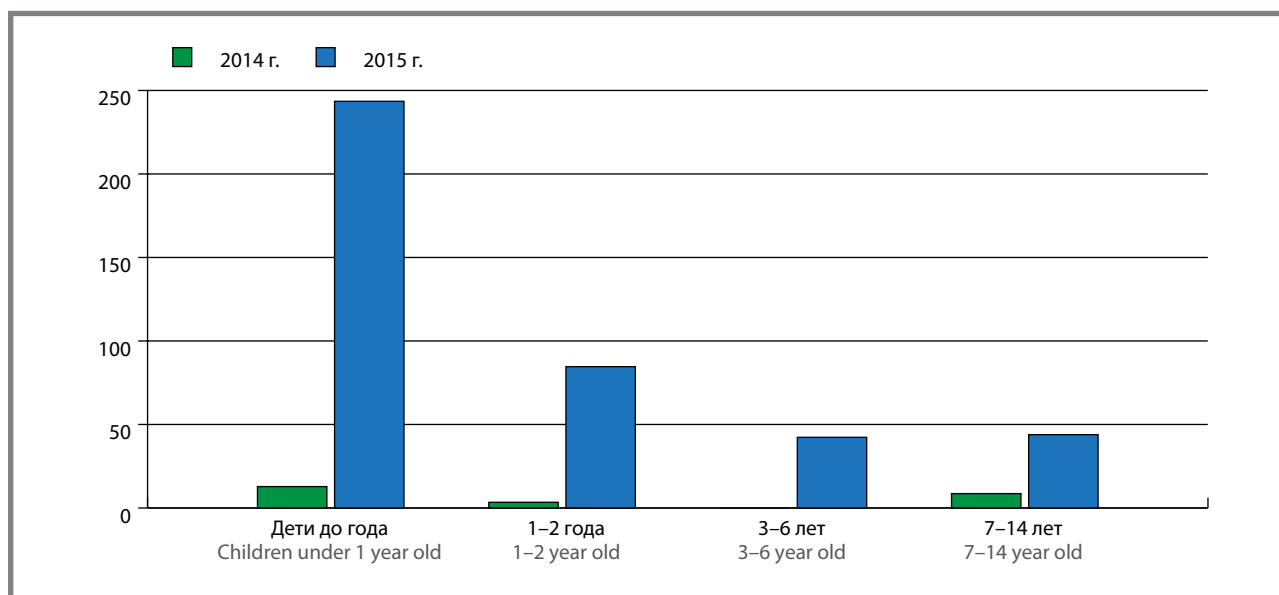


Рисунок 3. Уровень заболеваемости коклюшем в разных возрастных группах детей в 2015 г. в сравнении с 2014 г. (на 100 тыс. контингента)

Figure 3. Incidence of pertussis in different age groups of children in 2015 in comparison with 2014 (on 100 ths of this contingent)



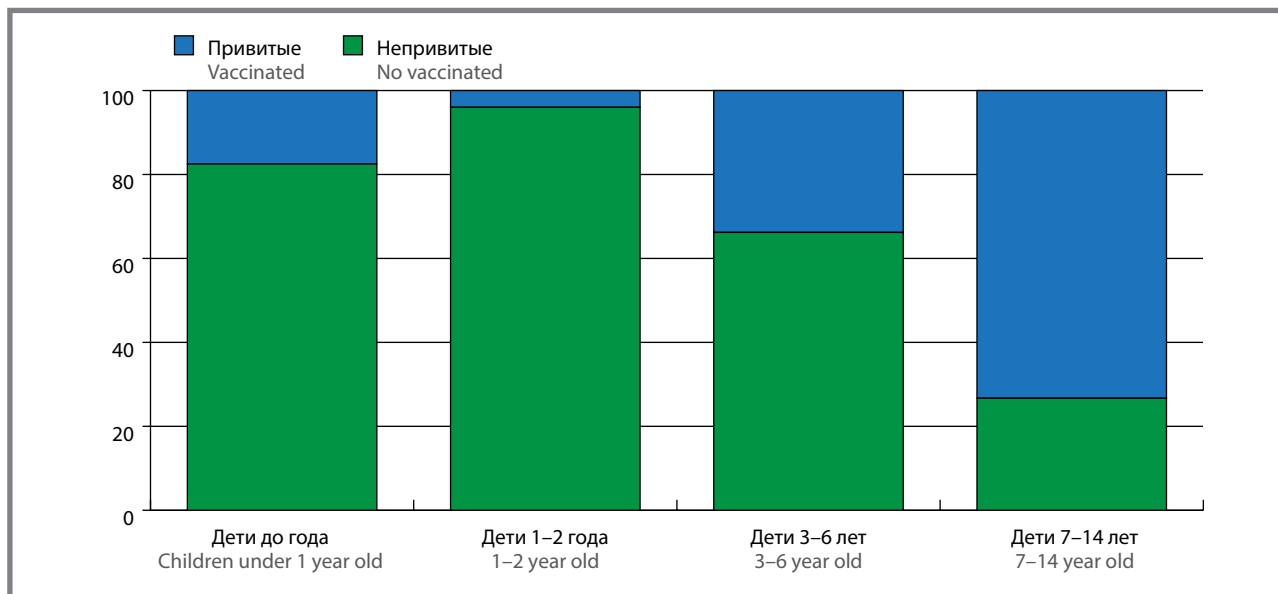
На протяжении всего анализируемого периода заболеваемость не привитых детей в 14,4–75,3 раза превышала заболеваемость привитых, что свидетельствует о высокой профилактической эффективности противококлюшных вакцин. Доля непривитых в общей структуре заболевших детей составила $67,7 \pm 2,4\%$. Однако распределение заболеваемости среди привитых и не привитых детей в различных возрастных группах было неравнозначным. В возрастных группах до года и 1–2 года в структуре заболевших преобладали не привитые дети. С увеличением возраста доля привитых в структуре заболевших увеличивалась и в возрасте 3–6 лет она составила уже $33,8 \pm 6,6\%$, среди

школьников – $73,3 \pm 6,2\%$, в 2,7 раза превысив долю не привитых детей (рис. 4).

Изложенное выше, как показали наши исследования, обусловлено низким уровнем серопротекции от коклюша у детей 3–6 лет. Согласно результатам серологического мониторинга, в группе детей 3–4 лет, получивших законченный курс вакцинации и одну ревакцинацию в возрасте 18 мес., защищенными от данной инфекции оказались лишь 30,3% детей, что коррелирует с высоким уровнем заболеваемости привитых детей в данной возрастной группе. Вместе с тем, в возрастной группе 6–7 лет доля защищенных детей составила $65,9 \pm 3,8\%$, в 2 раза превысив таковую в группе

Рисунок 4. Распределение заболевших детей в зависимости от прививочного анамнеза в разных возрастных группах. Пермь, 2008–2018 гг. (%)

Figure 4. Distribution of sick children depending on the vaccination history in different age groups. Perm, 2008–2018 (%)



3–4 года. В 34,7 раза увеличилась и доля лиц с высоким содержанием сыворотке крови противокклюшных антител (1:640 и выше), что в условиях отсутствия ревакцинирующих прививок явилось, очевидно, результатом бустер-эффекта вследствие встречи с *Bordetella pertussis* (скрытая компонента эпидемического процесса коклюшной инфекции).

Полученные результаты говорят об утрате противокклюшного иммунитета с возрастом, и косвенно указывают на несоответствие регистрируемой заболеваемости фактической, что согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что продолжительность поствакцинального противокклюшного иммунитета при иммунизации цельноклеточными вакцинами составляет 4–12 лет, бесклеточными – 3–10 лет [19].

Максимальный уровень заболеваемости детей до года и тяжелое клиническое течение коклюша в этой возрастной группе [20] явилось, как показали наши исследования, результатом низкой комплаентности схемы иммунизации у детей до года и высокой восприимчивостью беременных.

Среди заболевших детей до года первую прививку против коклюша в 3 месяца получили только $7,0 \pm 2,1\%$ детей, а законченную вакцинацию к 12 месяцам – $3,9 \pm 1,6\%$ детей.

Исследования, проведенные нами ранее, показали, что защищенными от коклюша (уровень содержания противокклюшных антител в сыворотке крови 1:160 и выше) оказались лишь $15,7 \pm 3,3\%$ беременных. Низкий уровень противокклюшного иммунитета у беременных в сложившейся ситуации не позволяет обеспечить пассивную защиту от коклюша детей первых месяцев жизни. Трансплацентарный перенос антител может быть эффективным фактором защиты только при достаточном содержании антител против коклюша

в сыворотке крови беременных. Высокая восприимчивость к коклюшу характерна и для взрослого населения в целом. Защитный уровень антител в сыворотке крови доноров был выявлен лишь у $22,0 \pm 2,6\%$ обследуемых, $55,0 \pm 3,5\%$ были серонегативными [21].

Экспертиза карт эпидемиологического обследования очагов коклюша показала, что в 45,8% случаев источниками возбудителя инфекции для детей до года явились братья и сестры в возрасте от 6 до 15 лет (медиана возраста 9 лет), в 18,2% – родители. Аналогичные данные были получены в зарубежных исследованиях (Канаде, Франции, Германии и Соединенных Штатах Америки), где в 76–83% случаев источником *B. pertussis* для детей грудного возраста становились члены семьи [22,23].

Активизация эпидемического процесса коклюша в современных условиях, высокая заболеваемость детей до года, активное вовлечение в эпидемический процесс привитых детей старше 6 лет (основной источник возбудителя инфекции для детей до года), высокая доля детей до года, не получивших законченную вакцинацию против коклюша, высокая восприимчивость взрослого населения, включая беременных, являются основанием для изменения стратегии и тактики иммунизации коклюша в Российской Федерации.

В целях снижения заболеваемости в группе детей до года необходимо увеличить охват прививками против коклюша данной возрастной группы и обеспечить своевременность их иммунизации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. При наличии противопоказаний к введению целлюлярных вакцин или отказов родителей от АКДС-вакцины иммунизацию таких детей необходимо проводить

Original Articles

комбинированными вакцинами, содержащими ацеллюлярный коклюшный компонент.

Для защиты детей первых 6 месяцев жизни может быть рекомендована также технология «кокона»: иммунизация лиц в окружении новорожденного ребенка – родителей, не привитых братьев и сестер, членов семьи старшего поколения [14]. В некоторых странах (Аргентина, Израиль, Новая Зеландия, Испания, Соединенное Королевство, США) для предупреждения случаев заболевания и летальных исходов у детей до года рекомендуется такая мера профилактики как иммунизация беременных. Результаты научных исследований показали, что иммунизация беременных в третьем триместре безопасна и эффективна для обеспечения защиты детей первых месяцев жизни от коклюша и может оказывать влияние на заболеваемость и смертность детей до года [1]. Данная тактика иммунизации не может быть использована в нашей стране, так как пока нет вакцин, разрешенных для иммунизации беременных.

В связи с утратой поствакцинального иммунитета с возрастом мы наблюдаем значительный рост заболеваемости среди школьников (активизация эпидемического процесса за счет фактора «перемешивания») с активным вовлечением в эпидемический процесс привитых детей. Регистрируемая заболеваемость среди подростков и взрослых пока остается низкой, однако исследования зарубежных авторов убедительно иллюстрируют несоответствие регистрируемой заболеваемости и фактической, особенно выраженное среди взрослого населения. Так исследование, проведенное в США в 1997–1999 гг., выявило, что уровень заболеваемости коклюшем среди лиц в возрасте 15–65 лет составил 370 на 100 тыс. населения, что в десятки раз превышало регистрируемую заболеваемость [24]. Аналогичные результаты получены и в 2010 г., согласно которым, истинная заболеваемость коклюшем в возрастных группах 40–65 лет и 65 лет и старше в 42 и 105 раза соответственно превышала регистрируемую [25].

В свете выше изложенного можно предположить, что неблагополучная эпидемическая ситуация по коклюшу, складывающаяся в настоящее время, является результатом активной циркуляции возбудителя среди подростков и взрослых, которые и являются основным резервуаром *B. pertussis*. В этих условиях, контроль коклюшной инфекции может быть достигнут коррекцией популяционного противокклюшного иммунитета за счет внедрения ревакцинирующих прививок в 6–7 лет, 14 лет и взрослых с 18 лет каждые 10 лет одновременно с дифтерийным и столбнячным анатоксином [26].

Данные программы иммунизации уже реализуются в Австралии, Канаде, Франции, Германии и США. Так, в Канаде в 1990-х годах наблюдался рост заболеваемости среди подростков и взрослых вследствие низкого уровня популяционного иммунитета. По данным официальной

статистики, именно подростки являлись основным источником *B. pertussis* для детей до года. В 2003 г. Национальный консультативный комитет по иммунизации (NACI) рекомендовал однократную вакцинацию подростков и взрослых комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша, содержащей ацеллюлярный компонент, вследствие чего заболеваемость коклюшем снизилась в возрастной группе от 15–19 лет с 18,7 (2003 г.) до 1,7 на 100 тыс. населения (2011 г.) [27]. Ретроспективный анализ заболеваемости коклюшем в Соединенных Штатах в 1990 и 2009 гг. показал, что введение бустер-иммунизации подростков в 2005 г.у привело к значительному снижению числа случаев коклюша в возрасте 11–18 лет [28]. В Западной Австралии, где ацеллюлярную вакцину вводили всем учащимся старших классов во время эпидемии 2008–2009 гг., наблюдалось снижение заболеваемости коклюшем, как среди подростков, так и среди детей в возрасте до 6 месяцев [29].

Согласно позиции ВОЗ, решение о внедрении бустерной вакцинации подростков и взрослых должно приниматься с учетом эпидемической ситуации, влияния подростков и взрослых как потенциальных источников инфекции на заболеваемость детей до года и данных фармакоэкономики [1].

Заключение

Результаты проведенных исследований, анализ данных отечественной и зарубежной литературы позволяют заключить, что на первом этапе необходимо ввести вторую ревакцинацию против коклюша в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, чтобы обеспечить неблагополучным в отношении коклюша регионам правовую основу для иммунизации детей 6–7 лет, приоритетно из групп риска: детей с бронхолегочной патологией, иммунодефицитными состояниями, из многодетных семей, проживающих в закрытых коллективах, а также первично привитых бесклеточными вакцинами, с последующим введением бустер-дозы подросткам. Иммунизацию взрослого населения целесообразно начать с групп эпидемиологического и социального риска (сотрудники медицинских, образовательных, интернатных учреждений, учреждений социального обеспечения, взрослые в семьях, где есть новорожденные дети и не привитые дети до года, а также женщины, планирующие беременность) с последующим введением ревакцинирующих прививок взрослому населению каждые 10 лет одновременно со столбнячным и дифтерийным анатоксинами.

Таким образом, необходимость изменения стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в Российской Федерации продиктована сложившейся эпидемической ситуацией. И проводить эту работу надо уже сегодня в рамках реализации концепции ВОЗ – «Иммунизация на протяжении всей жизни».

Литература

- World Health Organization et al. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. 28 August 2015, vol. 90, 35. P. 433–460.
- Mindlina A. Ya., Polibin P. V. O необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – №. 5. – С. 560–569.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis in other countries. 2013; <http://www.cdc.gov/pertussis/countries.html>.
- Falleiros Arlant L. H., de Colsa A., Flores D., et al. Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies // Expert review of anti-infective therapy. – 2014. – Т. 12. – №. 10. – С. 1265–1275. doi: 10.1586/14787210.2014.948846.
- Public Health England, Whooping cough (pertussis) statistics. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/whooping-cough-pertussis-statistics>
- Spokes P. J., Quinn H. E., McNulty J. M. Review of the 2008–2009 pertussis epidemic in NSW: notifications and hospitalisations // New South Wales public health bulletin. – 2010. – Т. 21. – №. 8. – С. 167–173. doi: 10.1071/NB10031.
- Miller E., Siegrist C., Tharmaphornpilas P. WHO SAGE pertussis working group Background paper SAGE April 2014. – 2014.
- Floret D. Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units // Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. – 2001. – Т. 8. – С. 705–711.
- Briand V., Bonmarin I., Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data // Vaccine. – 2007. – Т. 25. – №. 41. – С. 7224–7232.
- Clark T. A. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again // The Journal of infectious diseases. – 2014. – Т. 209. – №. 7. – С. 978–981. doi: 10.1093/infdis/jiu001.
- Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2014 г. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2017. – 268 с.
- Mooi F. R., Van Der Maas N. A. T., De Melker H. E. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation—two sides of the same coin // Epidemiology & Infection. – 2014. – Т. 142. – №. 4. – С. 685–694.
- Libster R., Edwards K. M. Re-emergence of pertussis: what are the solutions? // Expert review of vaccines. – 2012. – Т. 11. – №. 11. – С. 1331–1346.
- Tatochenko V. K. Коклюш - недоуправляемая инфекция // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – №. 2.
- Liko J., Robison S. G., Cieslak P. R. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine // New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 6. – С. 581–582.
- Cherry J. D. Why do pertussis vaccines fail? // Pediatrics. – 2012. – Т. 129. – №. 5. – С. 968–970.
- Басов А. А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе : дис. – Автореф. дис. к. м. н. Москва, 2016.
- МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекции, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)»
- Wendelboe A. M. et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination // The Pediatric infectious disease journal. – 2005. – Т. 24. – №. 5. – С. S58–S61.
- Петрова М. С. и др. Коклюш у детей раннего возраста // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – №. 6.
- Фельдблюм И. В., Субботина К.А., Николаева А.М., и др. Состояние противодифтерийного, противостолбнячного и противокклюшного иммунитета у взрослых в современных условиях // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11. – №. 1. – С. 64–69.
- Wendelboe A. M. et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of Bordetella pertussis to young infants // Emerging themes in epidemiology. – 2007. – Т. 4. – №. 1. – С. 15.
- Skoff T. H., Cynthia Kenyon, Noelle Cocoros, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States // Pediatrics. – 2015. – Т. 136. – №. 4. – С. 635–641.
- Ward J. I. et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults // New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 353. – №. 15. – С. 1555–1563
- Masseria C., Krishnarajah G. The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006–2010 // BMC infectious diseases. – 2015. – Т. 15. – №. 1. – С. 534.
- Stepenko A. V., Mindlina A. Ya. Управление рисками развития эпидемического процесса коклюша: упущенные возможности и новые перспективы // Медицинский альманах. – 2017. – №. 4 (49).
- Public Health Agency of Canada. Canadian national report on immunization. CanCommDisRep. 2006;32(S3):1,1–44.
- Skoff T. H. et al. Early impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends // Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 2012. – Т. 166. – №. 4. – С. 344–349.
- Quinn H. E., McIntyre P. B. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: lessons from Australia // Bulletin of the World Health Organization. – 2011. – Т. 89. – С. 666–674.

References

- World Health Organization et al. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. 28 August 2015, vol. 90, 35. P. 433–460.
- Mindlina A. Ya., Polibin R. V. About need to improve immunization against the whooping cough // Pulmonology. – 2016. – Т. 26. – No. 5. – Page 560–569.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis in other countries. 2013; <http://www.cdc.gov/pertussis/countries.html>.
- Falleiros Arlant L. H., de Colsa A., Flores D., et al. Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies // Expert review of anti-infective therapy. – 2014. – Т. 12. – №. 10. – С. 1265–1275. doi: 10.1586/14787210.2014.948846.
- Public Health England, Whooping cough (pertussis) statistics. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/whooping-cough-pertussis-statistics>
- Spokes P. J., Quinn H. E., McNulty J. M. Review of the 2008–2009 pertussis epidemic in NSW: notifications and hospitalisations // New South Wales public health bulletin. – 2010. – Т. 21. – №. 8. – С. 167–173. doi: 10.1071/NB10031.
- Miller E., Siegrist C., Tharmaphornpilas P. WHO SAGE pertussis working group Background paper SAGE April 2014. – 2014.
- Floret D. Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units // Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. – 2001. – Т. 8. – С. 705–711.
- Briand V., Bonmarin I., Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data // Vaccine. – 2007. – Т. 25. – №. 41. – С. 7224–7232.
- Clark T. A. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again // The Journal of infectious diseases. – 2014. – Т. 209. – №. 7. – С. 978–981. doi: 10.1093/infdis/jiu001.
- The state report on a condition of sanitary and epidemiologic wellbeing of the population of the Russian Federation in 2014 – М.: Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare. – 2017. – 268 pages.
- Mooi F. R., Van Der Maas N. A. T., De Melker H. E. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation—two sides of the same coin // Epidemiology & Infection. – 2014. – Т. 142. – №. 4. – С. 685–694.
- Libster R., Edwards K. M. Re-emergence of pertussis: what are the solutions? // Expert review of vaccines. – 2012. – Т. 11. – №. 11. – С. 1331–1346.
- Tatochenko V. K. Koklyush - nedoupravlyayemaya infekciya // Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2014. – Т. 13. – №. 2.
- Liko J., Robison S. G., Cieslak P. R. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine // New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 6. – С. 581–582.
- Cherry J. D. Why do pertussis vaccines fail? // Pediatrics. – 2012. – Т. 129. – №. 5. – С. 968–970.
- Basov A. A. Epidemic process of whooping cough at the present stage: yew. – Autoref. yew... c.m.s. Moscow, 2016.
- МУ 3.1.2943-11 «Organization and carrying out serological monitoring of a condition of collective immunity to the infections managed by means of specific prevention (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, a rubella, epidemic parotitis, poliomyelitis, hepatitis B)»
- Wendelboe A. M. et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination // The Pediatric infectious disease journal. – 2005. – Т. 24. – №. 5. – С. S58–S61.
- Petrova M. S., et al. Whooping cough at children of early age // Epidemiology and infectious diseases. – 2012. – No. 6.
- Feldblum I. V., Subbotina K.A., Nikolaeva A.M., et al. Status of immunity against diphtheria, tetanus and pertussis in adults currently // Russian immunological journal. – 2017. – Т. 11. – No. 1. – Page 64–69.
- Wendelboe A. M. et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of Bordetella pertussis to young infants // Emerging themes in epidemiology. – 2007. – Т. 4. – №. 1. – С. 15.
- Skoff T. H., Cynthia Kenyon, Noelle Cocoros, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States // Pediatrics. – 2015. – Т. 136. – №. 4. – С. 635–641.
- Ward J. I. et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults // New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 353. – №. 15. – С. 1555–1563
- Masseria C., Krishnarajah G. The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006–2010 // BMC infectious diseases. – 2015. – Т. 15. – №. 1. – С. 534.
- Stepenko A. V., Mindlina A. Ya. Risk management of development of epidemic process of whooping cough: the missed opportunities and new perspectives // the Medical almanac. – 2017. – No. 4 (49).
- Public Health Agency of Canada. Canadian national report on immunization. CanCommDisRep. 2006;32(S3):1,1–44.
- Skoff T. H. et al. Early impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends // Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 2012. – Т. 166. – №. 4. – С. 344–349.
- Quinn H. E., McIntyre P. B. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: lessons from Australia // Bulletin of the World Health Organization. – 2011. – Т. 89. – С. 666–674.

Об авторах

- Ксения Андреевна Субботина** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ им. а. Е. А. Вагнера Минздрава России, 614068, г. Пермь, ул. Дзержинского, 1 «Б». +79097272808, ka.subbotina@bk.ru, ORCID 0000-0002-0060-625.
- Ирина Викторовна Фельдблюм** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ им. а. Е. А. Вагнера Минздрава России. +79128853236, irinablum@mail.ru, ORCID 0000-0003-4398-5703.
- Екатерина Альбертовна Кочергина** – к. м. н. заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПГМУ им. а. Е. А. Вагнера Минздрава России.
- Надежда Александровна Лехтина** – ординатор кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ им. а. Е. А. Вагнера Минздрава России.

Поступила: 03.01.2019. Принята к печати: 21.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Kseniya A. Subbotina** – Cand. Sci. (Med.), assistant professor of the Department of Epidemiology of State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation, 614068, Perm, Dzerzhinsky street 1 «B». +79097272808, ka.subbotina@bk.ru, ORCID 0000-0002-0060-625.
- Irina V. Feldblum** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Epidemiology of State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation, Perm. +79128853236, irinablum@mail.ru, ORCID 0000-0003-4398-5703.
- Ekaterina A. Kochergina** – Cand. Sci. (Med.), head of the Department of polyclinic therapy State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation, Perm.
- Nadezhda A. Lechtina** – intern of the Department of Epidemiology of State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation, Perm.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эпидемиологические проявления иксодовых клещевых боррелиозов в г. Иркутске и других частях евразийского ареала

О. В. Мельникова*, Е. И. Андаев

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт
Роспотребнадзора, г. Иркутск

Резюме

Введение. Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – наиболее распространенная в Северном полушарии группа спирохетозных трансмиссивных инфекций, связанных с иксодовыми клещами. Заболевания ИКБ вызываются несколькими возбудителями, которые определяют эпидемические и клинические проявления инфекции. **Цель исследования** – выявление особенностей эколого-эпидемиологических проявлений ИКБ в Прибайкалье за многолетний период в сравнении с таковыми в других частях ареала и анализ динамики этих проявлений. **Материал и методы.** В работе использована разработанная авторами база данных о случаях ИКБ в г. Иркутске (1995–2017 гг., n = 867) и проведен обзор аналогичных исследований по данным отечественной и мировой литературы. **Результаты.** Имеющиеся данные проанализированы по эколого-географическим (место и время встречи с инфицированным клещом), эпидемиологическим (пол, возраст, локализация присасывания клеща, форма заболевания) и социально-поведенческим (занятость и обстоятельства инфицирования, включая деятельность, связанную с профессиональным риском) признакам. Исследована взаимосвязь некоторых из них и изменение их во времени. Раскрыты общие черты и различия в манифестации ИКБ в Прибайкалье и других частях ареала. Выявлены особенности ИКБ в Прибайкалье: 1) средний возраст заболевших старше 40 лет; 2) небольшое преобладание лиц мужского пола среди заболевших (57,3%); 3) рост доли безэритемных форм инфекции от единичных случаев в начале до 40–47% к концу рассматриваемого периода; 4) значительные возрастные различия среди больных эритемными (преимущественно лица старше 50 лет) и безэритемными (преимущественно дети) формами заболевания.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), эритемные и безэритемные формы ИКБ, локализация «укуса», половозрастные различия, социальные группы, Прибайкалье

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Мельникова О. В., Андаев Е. И. Эпидемиологические проявления иксодовых клещевых боррелиозов в г. Иркутске и других частях евразийского ареала. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (2): 34–46. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-34-46>.

Epidemiological Manifestations Ixodid Tick-Borne Borrelioses in Irkutsk and in other Parts of the Eurasian Area

O. V. Melnikova**, E. I. Andaev

Federal State Health Institution Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East, Irkutsk

Abstract

Background. Ixodid tick-borne borrelioses (ITBB) is the most prevalent in Northern Hemisphere group of transmissible Spirochaetal infections, ecologically connected with Ixodid ticks. ITBB are etiologically associated with several agents, which determine epidemiological and clinical manifestations of these diseases. **Research aim** – the detection of ecological and epidemiological peculiarities of ITBB manifestations in the Baikal Region during the long-term period by comparison with that in the other parts of geographic range and the analysis of the manifestations dynamics. **Material and methods.** The database, developed by the authors, with information about ITBB cases in Irkutsk (1995–2017, n = 867) have been used in the work, and the similar studies in Russian and world literature have been reviewed. Statistical analysis was computed in Microsoft Excel Software. The map of infecting sites is made in ArcGis Soft (ESRI, USA). **Results.** The data have been analyzed on ecological and geographical (place and time of the infected tick bite), epidemiological (gender, age, localization of the tick bite, form of the disease), social and behavior (employment and circumstances of the infecting, including professional risk activities) signs. The interrelationship of some of them and their temporal evolution was studied. Similarities and differences of the ITBB manifestations in Baikal Region and other parts of the disease area have been revealed. The following peculiarities of ITBB in Baikal Region were found: 1) the average age of the patients is over 40; 2) a slightly

* Для переписки: Мельникова Ольга Витальевна, д.б.н., с.н.с. лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций Иркутского НИИ противочумного института. 664047, г. Иркутск, Трилиссера, 78. +79501200533, melnikovaovit@gmail.com. ©Мельникова О. В. и др.

** For correspondence: Melnikova Olga, Dr. Sci. (Biol.), senior science researcher of the Laboratory of Natural-Foci Viral Infections, Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East. 78 Trilissera str. Irkutsk, Russia 66404. 7+79501200533, melnikovaovit@gmail.com
©Melnikova O. et al.

higher number of males between the patients (57.3%); 3) increase (from several cases up to 40–47%) in the proportion of ITBB form without skin manifestations from the beginning to the end of the analyzed period; 4) the significant age difference between patients with and without skin manifestations (primarily persons over 50 and mainly the children respectively).

Key words: Ixodid tick-borne borreliosis (ITBB), ITBB clinical forms with and without skin manifestations (erythema migrans), tick bite localization, age and gender differences, social groups, Baikal Region

No conflict of interest to declare.

For citation: Melnikova O. V., Andaev E. I. Ixodid Tick-Borne Borreliosies in Irkutsk and in other Parts of the Eurasian Area. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 34–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-34-46>.

Введение

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – наиболее распространенная в Северном полушарии группа спирохетозных трансмиссивных инфекций, связанных с иксодовыми клещами. Число ежегодно регистрируемых случаев ИКБ среди населения в среднем составляет 85 000 [1]. В пределах России находится значительная или даже большая часть ареала ИКБ [2]. По данным официальной статистики, в 2016 г. заболеваемость ИКБ регистрировалась в 74 субъектах РФ [3], в 2017 г. зафиксировано 6717 случаев ИКБ [4]. При этом эпидемический процесс проявляется пространственной неравномерностью [5], в Сибирском федеральном округе он носит выраженный характер [6].

ИКБ присущ полиморфизм клинических проявлений и этиологически они связаны с несколькими возбудителями. В России это, главным образом, *Borrelia garinii* и *B. afzelii*, входящие в группу *B. burgdorferi sensu lato* [7]. Кроме того, в 2003–2009 гг. специалистами ЦНИИ эпидемиологии было открыто «новое» инфекционное заболевание человека: иксодовый клещевой боррелиоз, вызываемый *B. miyamotoi*, сокращенно – ИКБ-БМ [8], этиологический агент которого по структуре генома стоит ближе к группе аргасовых клещевых боррелиозов [2]. Все эти возбудители циркулируют в природных очагах Прибайкалья, выявлены в крови пострадавших от присасывания клещей и в клиническом материале [9–11] и определяют эпидемические и клинические проявления данных нозозформ в регионе.

Цель настоящего исследования – выявление особенностей эпидемиологических проявлений ИКБ в Прибайкалье за многолетний период (1995–2017 гг.) в сравнении с таковыми в других частях ареала и анализ динамики этих проявлений.

Материал и методы

В работе использована разработанная авторами база данных¹, созданная на основе информации ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» и карт эпидемиологического расследования случаев заболеваний ИКБ в г. Иркутске с 1995 по 2017 г. (n = 867). В базу внесены следующие

данные о каждом случае заболевания в г. Иркутске: идентификационный номер больного, пол, возраст, занятость и профессия, дата «укуса», дата заболевания, дата обращения за медицинской помощью, дата постановки диагноза, инкубационный период, место заражения и его географические координаты, локализация присасывания клеща, форма и тяжесть заболевания.

Статистическую обработку результатов проводили, используя общепринятые методы (критерий Стьюдента, регрессионный и корреляционный анализы) с применением программного приложения Microsoft Excel. Карта распределения мест заражения выполнена в программе ArcGis, версия 9 (ESRI, США).

Результаты и обсуждение

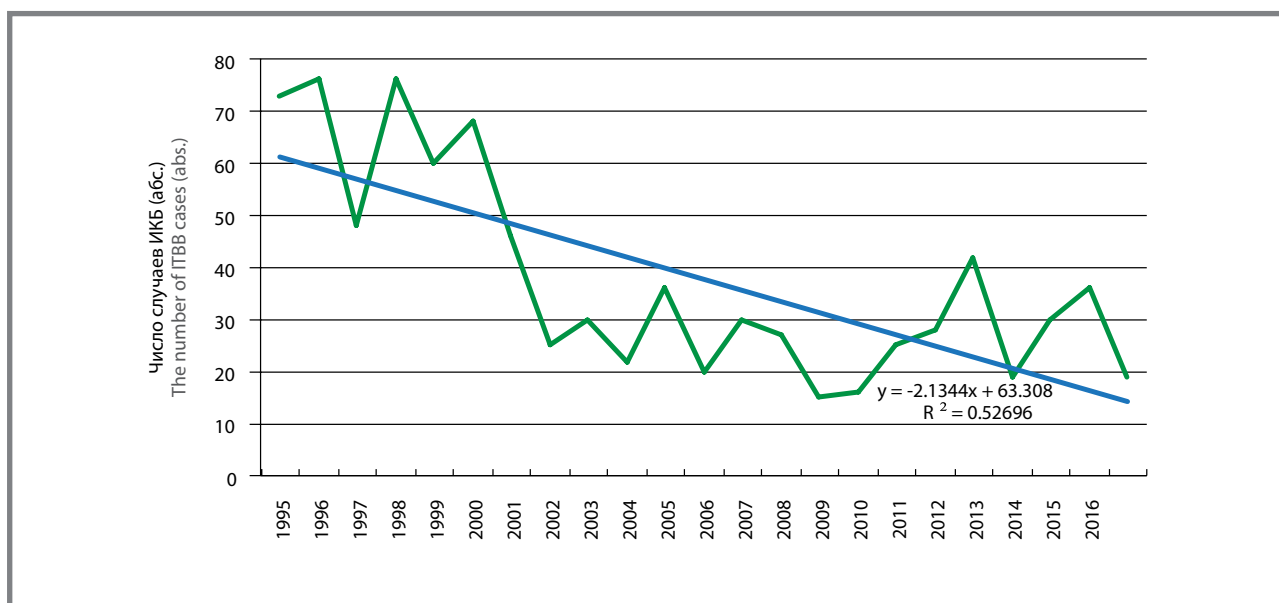
Имеющийся массив данных проанализирован по нескольким вариативным признакам, относящимся к персональным характеристикам пациентов (пол, возраст, занятость и обстоятельства инфицирования (включая деятельность, связанную с профессиональным риском), локализацию присасывания клеща, форму заболевания) и к эколого-географическим факторам, определяющим место и время встречи с инфицированным клещом, а также взаимосвязь некоторых признаков и изменение их во времени.

За 23-летний период в г. Иркутске было зарегистрировано 867 случаев ИКБ – в среднем по 37,7 случая в год. Самое высокое число заболевших наблюдалось в начале исследуемого периода (с 1995 по 2001 г.) – от 46 до 76 случаев в год (в среднем – $63,9 \pm 2,27$). В начале 2000-х число выявленных случаев резко пошло на спад и в 2002–2010 гг. имел место самый низкий уровень инцидентности – от 15 до 36 (в среднем – $24,6 \pm 2,90$), а в 2011–2017 гг. – от 19 до 42 (в среднем – $28,4 \pm 3,20$) случаев в год. В целом за исследуемый промежуток времени имеется достоверный ($P < 0,001$) линейный тренд на сокращение числа случаев ИКБ в г. Иркутске (рис. 1).

Присасывание инфицированных клещей в подавляющем большинстве случаев (98,4%) происходило на территории Прибайкалья (Иркутская область и Республика Бурятия в пределах $50^{\circ}25' - 58^{\circ}0' \text{ с.ш.}$ и $98^{\circ}20' - 110^{\circ}9' \text{ в.д.}$) (рис. 2). В соседних странах и регионах (Монголия, Красноярский,

¹ Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2013620220 от 31 января 2013 г.

Рисунок 1. Динамика инцидентности иксодовых клещевых боррелиозов в г. Иркутске
Figure 1. Incidence dynamics of Ixodid tick-borne borreliosis in Irkutsk



Забайкальский края) заразились шесть человек; по одному пострадавшему в качестве места заражения указали Алтайский, Камчатский и Хабаровский края, Амурскую, Свердловскую и Новосибирскую области, а также Балтийский регион и Австрию. Чаще всего заражение иркутян имело место в рекреационных зонах, расположенных радиально от областного центра вдоль основных автомобильных трасс не далее 50–70 км, это: Александровский (25Н-012), Байкальский (25К-011), Голоустненский, Качугский (Р-418), Култукский (Р-258 «Байкал»), Мельничный, Московский (Р-255 «Сибирь») тракты. Немалая часть пациентов (14% от всей выборки) пострадали от присасывания боррелиоформных клещей непосредственно на территории города (сады, парки, кладбища, городские окраины, граничащие с лесными массивами). Кроме этого, большое число случаев инфицирования ИКБ связано с местами массового туризма на оз. Байкал и Тункинским районом Республики Бурятия, богатым лечебными водными и грязевыми источниками.

Неравномерность распределения случаев заражения на указанной территории видна на диаграмме (рис. 3). Почти четверть пациентов с ИКБ отметила присасывание клещей в рекреационных зонах и лесных массивах, прилегающих к Байкальскому тракту – 70-километровой трассе, соединяющей Иркутск с п. Листвянка на Байкале. Большой риск инфицирования боррелиями представляют зеленые массивы в черте областного центра, а также леса и рекреационные зоны, расположенные вдоль Голоустненского, Култукского и Мельничного трактов. На всех остальных территориях произошло менее 35% случаев ИКБ.

Заболевания имели место в течение всего теплого периода в Прибайкалье – с первой

декады апреля до конца октября. Пик присасывания клещей приходился на первую и вторую декады июня, пик заболеваний – на вторую и третью декады июня (почти треть от всех зарегистрированных случаев). Раньше всех (в первых числах мая) массово активизировались боррелиоформные клещи в природных очагах с более теплым микроклиматом, прилегающих к Мельничному тракту и городской черте. Пик присасываний по Слюдянскому району приходился на конец июня, где весна наступает позднее под влиянием холодных водных масс оз. Байкал.

Анализ литературных данных, касающихся эпидемиологического анамнеза пациентов, показал, что наблюдается его существенное разнообразие по обширному ареалу ИКБ.

Возраст. ИКБ болеют люди всех возрастов, но во многих европейских странах отмечается бимодальное распределение больных с первым (более низким) максимумом в возрастной группе детей до 14 лет (чаще – 5–9 лет) и вторым, более высоким – у взрослых 50–64 лет [1,12,13]. В возрастной структуре заболевших преобладают взрослые [14,15], среди них возрастные группы старше 50 лет [16–20]. Средний возраст больных ИКБ старше 40 лет отмечен многими исследователями, в том числе в сибирских регионах [21–23]. Средний возраст больных ИКБ иркутян за исследуемый период составил $40,8 \pm 0,74$ лет и распределился по возрастным группам следующим образом: 0–6 лет – $8,6 \pm 0,95\%$ от всех заболевших, 7–14 лет – $11,0 \pm 1,06$, 15–19 лет – $2,4 \pm 0,52$, 20–29 – $9,7 \pm 1,01$, 30–39 лет – $10,2 \pm 1,03$, 40–49 лет – $16,7 \pm 1,27$ и старше 50 лет – $41,4 \pm 1,68\%$. Очевидна более высокая степень риска заболевания ИКБ для возрастной

Рисунок 2. А. Карта распространности случаев заболевания иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) жителей Иркутска с 1995 по 2017 г.

Б. Детализация случаев заражения ИКБ в пригородах Иркутска с привязкой к основным автомагистралям.

1. г. Иркутск; 2. Голоуственский тракт; 3. Байкальский тракт; 4. Мельничный тракт; 5. Култукский тракт; 6. Московский тракт; 7. Александровский тракт; 8. Качугский тракт

Figure 2. A. Incidence map of Ixodid tick-borne borreliosis (ITBB) among Irkutsk residents in 1995–2017

B. Detailing of ITBB cases in Irkutsk suburbs, connected to main motorways. 1. Irkutsk city; 2. Goloustnensky road; 3. Baikalsky road; 4. Melnychny road; 5. Kultuisky road; 6. Moskovsky road; 7. Alexandrovsky road; 8. Kachugsky road

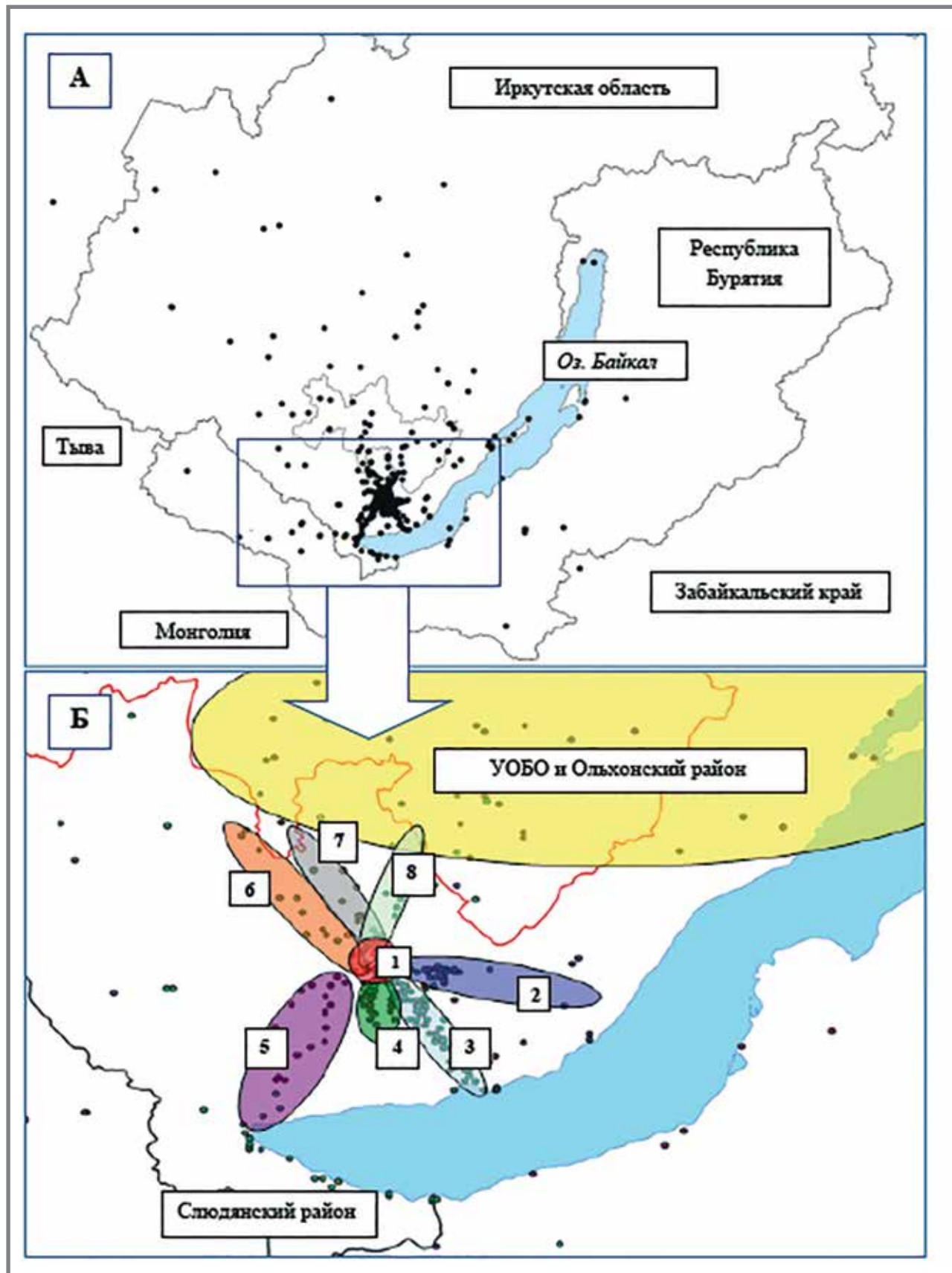


Рисунок 3. Частота заражения жителей Иркутска иксодовыми клещевыми боррелиозами на разных территориях
Figure 3. Ixodid tick-borne borreliosis exposure frequency on different territories



группы старше 50 лет (достоверность аппроксимации линейного тренда $R^2 = 0,513$), наименее подвержена риску молодежь от 15 до 29 лет.

Некоторые авторы отмечают изменение возрастной структуры пациентов с течением времени. В частности, З. А. Хохлова и соавт. [15] сообщают, что в 1990-е гг. среди больных ИКБ г. Новокузнецка преобладали дети в возрасте до 14 лет (60–90%), в настоящее время на этот возраст приходится 25–14,3%. В исследуемой нами выборке возрастная структура тоже трансформировалась. В период самой высокой заболеваемости (1995–2001 гг.) среди больных ИКБ иркутян доля детей до 14 лет в два раза превышала таковую в период максимально низкой заболеваемости (2002–2010 гг.) (24,6 против 12,3%, $df = \infty$, $P < 0,05$). Доля больных в группе 30–39 лет, наоборот, в два раза выросла к концу исследуемого периода (2011–2017 гг.) по сравнению с его началом (8,5 против 17,1%, $df = \infty$, $P < 0,01$), а лица старше 50 лет в период самой низкой заболеваемости болели значительно чаще, чем в 1995–2001 гг. и в 2011–2017 гг. (52,8 против 37,6 и 37,7%, $df = \infty$, $P < 0,001$ и $0,01$ соответственно). Возможно, эти различия объясняются тем, что при высокой интенсивности эпидпроцесса увеличивается риск инфицирования для всех групп, а при низкой страдают лица, чья иммунная система претерпевает возрастные изменения.

Имеются отличия и по географии инфицирования людей разного возраста: доля лиц старше 50 и младше 7 лет, заразившихся в местах активного туризма (Усть-Ордынский бурятский округ, Слюдянский и Ольхонский районы Иркутской области, Кабанский и Тункинский районы Республики Бурятия), значимо меньше средних показателей для этих возрастов (2,1 против 8,5% у детей и 19,5–25 против 41,4% у лиц старше 50 лет, $df = \infty$, $P < 0,01$).

Инкубационный период при ИКБ, по данным литературы, варьирует от одного до 90 дней [14,24–26], средний временной интервал от «укуса» клеща до клинических симптомов – 7–14 дней [13,25,27–29]. В исследуемой нами выборке средняя продолжительность инкубационного периода оказалась равной $11,3 \pm 0,36$ суток, варьируя от нуля до 99 суток. При этом у лиц, заразившихся в черте г. Иркутска, он был на 2 дня короче среднего, и эта разница статистически достоверна ($df = \infty$, $P < 0,01$). Значимых отличий в продолжительности инкубационного периода у мужчин и женщин не отмечено, а по возрастным группам она варьировала от 9,4 (7–14 лет) до 14,7 суток (15–19 лет), но достоверно различалась только между его продолжительностью в группе 7–14 и 30–39 лет ($9,4 \pm 0,88$ и $13,2 \pm 1,23$ дня соответственно; $df = \infty$, $P < 0,05$). А. К. Носков с соавт. [14] в Забайкальском крае установили статистически большую вероятность укороченного инкубационного периода при ИКБ в случае множественных «укусов». Мы не выявили такой зависимости. Достоверно короче ($9,7 \pm 0,66$ дней против среднего по выборке $11,3 \pm 0,36$, $df = \infty$, $P < 0,05$) инкубационный период в случае присасывания клещей в область головы и шеи. Это хорошо согласуется как с коротким инкубационным периодом у детей (см. выше), так и с преимущественной локализацией присасывания у этого контингента больных (см. ниже).

Гендерные различия. В отличие от клещевого энцефалита (КЭ), которым чаще болеют мужчины [30], при ИКБ женский пол считается группой риска во многих европейских странах [12,31–33]. В Российской Федерации преобладание женщин среди больных ИКБ отмечено на юге европейской части страны: в Краснодарском крае [16] и Воронежской области [17]; в Самарской области

в разные годы имелось незначительное преобладание сначала мужчин [34], затем женщин [35]. В Вологодской области соотношение полов среди больных ИКБ составило 1:1 [36], на северо-востоке европейской части (Кировская область и Пермь) [27,37], на Урале (Челябинск, Уфа) [19,21], а также в Сибири и на Дальнем Востоке [14,22–24] мужчины составляли большую часть больных ИКБ.

За исследуемый период доля мужчин с диагнозом ИКБ в г. Иркутске незначительно преобладала (кроме 2000 и 2017 гг., когда мужчин было 42,6 и 36,8% соответственно) и в целом составила 57,3%. Это значительно превышает долю мужчин в городской популяции (44,8%, $df = \infty$, $P < 0,001$). Аналогичная картина прослеживается по всем возрастным группам, кроме детей до 14 лет. По исследуемым территориям достоверно больше мужчин заражалось в северных районах Иркутской области ($78,1 \pm 7,31\%$, $df = \infty$, $P < 0,01$).

ИКБ – классические природноочаговые трансмиссивные инфекции, возбудители которых передаются человеку иксодовыми клещами [2]. Тем не менее факт присасывания клеща отрицают от двух до 30 и более процентов пациентов [13,14,17,23]. Доля больных ИКБ, не отметивших «укус», наиболее высока в западной части ареала, где основным переносчиком патогенных боррелий является лесной клещ *I. ricinus*. Можно предположить, что присасывание нимф, характерное для этого вида, чаще остается незамеченным пострадавшими, а уровень зараженности нимф *I. ricinus* боррелиями может составлять 26% [38]. В условиях Прибайкалья, где основной переносчик боррелий – таёжный клещ, факт «укуса» отрицают $3,0 \pm 0,58\%$ пациентов с ИКБ, что можно объяснить кратковременным присасыванием самцов. Об активности самцов *I. persulcatus* в диссеминации возбудителей трансмиссивных инфекций может говорить и тот факт, что доля больных КЭ, отрицающих присасывание клеща в Прибайкалье, значительно превышает долю больных ИКБ, отвергающих этот факт (5,8 против 3,0%, $df = \infty$, $P < 0,001$). Первые же порции слюны, которую клещ начинает инокулировать сразу после прикрепления, содержат вирус. Достаточная для заражения доза боррелий тоже может содержаться в слюнных железах переносчика [2], однако среда обитания спирохет группы ИКБ – кишечник иксодовых клещей, поэтому для попадания возбудителя в организм человека обычно требуется больше времени [39]. Не последнюю роль играют поведенческие факторы. Почти 35% лиц, не заметивших присасывание клеща, никуда не выезжали из города и, по всей видимости, не ожидали, что могут подвергнуться нападению переносчика. Дети до 14 лет составили около 40% среди не заметивших присасывание клеща, что в два раза больше доли этой группы во всей выборке пострадавших (19,6%) и может сигнализировать о родительском недосмотре.

Обращает на себя внимание превалирование безэритемной формы болезни ($86,7 \pm 8,00\%$

в группе отрицающих присасывание клеща, что может свидетельствовать о каких-то особенностях взаимоотношения спирохет, вызывающих такое течение заболевания, с организмом переносчика.

У пациентов из исследуемой нами выборки, отметивших присасывание клеща, локализация «укусов» распределилась следующим образом: голова, шея – $22,0 \pm 1,50\%$; туловище – $37,3 \pm 1,75\%$; руки или подмышки – $20,5 \pm 1,46\%$; ноги или пах – $17,1 \pm 1,36\%$. Множественные присасывания имели место в $3,2 \pm 0,63\%$ случаев. Гендерные различия имелись по частоте присасывания в области головы и шеи ($26,0 \pm 2,48\%$ у женщин против $18,5 \pm 1,82$ у мужчин ($df = \infty$, $P < 0,05$), а также по частоте регистрации множественных «укусов» ($1,3 \pm 0,64$ против $4,6 \pm 0,99\%$ соответственно, $df = 22$, $P < 0,01$). Основная локализация «укусов» у детей – в область головы и шеи. В группе детей до 6 лет их доля составляет 73,1%, в группе 7–14 лет – 61,3% и в целом значительно выше, чем в среднем по выборке ($t = 10,7$; $P < 0,001$).

Преимущественную локализацию на туловище эритемы (возникающей на месте «укуса» клеща) отмечают Г. Н. Леонова с соавт. в Приморье [24], А. Н. Емельянова с соавт. [22] в Забайкалье, Ю. Р. Зюзя с соавт. [37] в Перми, Р. Т. Мурзабаева с соавт. [19] в Башкортостане, Е. А. Сокова, А. А. Суздальцев [34] в Самарской области. На юге Европейской части РФ и в восточноевропейских странах отмечается более частая локализация присасываний на нижних конечностях [16,25,40]. Л. В. Боброва и Т. Н. Базилевская [41], анализируя истории болезни детей от 3 до 13 лет в г. Красноярске, заметили, что «укусы» локализовались в основном в области головы. Какой-либо связи тяжести или формы заболевания ИКБ с местом присасывания клеща к телу пострадавшего в рассмотренных нами литературных источниках не обнаружено.

По мнению некоторых исследователей [42,43], особенности клинического течения ИКБ зависят от геновида возбудителя. Единственным патогномичным признаком ИКБ считается мигрирующая эритема (МЭ) [2], однако известно, что изоляты *B. burgdorferi* s. l. различаются по способности её вызывать [44]. Кроме того, на сегодняшний день в евразийских природных очагах доказана циркуляция *B. miyamotoi*, вызывающих заболевание человека, при котором эритема, как правило, отсутствует [45, 46]. З. А. Хохлова с соавт. [15] констатируют, что в настоящее время эритемные и безэритемные формы регистрируются с одинаковой частотой, тогда как в 90-е годы XX века частота эритемных форм доходила до 99%. Можно предположить связь этого факта с состоянием диагностики 30 лет назад, когда эритема служила основным диагностическим признаком, а о существовании *B. miyamotoi* до 1995 г. вообще не было известно.

На протяжении ареала ИКБ регистрируется разное соотношение эритемных и безэритемных

Original Articles

форм. В США эритема обнаруживается у 90% пациентов с очевидным инфицированием *B. burgdorferi* s. stricto [29], в соседней Канаде – лишь у 53,2% [47]. Почти 96% от всех регистрируемых случаев боррелиозов в Норвегии сопровождаются МЭ, причем чаще всего – у пожилых женщин [48]. Та же тенденция наблюдается в Словении [32]. Объяснить это авторы публикаций пока не могут, но не исключают, что это имеет непосредственное отношение к патогенезу ИКБ. Е. В. Баранова с соавт. [49] утверждают, что российские штаммы боррелий вызывают большее количество безэритемных форм, чем американские. Вероятно, это характерно не только для России, но и для большей части евразийского ареала ИКБ. В Польше отмечают 55% случаев ИКБ с МЭ [50], высок процент безэритемных форм на Украине [31], до 30% и более доходит их доля в некоторых регионах России: Ивановской области [51], Республике Алтай [28], в Томске [52]. Особенностью является большая доля [53] или даже преобладание [54,55] безэритемных форм у детей.

В картах эпидемиологического расследования, на данных которых базируется анализируемая нами выборка, форму заболевания при ИКБ стали отмечать только с 2002 г. С того времени по 2017 г.

включительно среди больных ИКБ в г. Иркутске зафиксированы 271 эритемная и 105 безэритемных форм инфекции (72,1 и 27,9% соответственно). В динамике начало периода характеризуется значительным перевесом эритемных форм (до 100% всех диагностируемых случаев). В последние годы (начиная с 2013 г.) доля безэритемных форм ИКБ резко выросла и колеблется в диапазоне 40,5–47,4%. Скорее всего такие временные изменения объясняются совершенствованием диагностики, хотя нельзя исключить и циклические колебания систем, связанных с разными возбудителями, в природных очагах.

Для того, чтобы узнать какие конкретно виды и/или геновиды боррелий ответственны за ту или иную форму заболевания в нашем регионе, необходимы специальные исследования клинического материала. На сегодняшний день показано, что *B. miyamotoi* выявляется в крови больных ИКБ иркутян, правда в небольшом (4,6%) проценте случаев [56].

Рассмотрим различаются ли эритемная и безэритемная формы ИКБ по каким-либо эпидемиологическим параметрам. Из показателей, представленных в таблице 1 видно, что доля мужчин, больных разными формами ИКБ, отличалась

Таблица 1. Эпидемиологические характеристики эритемной и безэритемной форм ИКБ в Прибайкалье
Table 1. Epidemiological patterns in cases of ITBB forms with and without skin manifestations (erythema migrans – EM)

	Эритемная With EM (n = 271)	Безэритемная Without EM (n = 105)	Уровень значимости 5 per cent significance level
Доля мужчин среди заболевших Male percent among patients	56,1 ± 3,01%	59,0 ± 4,80%	P > 0,05
Возраст (лет) Age (years old)	48,1 ± 1,17	32,4 ± 2,07	P < 0,001
Пик «укусов» The peak of tick-bites	2–3 декада июня 2–3 decade of june	2–3 декада июня 2–3 decade of june	
Пик заболеваний The peak of cases	1 декада июля 1 decade of july	1 декада июля 1 decade of july	
Инкубационный период (дней) Incubation period (days)	11,6 ± 0,66	13,0 ± 1,33	P > 0,05
Отрицают присасывание клеща Negate the tick bite	0,73%	12,4%	P < 0,001
Локализация присасывания Localization of the tick bite			
Голова, шея Head and neck	11,2 ± 1,93	30,9 ± 4,76	P < 0,001
Туловище The body	40,3 ± 3,00	25,5 ± 4,50	P < 0,01
Руки, подмышки Hands, armpits	20,9 ± 2,48	21,3 ± 4,22	P > 0,05
Ноги, пах Legs, groin	23,9 ± 2,60	9,6 ± 3,03	P < 0,001
Доля множественных укусов (%) Rate of multiple tick-bites	3,7 ± 1,16	12,8 ± 3,44	P < 0,05

незначительно. По возрастному критерию имеются существенные различия: больные с МЭ в среднем оказались значительно старше больных из других возрастных групп. Доля детей до 14 лет среди пациентов с МЭ меньше, чем с безэритемной формой ИКБ (7,0 и 27,6% соответственно). Наоборот, лиц старше 50 лет в группе «безэритемных» всего 23,8%, а среди пациентов с МЭ – 54,2% и почти 60% из них пожилые женщины, что вполне согласуется с вышеизложенными литературными данными.

Не имелось расхождений в сроках встречи с инфицированным клещом, пикам заболеваемости и средняя продолжительность инкубационного периода отличалась незначительно (см. табл. 1). В то же время наблюдается большое несходство по локализации присасывания (преимущественно на туловище при эритемной форме, в области головы и шеи – при безэритемной и значительные расхождения по другим участкам тела), а также впечатляющая разница по частоте множественных «укусов». Невозможно игнорировать и тот факт, что более 12% больных безэритемной формой вообще не заметили присасывания клеща. Различия в социальном составе больных той и другой формой ИКБ соответствуют различиям по возрастному составу: в группе с МЭ значительно преобладают пенсионеры ($30,3 \pm 2,81\%$ против $14,4 \pm 3,45\%$; $df = \infty$, $P < 0,001$), среди больных безэритемной формой – школьники и дошкольники (в совокупности – 29,8 против 5,6%). Что касается географических особенностей распространения той или иной формы, оказалось, что боррелиями, вызвавшими эритемные формы, значительно чаще инфицировались в лесных массивах вдоль Байкальского тракта и в таёжных северных районах Иркутской области, а безэритемными – вдоль Качугского тракта и в Республике Бурятия. Последний факт интересен довольно сильной разнородностью ландшафтов этих мест с преобладанием в последнем случае лесостепных и степных участков.

Социально-экономические факторы. По экспертной оценке Всемирной организации здравоохранения, состояние здоровья каждого человека зависит от четырех факторов: заложенной в организм генной программы – на 20%, экологии – на 20%, медицинского сервиса – на 10% и образа жизни – на 50%. Таким образом, решающее влияние на формирование здоровья человека оказывает его образ жизни. Последний определяется как широкая категория, включающая индивидуальные формы поведения, активность и реализацию своих возможностей в труде, повседневной жизни и культурных обычаях, свойственных тому или иному социально-экономическому укладу [57]. Социально-экономические факторы включают в себя условия труда, уровень образования и квалификации, наличие дохода и его размер, организацию отдыха и пр. Показано, что такие факторы как доходы и образование были количественно связаны с частотой посещения лесов и подверженности

нападению клещей [58]. В социальном составе больных ИКБ многие исследователи отмечают большую долю пенсионеров (до 50%) и безработных [17,18,21,27]. В российских регионах заболеваемость среди групп профессионального риска минимальная [52,59], тогда как за ее пределами местами значительная [20,60]. Это трудно объяснить, поскольку вакцины против ИКБ пока не существует, а вероятность встречи с инфицированным клещом при работе в лесу достаточно высока на всем протяжении ареала. Среди обстоятельств заражения, отмечаемых в российских литературных источниках по теме, на первом месте отдых горожан на природе и работа на садовых участках, затем следует сбор дикоросов [18, 52, 59].

Для выявления различий в структуре заболевших по социально-экономическим признакам мы разделили анализируемую выборку на группы по социальному статусу и обстоятельствам встречи с инфицированным переносчиком. По социальному статусу выделены:

- 1) рабочие,
- 2) служащие и руководители,
- 3) школьники,
- 4) студенты и аспиранты,
- 5) организованные дошкольники,
- 6) неорганизованные дошкольники,
- 7) пенсионеры и инвалиды,
- 8) безработные,
- 9) частные предприниматели,
- 10) группа риска (работники лесного и сельского хозяйства, строители ЛЭП, трубопроводов, геологи и пр.),
- 11) женщины, находящиеся в декретном отпуске.

Распределение больных ИКБ иркутян по этому признаку показано на рисунке 4. На разных частях диаграммы бросаются в глаза отличия по секторам, соответствующим доле пенсионеров (обозначены цифрой 7) и доле детей и молодежи (3–6). Последняя в совокупности по всей выборке составляет 22,8%, среди больных эритемной формой – всего 9%, а среди больных безэритемной формой ИКБ – более трети.

Из обстоятельств заражения мы выделили отдых на природе (в т. ч. посещение природных достопримечательностей в процессе активного туризма), работу и отдых на садовых и огородных участках, сбор дикоросов, выполнение профессиональных обязанностей, случайные (посещение кладбищ, выход из автомобилей на обочины дорог, покупка дикоросов) и другие причины (например, работа и отдых в летних лагерях отдыха, санаториях и пр.). Результаты дифференцировки по этому признаку показаны в таблице 2. В большей части проанализированных нами карт эпидемиологического расследования в качестве обстоятельств заражения указан «лес, отдых». Вероятно, это не вполне соответствует действительности, скорее – формальное заполнение графы, призванное

Original Articles

Рисунок 4. Социальная структура больных иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) в Иркутске.

А. Все пациенты с диагнозом «ИКБ». Б. Пациенты с диагнозом «ИКБ, эритемная форма». В. Пациенты с диагнозом «ИКБ, безэритемная форма»

Figure 4. Social structure of the patients with Ixodid tick-borne borreliosis (ITBB) in Irkutsk.

A. All patients diagnosed with ITBB. B. Patients diagnosed with «ITBB, skin manifestations (erythema migrans)». B. Patients diagnosed with «ITBB, without skin manifestations»

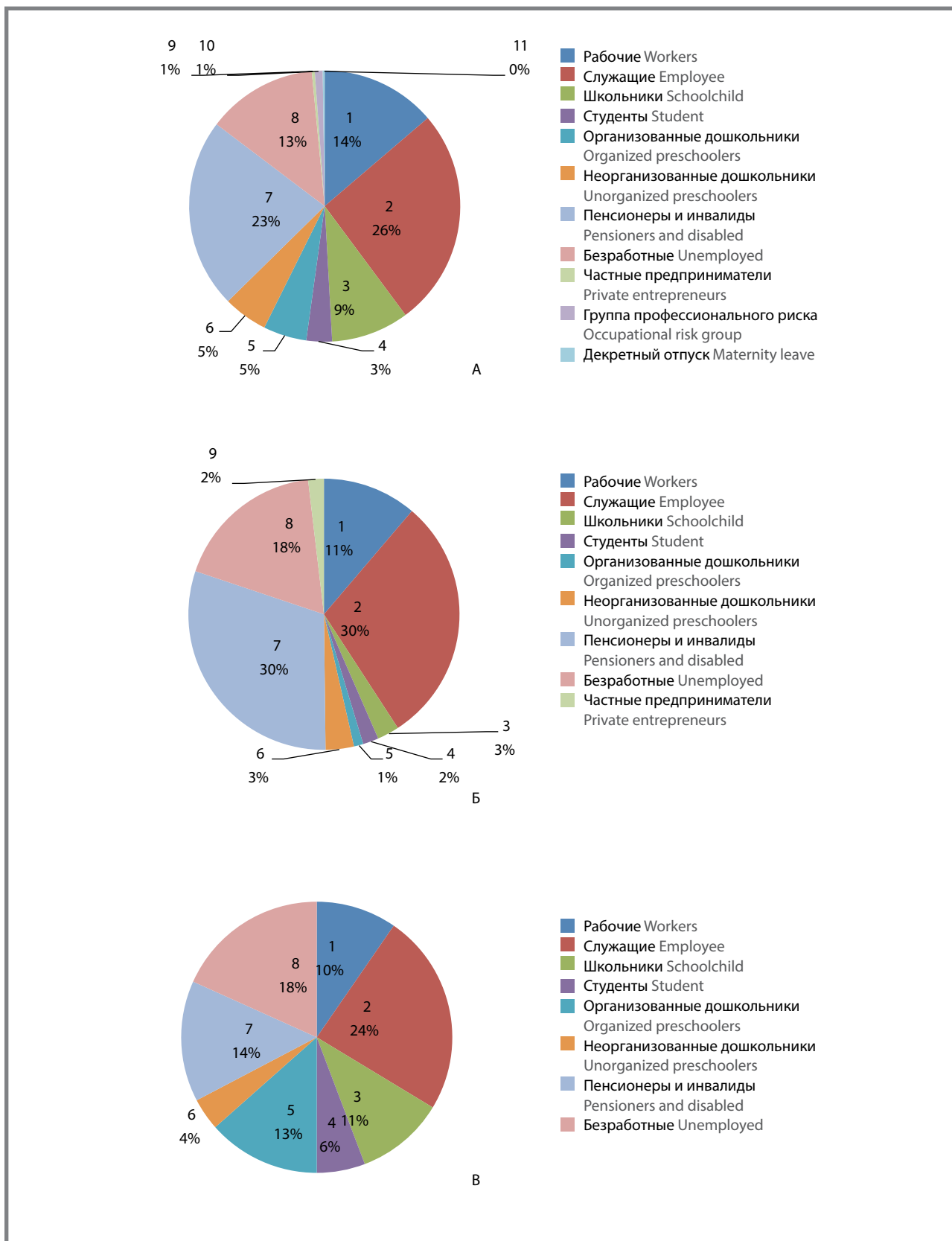


Таблица 2. Обстоятельства заражения жителей Иркутска иксодовыми клещевыми боррелиозами в течение многолетнего периода (1995–2017 гг.)**Table 2. The circumstances of Irkutsk residents contracting of Ixodid tick-borne borrelioses during 1995–2017**

Обстоятельства The circumstances	Периоды Periods				Уровень значимости 5 per cent sig- nificance level
	1995–2001 гг. (1 период) (1st period)	2002–2010 гг. (2 период) (2nd period)	2011–2017 гг. (3 период) (3rd period)	1995–2017 гг.	
Обстоятельства неизвестны The circumstances are unknown	13,0 ± 1,59	9,1 ± 1,94	0 ± 0,49	9,0 ± 0,97	$P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$
Отдых на природе Recreation in the nature	55,5 ± 2,35	65,5 ± 3,21	26,5 ± 3,12	51,3 ± 1,70	$P_{1,2} < 0,05$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$
Дача, огород Dacha, garden	7,4 ± 1,24	15,0 ± 2,41	37,0 ± 3,41	16,1 ± 1,25	$P_{1,2} < 0,01$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$
Сбор дикоросов Gathering of wild vegetation	15,9 ± 1,73	3,6 ± 1,26	22,0 ± 2,93	14,2 ± 1,18	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$
Профессиональные обязанности Professional activities	0,2 ± 0,22	0 ± 0,45	4,0 ± 1,39	1,0 ± 0,34	$P_{1,3} < 0,05$ $P_{2,3} < 0,05$
Случайные Accidentals	4,9 ± 1,02	5,5 ± 1,53	6,5 ± 1,74	5,4 ± 0,77	$P > 0,05^*$
Другие причины The other conditions	3,1 ± 0,82	1,4 ± 0,78	4,0 ± 1,39	2,9 ± 0,57	$P > 0,05^*$

Примечание: *во всех случаях.
Note: * in all cases.

демонстрировать связь заболевания с посещением леса. В пользу такого предположения может свидетельствовать факт более дифференцированного наполнения этой графы и значительное снижение доли данной причины заражения в современный период. Более информативна ссылка на посещение дачи, и ее часть увеличивалась на протяжении исследуемого временного отрезка. Обратим внимание на целевые причины пребывания в очаге, а именно сбор дикоросов и выполнение профессиональных обязанностей. В последние годы (2011–2017 гг.) появились случаи ИКБ в группе профессионального риска, которых не было на протяжении длительного периода (всего один случай с 1995 по 2010 г.). Процент людей, связывающих заболевание ИКБ со сбором даров леса, оказался минимален в наиболее экономически благополучный для страны период времени. Самые популярные направления для выездов иркутян за дикоросами – Слюдянский район Иркутской области, Култукский и Голоустненский тракты: 37, 30 и 24% соответственно от всех заразившихся ИКБ на этих участках. Из выезжающих по Мельничному тракту и в Республику Бурятию этому занятию посвятили себя минимальное число пострадавших (5,3 и 6,5% соответственно).

Максимальный процент ($27,0 \pm 4,70$) пострадавших от «укуса» инфицированного клеща при сборе дикоросов приходится на возраст 30–39 лет (преобладают в социальной группе «безработные»), это значительно выше, чем в целом в выборке

($14,2 \pm 1,18\%$; $df = \infty$, $P < 0,01$) и в остальных возрастных группах. На дачах заразилась почти четверть всех детей до 6 лет. Среди больных ИКБ с МЭ у 17,7% из них заражение произошло во время отдыха на дачных участках, что почти соответствует доле инфицированных из возрастной группы старше 50 лет (19,2%), указавших эту причину встречи с зараженным клещом. Среди больных безэритемными формами, как указывалось выше, много детей, из них 29,5% пострадали на дачах. По другим возможным обстоятельствам встречи с переносчиком различий между анализируемыми группами нет.

Таким образом, анализ 867 случаев ИКБ среди жителей г. Иркутска за 23-летний период показал как сходства, так и различия с данными, опубликованными по этой проблеме в отечественной и в мировой литературе. Особенности проявлений ИКБ в Прибайкалье являются:

- 1) средний возраст старше 40 лет;
- 2) небольшое преобладание лиц мужского пола среди заболевших (57,3%);
- 3) рост доли безэритемных форм до 40–47% к концу исследуемого периода;
- 4) значительные возрастные различия среди больных эритемными (преимущественно лица старше 50 лет) и безэритемными (преимущественно дети) формами заболевания.

Судя по имеющимся различиям в географии заражения эритемными и безэритемными формами

ИКБ, в Прибайкалье имеются очаги с преобладанием геновидных боррелий, вызывающих разные формы заболевания. Это предположение

требует дальнейшего тщательного изучения материала как от больных, так и из природных очагов.

Литература

- Hubalek Z. *Epidemiology of Lyme Borreliosis. Lyme borreliosis: biological and clinical aspects/volume editors, D. Lipsker, B. Jaulhac. 2009: 222 p.*
- Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М., 2013.
- Курьянова Е.В. Заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами в Российской Федерации и г. Москве. // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2017 / под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017: 22.
- Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости за январь-декабрь 2017 г. Электр. ресурс http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049
- Завальский Л.Ю., Штанников А.В., Бикетов Д.С., и др. Сравнительный анализ заболеваемости клещевым боррелиозом и клещевым энцефалитом в регионах Российской Федерации с помощью географических информационных систем за период 2000-2006 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010; 6: 4–10.
- Носков А.К., Никитин А.А., Андаев Е.И., и др. Современные особенности территориального распространения и интенсивности проявления иксодовых клещевых боррелиозов в Российской Федерации. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2016; 4 (17): 38–44.
- Brenner E.V., Kurilshikov A.M., Stronin O.V., et al. Whole-genome sequencing of *Borrelia garinii* BgVir, isolated from Taiga ticks (*Ixodes persulcatus*) // *J Bacteriol.* 2012; 194 (20): 5713.
- Платонов А.Е. Иксодовый клещевой боррелиоз, вызываемый *Borrelia miyamotoi*, — «новое», повсеместно распространенное природно-очаговое инфекционное заболевание, открытое в России // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии микробиологии имени Пастера, 2017: 225.
- Хаснашинов М.А. Геновидная характеристика возбудителя клещевого боррелиоза на территории Иркутской области. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2002: 15 с.
- Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов: Дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 2008: 307 с.
- Якович Н.В., Андаев Е.И., Бондаренко Е.И., Трушина Ю.Н., и др. Оценка диагностической значимости комплексного выявления маркеров инфекций, переносимых клещами, у пациентов, пострадавших от их присасывания // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2016; 4: С. 58–65.
- Zeman P., Benes C. Spatial distribution of a population at risk: an important factor for understanding the recent rise in tick-borne diseases (Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in the Czech Republic) // *Ticks Tick Borne Dis.* 2013; 4 (6): 522–30. doi: 10.1016/j.ttbdis.2013.07.003.
- Dryden M.S., Saeed K., Ogborn S., et al. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy // *Epidemiol Infect.* 2015; 143 (3): 561–72. doi: 10.1017/S0950268814001071.
- Носков А.К., Трушина Ю.Н., Туранов А.О., и др. Клинико-эпидемиологические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в Забайкальском крае // *Проблемы ООИ.* 2014; 4: 25–28.
- Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Середа Т.В., и др. Актуальные инфекции, передаваемые клещами, у жителей Новокузнецка // *Журнал инфектологии.* 2015; 7 (3), приложение: 93.
- Гальцева Г.В., Лещева Г.А., Горodin В.Н., и др. Клинико-эпидемиологический анализ клещевого боррелиоза в Краснодарском крае // *Современные аспекты природной очаговости болезней: материалы Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора.* Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011: 97.
- Степкин Ю.И., Платунин А.В., Жукова А.И., и др. Активность природных очагов иксодового клещевого боррелиоза в Воронежской области и анализ заболеваемости // *Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* М., 2014: 298.
- Ефимова А.Р., Чухров Ю.С., Дроздова О.М. Многолетняя динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом и клещевым вирусным энцефалитом в Кемеровской области // *Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* М., 2015: 124.
- Музрабаева Р.Т., Шарфуллина Л.Д., Валишин Д.А., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика иксодового клещевого боррелиоза // *Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* М., 2015: 237.
- Zajac V., Pinkas J., Wójcik-Fatla A., et al. Prevalence of serological response to *Borrelia burgdorferi* in farmers from eastern and central Poland // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36 (3): 437–446. doi: 10.1007/s10096-016-2813-7.
- Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Современные эпидемиологические и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в южноуральском регионе России // *Современные аспекты природной очаговости болезней: матер. Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора.* Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011: 29.
- Емельянова А.Н., Чупрова Г.А., Мороз В.В., и др. Клещевой Лайм-боррелиоз в Забайкалье // *Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* М., 2015: 118.
- Краснов А.В., Матюшечкин А.С., Кожевина Г.И., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого иксодового боррелиоза г. Кемерово // *Журнал инфектологии.* 2015; 7 (3), приложение: 50.
- Леонова Г.Н., Иванис В.А., Дадалова О.Б., и др. Клинико-эпидемиологические аспекты иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2002; 1: 49–53.
- Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажная Л.П., и др. Характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае // *Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* М., 2013: 9.
- Аитов К.А., Туваков М.К., Бурданова Т.М., и др. К клинике иксодового клещевого боррелиоза в Прибайкалье // *Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* М., 2014: 10.
- Бондаренко А.Л., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г. Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности раннего периода Лайм-боррелиоза в Кировской области // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 1997; 4: 18–21.
- Щучинова Л.Д. Эпидемиология иксодовых клещевых боррелиозов в Республике Алтай // *Диагностика и профилактика инфекционных болезней: Материалы научно-практической конференции.* Новосибирск: Издательство АРЕАЛ, 2013: 112.
- Mitrag T.S., Shapiro E.D. Lyme Disease. *Clin Lab Med.* 2010; 30: 311–328. doi:10.1016/j.cll.2010.01.003.
- Мельникова О.В., Андаев Е.И. Связь манифестных случаев клещевого вирусного энцефалита с некоторыми демографическими, социальными и экологическими факторами // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2014; 4 (77): 37–45.
- Белецкая Г.В., Семенихин О.Б., Лозинский И.М., и др. Современная эпидемиологическая ситуация по Лайм-боррелиозу в Украине // *Национальные приоритеты России.* 2009; 2: 69–70.
- Strle F., Wormser G.P., Mead P., et al. Gender Disparity between Cutaneous and Non-Cutaneous Manifestations of Lyme Borreliosis // *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64110. doi: 10.1371/journal.pone.0064110.
- Zöldi V., Juhász A., Nagy C., et al. Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary: the epidemiological situation between 1998 and 2008 // *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013; 13 (4): 256–265. doi: 10.1089/vbz.2011.090.
- Сокова Е.А., Суздальцев А.А. Характеристика больных иксодовым клещевым боррелиозом в Самарской области в 1999–2012 гг. // *Инфекционные болезни.* 2013; 11, приложение 1: 371.
- Кулагина А.П., Суздальцев А.А. Особенности течения иксодового клещевого боррелиоза в Самарской области // *Журнал инфекционной патологии.* 2018; 23 (1–4): 24.
- Ерегина А.А., Толщина Е.В., Зорина Д.М. Эпидемиологические особенности клещевых инфекций в Вологодской области // *Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: материалы II Всероссийской научно-практической конференции / под ред. А.Н. Куличенко.* Ставрополь, 2017: 27–29.
- Зюзя Ю.Р., Ефимова Н.С., Воробьева Н.Н., и др. Клинико-морфологические особенности проявления мигрирующей эритемы у больных иксодовым клещевым боррелиозом // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 1999; 4: 36–41.
- Gassner F., Verbaarschot P., Smallegange R.C., et al. Variations in *Ixodes ricinus* Density and *Borrelia* Infections Associated with Cattle Introduced into a Woodland in The Netherlands // *Applied and Environmental Microbiology.* 2008; 74 (23): 7138–7144.
- Sertour N., Cotté V., Garnier M., et al. Infection Kinetics and Tropism of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Mouse After Natural (via Ticks) or Artificial (Needle) Infection Depends on the Bacterial Strain // *Front Microbiol.* 2018; 9: 1722. doi: 10.3389/fmicb.2018.01722. eCollection 2018.

40. Pańczuk A., Koziol-Montewka M., Tokarska-Rodak M. Exposure to ticks and seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* among a healthy young population living in the area of southern Podlasie, Poland // *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21 (3): 512–7. doi: 10.5604/12321966.1120593.
41. Боброва Л.В., Базилювская Т.Н. Клиника и течение болезни Лайма у детей города Красноярск // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 1999; 1: 13–15.
42. Jahfari S., Krawczyk A., Coiran E.C., et al. Enzootic origins for clinical manifestations of Lyme borreliosis // *Infect Genet Evol.* 2017; 49: 48–54. doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.030.
43. Grygorczuk S., Peter O., Kondrusik M., et al. Assessment of the frequency of different *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in patients with Lyme borreliosis from north-east Poland by studying preferential serologic response and DNA isolates // *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20 (1): 21–9.
44. Tijssse-Klasen E., Pandak N., Hengeveld P., et al. Ability to cause erythema migrans differs between *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates. *Parasit Vectors.* 2013; 6: 23. doi: 10.1186/1756-3305-6-23.
45. Karan L., Makenov M., Kolyasnikova N., et al. Dynamics of Spirochetemia and Early PCR Detection of *Borrelia miyamotoi* // *Emerg Infect Dis.* 2018; 24 (5): 860–867. doi: 10.3201/eid2405.170829.
46. Wagemakers A., Jahfari S., de Wever B., et al. *Borrelia miyamotoi* in vectors and hosts in The Netherlands // *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8 (3): 370–374. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.12.012.
47. Hatchette T.F., Johnston B.L., Schleihauf E., et al. Epidemiology of Lyme Disease, Nova Scotia, Canada, 2002–2013 // *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(10): 1751–8. doi: 10.3201/eid2110.141640.
48. Eliassen K.E., Berild D., Reiso H., et al. Incidence and antibiotic treatment of erythema migrans in Norway 2005–2009 // *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.06.006.
49. Baranova E., Solov E.P., Panfertsev E., et al. Rational design of antigens to improve the serodiagnosis of tick-borne borreliosis in central regions of Russia // *Adv Exp Med Biol.* 2014; 807: 9–21. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_2.
50. Lewandowska A., Kruba Z., Filip R. Epidemiology of Lyme disease among workers of forest inspectorates in Poland // *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20 (2): 329–31.
51. Фёдоровых Л.П., Машин С.А., Саакян Л.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика системного клещевого боррелиоза (СКБ) // *Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.* М., 2017: 290–291.
52. Кондратьев В.Г., Быкова Л.А., Полторацкая Т.Н., и др. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в г. Томске // *Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии.* Томск, 2001: 111.
53. Боришук И.А., Захарова Н.В., Хабудаев В.А., и др. Клинико-эпидемиологические особенности клещевых инфекций у детей Иркутской области // *Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* М., 2013: 69–70.
54. Мерзлова Н.Б., Самаров М.Н. Природно-очаговые клещевые трансмиссивные инфекции у детей Пермского края (алгоритм дифференциальной диагностики) // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2012; 2: 23–27.
55. Шаркова В. А., Черникова А. А., Савина О.Г., и др. Особенности иксодового клещевого боррелиоза у детей Приморья // *Национальные приоритеты России.* 2016; 4 (22): 64–68.
56. Бондаренко Е.И., Леонова Г.Н., Щучинова Л.Д., и др. Распространенность *Borrelia miyamotoi* – возбудителя клещевой возвратной лихорадки – в семи регионах Сибири и Дальнего Востока // *Молекулярная диагностика. Сб. трудов.* Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017; 2: 168–170.
57. Шаповалова О.А. Социально-экономические факторы здоровья и болезни на современном этапе. Электр. ресурс <http://ecsosman.hse.ru/text/16207076/> / до-ступ 3.12.18
58. Lambin E.F., Tran A., Vanwambeke S.O., et al. Pathogenic landscapes: interactions between land, people, disease vectors and their animal hosts // *Int. J. Health. Geogr.* 2010; 9 (54) (published online).
59. Дружинина Т.А., Ющенко Г.В., Мелюк С.А., и др. Иксодовые клещевые боррелиозы в Ярославской области: эпидемиологические аспекты // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2002; 6: 25–27.
60. Абмэд Д., Бата Ж., Ану Д., и др. Итоги исследований клещевых инфекций в Монголии // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2012; 5(87), Ч. 1: 171–172.

References

1. Hubalek Z. Epidemiology of Lyme Borreliosis. Lyme borreliosis: biological and clinical aspects / volume editors, D. Lipsker, B. Jaulhac. 2009: 222 p.
2. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Infections with natural foci transmitted by Ixodid ticks. М., 2013 (in Russ).
3. Kir'yanova EV. The tick-borne borreliosis morbidity in Russian Federation and Moscow. The providing of epidemiological prosperity: challengers and solutions: the proceedings of the XI Congress of All-Russian society of epidemiologists, microbiologists and parasitologists. М., 2017 / ed. A.Yu. Popova. SPb., 2017: 22 (in Russ).
4. Data on the infectious and parasitic morbidity in Russian Federation in January–December 2017. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049 (in Russ)
5. Zaval'skij Lyu, Shtannikov A.V, Biketov DS, et al. Comparative analysis of the tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis morbidity in Russian Federation regions during 2000–2006, using GIS. *Epidemiology and infectious diseases.* 2010; 6: 4–10 (in Russ).
6. Noskov AK, Nikitin AYa, Andaev EI, et al. Modern features of the territorial distribution and the intensity of manifestation of Ixodid tick-borne borreliosis in Russian Federation. *Infectious diseases: the news, views, educating.* 2016; 4 (17): 38–44 (in Russ).
7. Brenner EV, Kurilshikov AM, Stronin OV, et al. Whole-genome sequencing of *Borrelia garinii* BgVir, isolated from Taiga ticks (*Ixodes persulcatus*). *J Bacteriol.* 2012; 194 (20): 5713. DOI: 10.1128/JB.01360-12
8. Platonov AE. The tick-borne borreliosis, caused by *Borrelia miyamotoi*, — «new», widespread natural focal disease, opened in Russia. The providing of epidemiological prosperity: challengers and solutions: the proceedings of the XI Congress of All-Russian society of epidemiologists, microbiologists and parasitologists. М., 2017 / ed. A.Yu. Popova. SPb., 2017: 225 (in Russ).
9. Hasnatov MA. Genospecies characteristics of the tick-borne borreliosis causal agent in Irkutsk Region. PhD of boil. sci. thesis. Vladivostok, 2002: 15 c. (in Russ).
10. Kozlova IV. Scientific justification and ways of improving of the emergency testing and prophylaxis of transmissible tick-borne diseases in conditions of the natural foci: Dr. of med. sci. diss. Irkutsk, 2008: 307 c. (in Russ).
11. Yakovchic NV, Andaev EI, Bondarenko EI, et al. Assessment of diagnostic importance of the complex identification of tick-borne infections' markers in the patients, affected with ticks. *Infectious diseases: the news, views, educating.* 2016; 4: C. 58–65. (in Russ).
12. Zeman P, Benes C. Spatial distribution of a population at risk: an important factor for understanding the recent rise in tick-borne diseases (Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in the Czech Republic). *Ticks Tick Borne Dis.* 2013; 4 (6): 522–30. doi: 10.1016/j.ttbdis.2013.07.003.
13. Dryden MS, Saeed K, Ogborn S, et al. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy. *Epidemiol Infect.* 2015; 143 (3): 561–72. doi: 10.1017/S0950268814001071.
14. Noskov AK, Trushina YuN, Turanov AO, et al. Clinic and epidemiological features of the tick-borne borreliosis in Zabaikalsky Region. *Problems of the severely hazardous infections.* 2014; 4: 25–28 (in Russ).
15. Hohlova ZA, Gilyova RA, Sereda TV, et al. Actual tick-borne infections in Novokuznetsk residents. *Journal of Infectology.* 2015; 7 (3), annex: 93 (in Russ).
16. Gal'ceva GV, Leshcheva GA, Gorodin VN, et al. A. Clinical and epidemiological analysis of tick-borne borreliosis in Krasnodar Region. Modern aspects of the natural foci of diseases: Proceedings of the All-Russian Conference with international involvement. Omsk, 2011: 97 (in Russ).
17. Styopkin Yu, Platonin AV, Zhukova AI, et al. The activity of tick-borne borreliosis natural foci in Voronezh Region, and the incidence analysis. *Proceedings of the VI Annual All-Russian Congress for Infectious Diseases.* Moscow, 2014: 298 (in Russ).
18. Efimova AR, Chuhrov YuS, Drozdova OM. The long-standing Ixodid tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis incidence rates in Kemerovo Region. *Proceedings of the VII Annual All-Russian Congress for Infectious Diseases.* Moscow, 2015: 124 (in Russ).
19. Murzabaeva RT, Sharifullina LD, Valishin DA, et al. Clinic and epidemiological characteristics of the Ixodid tick-borne borreliosis. *Proceedings of the VII Annual All-Russian Congress for Infectious Diseases.* Moscow, 2015: 237 (in Russ).
20. Zajac V, Pinkas J, Wójcik-Fatla A, et al. Prevalence of serological response to *Borrelia burgdorferi* in farmers from eastern and central Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36 (3): 437–446. doi: 10.1007/s10096-016-2813-7.
21. Kon'kova-Rejdman AB, Zlobin VI. Modern clinical and epidemiological features of the tick-borne borreliosis in the Southern-Urals Region of Russia. *Modern aspects of the natural foci of diseases: Proceedings of the All-Russian Conference with international involvement.* Omsk, 2011: 29 (in Russ).
22. Emelyanova AN, Chuprova GA, Moroz VV, et al. Tick-borne Lyme-borreliosis in Zabaikalie. *Proceedings of the VII Annual All-Russian Congress for Infectious Diseases.* Moscow, 2015: 118. (in Russ).
23. Krasnov AV, Matyushchkin AS, Kozhevina GI, et al. Clinic and epidemiological characteristics of the Ixodid tick-borne borreliosis in Kemerovo. *Journal of Infectology.* 2015; 7 (3), annex: 50 (in Russ).
24. Leonova GN, Ivanis VA, Dadalova OB, et al. Clinic and epidemiological aspects of the Ixodid tick-borne borreliosis in Primorsky Region. *Epidemiology and infectious diseases.* 2002; 1: 49–53 (in Russ).
25. Avdeeva MG, Moshkova DYU, Blazhnaya LP, et al. The tick-borne borreliosis characteristics in Krasnodar region. *Proceedings of the V Annual All-Russian Congress for Infectious Diseases.* Moscow, 2013: 9 (in Russ).
26. Aitov KA, Tuvakov MK, Burdanova TM, et al. About clinics of the tick-borne borreliosis in Pribaikalie. *Proceedings of the VI Annual All-Russian Congress for Infectious Diseases.* Moscow, 2014: 10 (in Russ).

Original Articles

27. Bondarenko AL, Abbasova SV, Tihomolova EG. Clinic and epidemiological and laboratory features of the Lyme-borreliosis earlier period in Kirov Region. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 1997; 4: 18–21 (in Russ).
28. Shchuchina LD. The epidemiology of the Ixodid tick-borne borreliosis in Altai Republic. *Diagnosis and Prevention of the Infectious Diseases: Proceedings of the scientific and practice conference*. Novosibirsk: "AREAL"; 2013: 112 (in Russ).
29. Murray TS, Shapiro ED. Lyme Disease. *Clin Lab Med*. 2010; 30: 311–328. doi:10.1016/j.cll.2010.01.003.
30. Mel'nikova O.V., Andaev E.I. The manifest tick-borne encephalitis cases and their relationship with some demographic, social and ecological factors. *Epidemiology and vaccine prophylaxis*. 2014; 4 (77): 37–45 (in Russ).
31. Beleckaya GV, Semenishin OB, Lozinskij IM, et al. Modern epidemiological situation for Lyme Borreliosis in Ukraine. *National Priorities of Russia*. 2009; 2: 69–70 (in Russ).
32. Strle F, Wormser GP, Mead P, et al. Gender Disparity between Cutaneous and Non-Cutaneous Manifestations of Lyme Borreliosis. *PLoS One*. 2013; 8 (5):e64110. doi: 10.1371/journal.pone.0064110.
33. Zöldi V, Juhász A, Nagy C, et al. Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary: the epidemiological situation between 1998 and 2008. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013; 13 (4): 256–265. doi: 10.1089/vbz.2011.090.
34. Sokova EA, Suzdal'cev AA. Patients with Ixodid tick-borne borreliosis characteristics in Samara Region during 1999–2012. *Infectious diseases*. 2013; 11, suppl. 1: 371 (in Russ).
35. Kulagina AP, Suzdal'cev AA. Features of the tick-borne borreliosis in Samara Region. *Journal of infectious pathology*. 2018; 23 (1–4): 24 (in Russ).
36. Eregina AA, Tolshchina EV, Zorina DM. Epidemiological features of the tick-borne infections in Vologda Region. *Actual problems of the diseases common to humans and animals: Proceedings of the II All-Russian scientific and practice conference / Ed. A.N Kulichenko*. Stavropol, 2017: 27–29 (in Russ).
37. Zyuzya YuR, Efimova NS, Vorobeva NN, et al. Clinical and morphological features of the erythema migrans manifestations in patients with Ixodid tick-borne borreliosis. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 1999; 4: 36–41 (in Russ).
38. Gassner F, Verbaarschot P, Smallegange RC, et al. Variations in Ixodes ricinus Density and Borrelia Infections Associated with Cattle Introduced into a Woodland in The Netherlands. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008; 74 (23): 7138–7144.
39. Sertour N, Cotté V, Garnier M, et al. Infection Kinetics and Tropism of Borrelia burgdorferi sensu lato in Mouse After Natural (via Ticks) or Artificial (Needle) Infection Depends on the Bacterial Strain. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1722. doi: 10.3389/fmicb.2018.01722. eCollection 2018.
40. Pańczuk A, Koziol-Montewka M, Tokarska-Rodak M. Exposure to ticks and seroprevalence of Borrelia burgdorferi among a healthy young population living in the area of southern Podlasie, Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2014; 21 (3): 512–7. doi: 10.5604/12321966.1120593.
41. Bobrova LV, Bazilevskaya TN. Clinics and current of Lyme Disease in children patients of Krasnoyarsk. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 1999; 1: 13–15 (in Russ).
42. Jahfari S, Krawczyk A, Coipan EC, et al. Enzootic origins for clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect Genet Evol*. 2017; 49: 48–54. doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.030.
43. Grygorczuk S, Peter O, Kondrusik M, et al. Assessment of the frequency of different Borrelia burgdorferi sensu lato species in patients with Lyme borreliosis from north-east Poland by studying preferential serologic response and DNA isolates. *Ann Agric Environ Med*. 2013; 20 (1): 21–9.
44. Tijssen-Klasen E, Pandak N, Hengeveld P, et al. Ability to cause erythema migrans differs between Borrelia burgdorferi sensu lato isolates. *Parasit Vectors*. 2013; 6: 23. doi: 10.1186/1756-3305-6-23.
45. Karan L, Makenov M, Kolyasnikova N, et al. Dynamics of Spirochetemia and Early PCR Detection of Borrelia miyamotoi. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24 (5): 860–867. doi: 10.3201/eid2405.170829.
46. Wagemakers A, Jahfari S, de Wever B, et al. Borrelia miyamotoi in vectors and hosts in The Netherlands. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8 (3): 370–374. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.12.012.
47. Hatchette TF, Johnston BL, Schleithauf E, et al. Epidemiology of Lyme Disease, Nova Scotia, Canada, 2002–2013. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(10): 1751–8. doi: 10.3201/eid2110.141640.
48. Eliassen KE, Berild D, Reiso H, et al. Incidence and antibiotic treatment of erythema migrans in Norway 2005–2009. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.06.006.
49. Baranova E, Solov EP, Panfertsev E, et al. Rational design of antigens to improve the serodiagnosis of tick-borne borreliosis in central regions of Russia. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 807: 9–21. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_2.
50. Lewandowska A, Kruba Z, Filip R. Epidemiology of Lyme disease among workers of forest inspectorates in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2013; 20 (2): 329–31.
51. Fedorovych LP, Mashin SA, Saakyan LG. Clinical and epidemiological characteristics of the systemic tick-borne borreliosis. *Proceedings of the IX Annual All-Russian Congress with international involvement for infectious Diseases*. Moscow, 2017: 290–291 (in Russ).
52. Kondrat'ev VG, Bykova LA, Poltorackaya TN, et al. Epidemiological situation on the Ixodid tick-borne borreliosis in Tomsk. *Actual problems of infectology and parasitology*. Tomsk, 2001: 111 (in Russ).
53. Borishchuk IA, Zaharova NV, Habudaev VA, et al. Clinical and epidemiological features of the tick-borne infections in children of Irkutsk Region. *Proceedings of the V Annual All-Russian Congress for infectious Diseases*. Moscow, 2013: 69–70 (in Russ).
54. Merzlova NB, Samarov MN. Natural focal tick-borne transmissible infections in children of Perm Region (differential diagnosis algorithm). *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2012; 2: 23–27 (in Russ).
55. Sharkova VA, Chernikova AA., Savina OG, et al. The features of the Ixodid tick-borne borreliosis in children of Primorie. *National Priorities of Russia*. 2016; 4 (22): 64–68 (in Russ).
56. Bondarenko EI, Leonova GN, Shchuchina LD, et al. The prevalence of Borrelia miyamotoi – the tick-borne relapsing fever agent – in seven regions of the Siberia and the Far East. *The Molecular diagnostics. Collection of scientific works*. Tambov: «Yulis», 2017; 2: 168–170 (in Russ).
57. Shapovalova OA. Modern social and economical factors of the health. Available at: <http://ecsocman.hse.ru/text/16207076/docmyn.3.12.18> (in Russ).
58. Lambin EF, Tran A, Vanwambeke SO, et al. Pathogenic landscapes: interactions between land, people, disease vectors and their animal hosts. *Int. J. Health. Geogr*. 2010; 9 (54) (published online).
59. Druzhinina TA, Yushchenko GV, Melyuk SA, et al. Ixodid tick-borne borreliosis in Yaroslavl Region: epidemiological aspects. *Epidemiology and infectious diseases*. 2002; 6: 25–27 (in Russ).
60. Abmehd D, Bata Zh, Anu D, et al. The results of tick-borne infections studies in Mongolia. *The Bulletin of Eastern-Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 5(87), Part 1: 171–172 (in Russ).

Об авторах

- **Ольга Витальевна Мельникова** – д.б.н., с.н.с. лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047 Иркутск, Трилиссера, 78. 89501200533, melnikovaovit@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5133-0323>.
- **Евгений Иванович Андаев** – д.м.н., с.н.с., заместитель директора по общим вопросам и организационно-методической работе Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047 Иркутск, Трилиссера, 78. 8(3952) 220134, adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6612-479X>.

Поступила: 7.02.2019. Принята к печати: 21.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga V. Melnikova** – Dr. Sci. (Biol.), senior science researcher of the laboratory of Natural-Foci Viral Infections, Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East, 78. Trilissera str., Irkutsk, Russia 664047. +79501200533, melnikovaovit@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5133-0323>
- **Evgeny I. Andaev** – Dr. Sci. (Med.), deputy director on common problems and organizational methodical work, Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East, 78 Trilissera str., Irkutsk, Russia 664047. +7(3952) 220134, Fax:+7 (3952) 220140. adm@chumin.irkutsk.ru.

Received: 7.02.2019. Accepted: 21.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-47-51>

Многолетняя динамика заболеваемости населения Омской области раком предстательной железы

В. Л. Стасенко*¹, Н. Г. Ширлина¹, В. А. Ширинский¹, Н. В. Ширинская², Т. М. Обухова¹¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск² БУЗ Омской области «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Омск

Резюме

Целью настоящего исследования является оценка динамики заболеваемости населения Омской области раком предстательной железы (РПЖ) за более чем десятилетний период (2006–2017 гг.). **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных статистических отчетов (ф. № 7) органов здравоохранения Омской области за 2006–2017 гг. **Результаты и их обсуждение.** В структуре онкологической заболеваемости мужского населения Омской области удельный вес РПЖ составлял 16,3% и был ниже аналогичного среднероссийского показателя (17%). В сельской местности в сравнении с областным центром отмечались более высокие темпы прироста заболеваемости РПЖ (в 1,2 раза). В целом на территории Омской области выявлена ситуация, аналогичная мировой тенденции, характеризующаяся увеличением заболеваемости РПЖ, что является отражением недостаточного внимания к первичной профилактике рака в Российской Федерации. **Выводы:** 1. В многолетней динамике инцидентности РПЖ в регионе в 2006–2017 гг. наблюдалась умеренно выраженная тенденция к росту показателей (Тпр. = 3,94%; $p < 0,05$), с более высокими темпами прироста (в 1,2 раза) в сельской местности в сравнении с областным центром (соответственно 3,56 и 3,04%; $p < 0,001$). 2. С 2006 по 2017 гг. инцидентность РПЖ в Омской области выросла в 2,3 раза в общих (с 29,2 до 66,2 на 100 тыс.) и 1,8 раза в стандартизованных показателях (с 24,8 до 44,4 на 100 тыс.). 3. Несмотря на очевидную актуальность патологии, распространенность известных факторов риска развития РПЖ в Омской области изучены недостаточно, что требует научного обоснования и совершенствования подходов к первичной профилактике с учетом региональных особенностей.

Ключевые слова: рак предстательной железы, заболеваемость, инцидентность, Омская область**Конфликт интересов не заявлен.**

Для цитирования: Стасенко В. Л., Ширлина Н. Г., Ширинский В. А. и др. Многолетняя динамика заболеваемости населения Омской области раком предстательной железы за период 2006–2017 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 47–51 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-47-51>.

The Long-Term Dynamics of the Incidence of Prostate Cancer in the Omsk Region

V. L. Stasenko**¹, N. G. Shirlina¹, V. A. Shirinsky¹, N. A. Shirinskaya², T. M. Obukhova¹¹ Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation² Omsk State Medical Information-Analytical Centre, Omsk, Russia

Abstract

The purpose of this study is to assess the dynamics of the incidence of prostate cancer in the Omsk region for the period 2006–2017. **Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis of data from statistical reports (Form No. 7) of the Omsk Oblast health authorities for the period 2006–2017 was carried out. **Results and its discussion.** In the structure of oncological morbidity in the male population of the Omsk Region, the proportion of prostate cancer was 16.3% and was lower than the average Russian average (17%). In rural areas, compared with the regional center, higher rates of increase in the incidence of prostate cancer were observed (by 1.2 times). In general, the situation on the territory of the Omsk Region is similar to the global trend, characterized by an increase in the incidence of the male population of prostate cancer, which is a reflection of insufficient attention to primary cancer prevention, features of the socio-economic situation in the Russian Federation.

* Для переписки: Ширлина Наталья Геннадьевна, к. м. н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. 8-983-661-18-01. Shirlina.n@yandex.ru. ©Ширлина Н. Г. и др.** For correspondence: Shirlina Natalya Gennadyevna, Cand. Sci. (Med.), senior lecturer of department of Epidemiology of Omsk State Medical University. 8 Linia str., 219a. Omsk, Russia. 644021. +7-983-661-18-01, Shirlina.n@yandex.ru. ©Shirlina N. G. et al.

Findings. 1. In the long-term dynamics of incidence of prostate cancer in the region for the period 2006–2017, there was a moderately pronounced upward trend in indicators ($Tpr. = 3.94\%$; $p < 0.05$), with higher growth rates (1.2 times) in rural areas compared to the regional center (respectively, 3.56% and 3.04%; $p < 0.001$). 2. From 2006 to 2017 incidence of prostate cancer in the Omsk region increased 2.3 times in total (from 29.2 to 66.2 per 100 ths) and 1.8 times in standardized indicators (from 24.8 to 44.4 per 100 ths). 3. Despite the obvious relevance of the pathology, the prevalence of known risk factors for the development of prostate cancer in the Omsk Region has not been studied sufficiently, which requires scientific justification and improvement of approaches to primary prevention with regard to regional characteristics.

Key words: prostate cancer, incidence, incidence, Omsk region

No conflict of interest to declare.

For citation: Stasenko V. L., Shirlina N. G., Shirinsky V. A. et al. The Long-Term Dynamics of the Incidence of Prostate Cancer in the Omsk Region in 2006–2017. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 47-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-47-51>.

Введение

Проблема онкологических заболеваний вследствие их высокой смертности остается приоритетной для современного общества. Ежегодно во всем мире регистрируется более 10 млн новых случаев заболевания раком и более 6 млн случаев смерти. Более половины всех случаев заболевания раком приходится на долю развивающихся стран. Рак является причиной примерно 20% всех случаев смерти в промышленно развитых странах и 10% – в развивающихся [1–3].

Так, в 2015 г. в мире было зарегистрировано 8,3 млн случаев смерти от рака: рак легких – 1,59 млн, рак печени – 745 000 случаев, рак желудка – 723 000 случаев, рак толстого кишечника – 694 тыс. случаев, рак молочной железы – 521 тыс. случаев, рак пищевода – 400 тыс. случаев [1, 3].

Злокачественные новообразования занимают после сердечно-сосудистых заболеваний второе место по смертности населения. Одной из задач по сокращению смертности населения, представленных в «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.» является «сокращение уровня смертности от онкологических заболеваний за счет внедрения программ профилактики, а также за счет скрининговых программ раннего выявления онкологических заболеваний» [1].

В России ежегодно регистрируется около 38 тыс. новых случаев рака предстательной железы (РПЖ). В 2017 г. в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости данная патология занимала пятое место (6,6%), а в структуре онкологической заболеваемости мужского населения – второе место (14,5%) после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,4%). В возрастной группе мужчин 60 лет и старше опухоли данной локализации выходят на первое место (18,1%) [1].

В структуре онкологической смертности мужского населения России в 2017 г. РПЖ занимал третье место (8,1%), а число умерших от РПЖ увеличилось на 20% по сравнению с 2006 г. [1].

В 2017 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете

3 630 567 пациентов (2016 г. – 3 518 842), первичный рак был выявлен у 617 177 из них (17%). Показатель превалентности составил 2 472,4 на 100 тыс. населения.

Известно, что злокачественные новообразования, включая рак предстательной железы, имеют мультифакторную причину [2, 4].

Тенденция к росту инцидентности злокачественных новообразований в Российской Федерации, как и Омской области неразрывно связана не только с улучшением их выявляемости, но и является отражением недостаточного внимания к первичной профилактике онкологических заболеваний.

В онкологических учреждениях Омской области на 1 января 2018 г. состояло на учете 49 976 человек, из них с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования – 8180 человек (16,3%).

С 2006 по 2017 г. а РФ заболеваемость злокачественных новообразований предстательной железы возросла с 29,01 до 59,91 на 100 тыс. населения со среднегодовым темпом прироста 6,47%, что определило актуальность и цель настоящего исследования [1].

Цель исследования – оценка динамики заболеваемости населения Омской области раком предстательной железы за длительный период (2006–2017 гг.).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных статистических отчетов (ф. № 7) органов здравоохранения Омской области за 2006–2017 гг. Проводился расчет общих и стандартизованных (с использованием метода прямой стандартизации относительно мирового стандарта) показателей инцидентности рака предстательной железы на 100 тыс. населения Омской области.

Корреляционный анализ (по Спирмену) был применен для оценки статистической связи между двумя переменными, измеряемыми в ранговой шкале. Для расчета интенсивных показателей заболеваемости использовались сведения Федеральной службы государственной статистики о численности

населения. Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости равным 0,05. Обработка данных осуществлялась с использованием возможностей Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения (2006–2017 гг.) в популяции совокупного населения, проживающего в Омской области, было зарегистрировано 98 388 случаев злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе РПЖ у 5650 человек (5,7%; федеральный показатель – 12,0%).

Инцидентность рака предстательной железы в Омской области за изученный период составила 52,1 на 100 тыс. населения [95% ДИ 49,5÷54,7], в г. Омске – 54,6 на 100 тыс. населения [95% ДИ 51,9÷57,3], в сельских районах – 43,4 на 100 тыс. населения [95% ДИ 41,2÷45,6; $p < 0,001$] (табл. 1).

Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в регионе за 2006–2017 гг. составил 20,6 на 100 тыс. населения [95% ДИ 19,6 ÷ 21,6] с более

высоким значением в областном центре в сравнении с сельскими районами – соответственно 22,3 на 100 тыс. населения [95% ДИ 21,2 ÷ 23,4] и 19,9 на 100 тыс. населения [95% ДИ 18,9 ÷ 20,9] ($p < 0,001$).

В динамике заболеваемость жителей Омской области в 2006–2017 гг. ЗНО предстательной железы имела умеренно выраженную тенденцию к росту ($T_{пр.} = 3,94\%$) (см. табл. 1). В сельской местности этот показатель был в 1,2 раза выше в сравнении с областным центром (соответственно 3,56 и 3,04%; $p < 0,001$). Динамика показателей заболеваемости РПЖ в городской и сельской местности имела однонаправленный характер (рис. 1).

С 2006 по 2017 г. инцидентность РПЖ в Омской области выросла в 2,3 раза в общих (с 29,2 до 66,2 на 100 тыс. населения) (см. табл. 1) и 1,8 раза в стандартизованных показателях (с 24,8 до 44,4 на 100 тыс. населения) (рис. 2).

В динамике стандартизованных показателей инцидентности выявлены два последовательных периода: роста – с 2006 по 2012 г. ($T_{пр.} = 14,85\%$;

Таблица 1. Динамика заболеваемости РПЖ населения в Омской области и Российской Федерации 2006–2017 гг. (на 100 тыс. населения; 95% ДИ)

Table 1. Dynamics of morbidity of the population of prostate cancer in the Omsk region and the Russian Federation in 2006–2017 (per 100 ths population; 95% CI)

Годы Years	Омская область Omsk region	г. Омск Omsk	Сельские районы Rural regions	РФ Russian Federation
2006	29,2 (27,7÷30,7)	36,5 (34,7÷38,3)	23,1 (21,9÷24,3)	27,4 (26,0÷28,8)
2007	31,4 (29,8÷33,0)	38,0 (36,1÷39,9)	24,5 (23,3÷25,7)	30,7 (29,2÷32,2)
2008	29,3 (43,9÷52,1)	33,8 (32,1÷35,5)	29,0 (27,6÷30,5)	33,7 (32,0÷35,4)
2009	34,9 (27,8÷30,8)	40,9 (38,9÷42,9)	28,1 (26,7÷29,5)	38,4 (36,5÷40,3)
2010	40,9 (38,9÷42,9)	46,3 (44,0÷48,6)	31,9 (30,3÷33,5)	40,0 (38,0÷42,0)
2011	68,7 (65,3÷72,1)	69,8 (66,3÷73,3)	61,1 (58,0÷64,2)	43,2 (41,0÷45,4)
2012	73,2 (69,5÷76,9)	69,5 (66,0÷73,0)	70,0 (66,5÷73,5)	43,9 (41,7÷46,1)
2013	53,3 (50,6÷56,0)	54,6 (51,9÷57,3)	49,1 (46,6÷51,6)	47,5 (45,1÷49,79)
2014	66,1 (62,8÷69,4)	70,9 (67,4÷74,4)	52,5 (49,9÷55,1)	54,9 (52,2÷57,6)
2015	60,8 (57,8÷63,8)	66,7 (63,4÷70,0)	47,5 (45,1÷49,9)	57,2 (54,3÷60,1)
2016	71,2 (67,86÷74,8)	74,3 (70,6÷78,0)	50,8 (48,3÷53,3)	56,5 (53,7÷59,3)
2017	66,2 (62,9÷69,5)	67,0 (63,7÷70,4)	53,6 (50,9÷56,3)	59,9 (56,9÷62,9)
За период During the period	52,1 (49,5÷54,7)	54,6 (51,9÷57,3)	43,4 (41,2÷45,6)	44,4 (42,2÷46,6)
Темп прироста за период (%) Rate of increase during the period (%)	3,94	3,04	3,56	3,38
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Original Articles

Рисунок 1. Многолетняя динамика инцидентности рака предстательной железы в Российской Федерации, г. Омске и сельских районах Омской области с 2006 по 2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 1. Long-term dynamics of incidence of prostate cancer in the Russian Federation, Omsk and rural areas of the Omsk region from 2006 to 2017. (per 100 ths population)

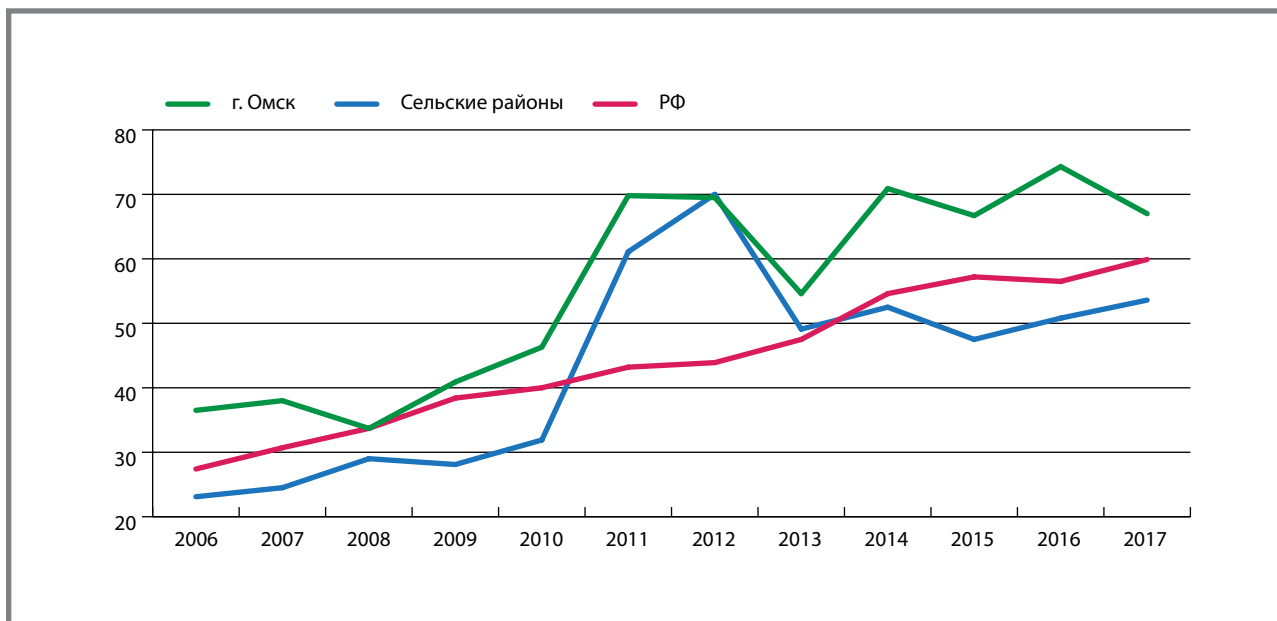
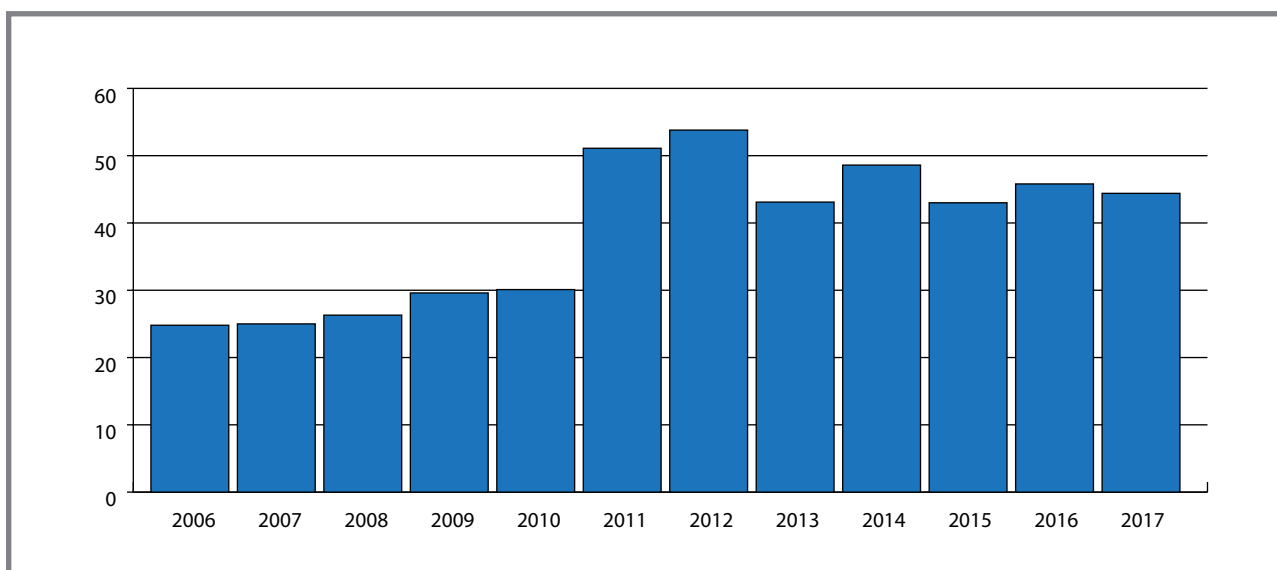


Рисунок 2. Динамика стандартизованных показателей инцидентности ЗНО предстательной железы в Омской области за 2006–2017 гг. (на 100 тыс. населения, мировой стандарт)

Figure 2. Dynamics of standardized incidence indicators of prostate cancer in the Omsk region in 2006–2017 (per 100 ths population, world standard)



$p < 0,001$) и снижения – с 2012 по 2017 г. ($T^{ст.} = -1,4\%$; $p < 0,01$).

За период наблюдения заболеваемость жителей г. Омска РПЖ увеличилась с 36,5 до 67,0 на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель – с 30,8 до 45,2 на 100 тыс. населения; $p < 0,001$), в сельских районах – с 23,1 до 53,6 на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель – с 18,7 до 38,3 на 100 тыс. населения; $p < 0,001$) (см. табл. 1). В г. Омске инцидентность РПЖ была выше, чем в сельских районах, соответственно 54,6 и 43,4 на 100 тыс. населения ($p < 0,001$).

Следует отметить, что за изученный период в Омской области показатели заболеваемости населения РПЖ были выше федеральных. Негативная тенденция инцидентности РПЖ в регионе была более выраженная, опережая среднегодовые российские показатели в 1,2 раза, а заболеваемость жителей г. Омска была существенно выше общероссийских (соответственно 52,1 и 44,4 на 100 тыс. населения; $p < 0,001$).

Таким образом, на территории Омской области выявлена ситуация, характеризующаяся увеличением заболеваемости мужского населения РПЖ,

что может быть связано с улучшением выявляемости злокачественных новообразований данной локализации (скрининг, периодические медицинские осмотры), а также значительной распространённостью факторов риска, наиболее значимо проявляющихся в г. Омске.

Выводы

1. Динамика инцидентности РПЖ в регионе в многолетний период (2006–2017 гг.) наблюдалась умеренно выраженная тенденция к росту показателей (Тпр. = 3,94 %; $p < 0,05$), с более высокими темпами прироста (в 1,2 раза) в сельской

местности в сравнении с областным центром (соответственно 3,56 и 3,04%; $p < 0,001$).

2. С 2006 по 2017 г. инцидентность РПЖ в Омской области выросла в 2,3 раза в общих (с 29,2 до 66,2 на 100 тыс. населения) и 1,8 раза в стандартизованных показателях (с 24,8 до 44,4 на 100 тыс. населения).
3. Несмотря на очевидную актуальность патологии, распространённость известных факторов риска развития РПЖ в Омской области изучены недостаточно, что требует научного обоснования и совершенствования подходов к первичной профилактике с учетом региональных особенностей.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва; 2018. 250 с.
2. Всемирный доклад о раковых заболеваниях, 2014 г. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> / Ссылка активна на 22 декабря 2018.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва; 2017. 250 с.
4. Ширлина Н. Г., Стасенко В. Л., Ширинский В. А. Повозрастная инцидентность рака молочной железы у женского населения Омской области: описательное исследование // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 5. С. 49–53.

References

1. Malignancies in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Moscow; 2018. 250 p. (In Russ.)
2. World Cancer Report, 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> / Accessed: 22 Dec 2018.
3. Malignancies in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Moscow; 2017. 250 p. (In Russ.)
4. Shirlina NG, Stasenko VL, Shirinsky VA. Age-related incidence of breast cancer in the female population of the Omsk region: a descriptive study. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2014;5(78):49–53. (In Russ.)

Об авторах

- **Наталья Геннадьевна Ширлина** – к. м. н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, 644050, г. Омск, пр. Мира, 9, кабинет 39а. 8-983-661-18-01, Shirlina.n@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3523-9997>.
- **Владимир Леонидович Стасенко** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. 8(3812)650654, VLStasenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3164-8734>
- **Владимир Александрович Ширинский** – д. м. н., профессор кафедры гигиены, питания человека ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. +7(3812)650019, vash1007@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4585-0095>.
- **Наталья Владимировна Ширинская** – заместитель директора по вопросам медицинской статистики Омского областного Медицинского информационно-аналитического центра. shirinskaya@bk.ru
- **Татьяна Михайловна Обухова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. 8(3812)650654, omskgsen@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3273-6640>.

Поступила: 26.02.2019. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalya G. Shirlina** – Cand. Sci. (Med.), senior lecturer of department of epidemiology of Omsk State Medical University, 644050, Omsk city, Mira Avenue, 9, room 39a. +7-983-661-18-01, Shirlina.n@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3523-9997>.
- **Vladimir L. Stasenko** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of epidemiology of Omsk State Medical University. +7(3812)650654, VLStasenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3164-8734>.
- **Vladimir A. Shirinsky** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of hygiene human nutrition of Omsk State Medical University. +7(3812)650019, vash1007@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4585-0095>.
- **Natalya V. Shirinskaya** – deputy director for medical statistics of Omsk Region Public Health Institution «Medical Information and Analytical Center». shirinskaya@bk.ru.
- **Tatyana M. Obukhova** – Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the department of epidemiology of Omsk State Medical University. +7(3812)650654, omskgsen@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3273-6640>.

Received: 26.02.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эпидемическое неблагополучие по катетер-ассоциированным инфекциям кровотока среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию

Д. В. Квашнина¹, О. В. Ковалишена*¹, О. М. Сутырина¹, И. В. Соловьева²,
И. В. Белова², А. Г. Точилина², И. Ю. Широкова¹

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

²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора

Резюме

Актуальность: гемодиализ является наиболее распространенным методом заместительной почечной терапии (ЗПТ), однако его использование сопряжено с риском развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК). **Цель:** диагностика эпидемического неблагополучия по КАИК в многопрофильном взрослом стационаре, связанного с групповой заболеваемостью КАИК пациентов, находящихся на ЗПТ, и оценка эффективности комплекса противоэпидемических мер. **Материалы и методы:** в рамках риск-ориентированного эпидемиологического надзора проведен ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ заболеваемости КАИК и комплексное клинико-эпидемиологическое и микробиологическое исследование случаев групповой заболеваемости. В исследование вошли пациенты с центральным венозным катетером ($n = 1295$), пациенты, получающие почечную терапию ($n = 235$), пациенты с КАИК ($n = 48$). Изучены 47 штаммов *S. aureus*. Всего проведено 520 микробиологических обследований. **Результаты:** с сентября по октябрь 2016 г. отмечена групповая заболеваемость КАИК стафилококковой этиологии (с вовлечением 4-х отделений), проявившаяся в виде 7 случаев КАИК у пациентов на ЗПТ и активно выявленных 4 случаев бессимптомного носительства *S. aureus* у пациентов и одного сотрудника отделения диализа (уровень заболеваемости 33,01 на 1000 катетеризированных пациентов, 95% ДИ 21,31–44,71). Источниками инфекции послужили носители *S. aureus* среди пациентов и сотрудников. Путь передачи возбудителя инфекции – контактный. Место инфицирования – отделение гемодиализа. Причиной развития вспышки послужило инфицирование пациентов, находящихся на ЗПТ, госпитальным штаммом *S. aureus*, циркулирующим в данном стационаре с контаминацией объектов внешней среды и формированием резервуара среди персонала и пациентов. Для ликвидации эпидемического неблагополучия проведен комплекс мероприятий, включавший: оптимизацию мониторинга инвазивной манипуляции катетеризации центральных вен; устранение нарушений требований эпидемиологической безопасности; изменение дезинфекционного режима; биологическую дезинфекцию и санацию бактериофагом носителей *S. aureus*. Уровень заболеваемости снизился в 2017 г. в 1,8 раза по сравнению с 2016 г. соответственно 12,5 (95% ДИ 10,23–14,77) vs 22,8 на 1000 (95% ДИ: 22,5–23,1) катетеризированных пациентов. **Выводы:** в многопрофильном стационаре идентифицирована и ликвидирована вспышка КАИК, ставшая результатом эпидемического неблагополучия, определяемого циркуляцией в данном стационаре госпитального штамма *S. aureus*, сформировавшего резервуар среди персонала и пациентов.

Ключевые слова: заместительная почечная терапия, диализ, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, вспышка, *S. aureus*, риск-ориентированный эпидемиологический надзор и контроль

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Квашнина Д. В., Ковалишена О. В., Сутырина О. М. и др. Эпидемическое неблагополучие по катетер-ассоциированным инфекциям кровотока среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 52–61. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-52-61>.

Epidemic Outbreak of Catheter-Associated Bloodstream Infections among Patients Receiving Renal Replacement Therapy

D. V. Kvashnina¹, O. V. Kovalishena**¹, O. M. Sutyryna¹, I. V. Solov'yeva², I. V. Belova², A. G. Tochilina², I. Yu. Shirokova¹

¹Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod

²Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I. N. Blokhina

* Для переписки: Ковалишена Ольга Васильевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603081, Н. Новгород, пр. Гагарина, д.70. 89036083908, kovalishena@mail.ru. ©Ковалишена О. В. и др.

** For correspondence: O. V. Kovalishena, Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine of Privolzhskiy Research Medical University. 603081, N. Novgorod, Gagarina Ave., 70, Russia. +7 9036083908, kovalishena@mail.ru. ORCID 0000-0002-9595-547X. ©Kovalishena O. V. et al.

Abstract

Background: Hemodialysis is the most common method of renal replacement therapy (RRT), however, its use is associated with risk of catheter-associated bloodstream infections (CABSI). **Aims:** diagnosis of epidemic trouble on CABSI in multidisciplinary adult hospital associated with the epidemic outbreak of CABSI in patients in RRT, and evaluation of complex of anti-epidemic measures. **Materials and methods:** in the framework of risk-oriented epidemiological surveillance retrospective and operational epidemiological analysis of morbidity of CABSI and integrated clinical-epidemiological and microbiological examination of cases of outbreak was carried out. The study included patients with central venous catheter ($n = 1295$), patients receiving renal replacement therapy ($n = 235$), patients with CABSI ($n = 48$). 47 *S. aureus* strains were studied, 520 researches were conducted. **Results:** An outbreak of CABSI of staphylococcal etiology (morbidity 33.01 per 1000 catheterized patients, 95% CI 21.31–44.71), had occurred from September to October 2016, involving 4 departments, manifested as 7 cases of CABSI in patients with RRT and actively identified 4 cases asymptomatic carriers of *S. aureus* in patients and one staff member of the Office of dialysis (incidence rate – 33.01 per 1000 catheterized patients, 95% CI 44.71–21.31). Sources of infection have served as carriers of *S. aureus* among patients and staff. Contact pathway of transmission. Place of infection – dialysis department. Cause of the outbreak was the infection of patients in the RRT the hospital *S. aureus* strain circulating in this hospital with contamination of environmental objects and the formation of a reservoir among personnel and patients. To eliminate the outbreak, a set of measures was carried out, including optimization of monitoring of invasive manipulation of central venous catheterization, elimination of violations of epidemiological safety requirements, disinfection regime change, biological disinfection by bacterial phagocyte, decolonization of *S. aureus* carriers by bacterial phagocytes. The incidence rate decreased 1.8 times in 2017 compared to 2016, respectively, 12.5 per 1000, 95% CI 10.23–14.77) vs 22.8 per 1000 (95% CI: 22.5–23.1) of catheterized patients. **Conclusion:** the epidemic outbreak of CABSI in multidisciplinary hospital was identified and eliminated, The outbreak was the result of the circulation in the hospital of *S. aureus* hospital strain, which formed a reservoir among personnel and patients.

Key words: renal replacement therapy, dialysis, healthcare-associated infections, catheter-associated bloodstream infections, outbreak, *S. aureus*, risk-based epidemiological surveillance and control

No conflict of interest to declare.

For citation: Kvashnina D. V., Kovalishena O. V., Sutyryna O. M. et al. Epidemic Outbreak of Catheter-Associated Bloodstream Infections among Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 52–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-52-61>.

Введение

В РФ, по данным Российского диализного общества, на 31 декабря 2015 г. 44 136 больных получали заместительную почечную терапию и темп прироста пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в 2015 г. по отношению к предыдущему году вырос на 11,6%, что выше среднего показателя за 2010–2014 гг. (10,8%) и, как и за предыдущий период, опережал тренд среднемировых значений этого показателя [1]. Заместительная почечная терапия (ЗПТ), назначаемая пациентам с острой или хронической почечной недостаточностью при несовместимых с жизнью нарушениях гомеостаза и метаболизма, может быть реализована несколькими способами: гемодиализ (ГД), перитонеальный диализ и трансплантация почки [2,3]. Доля ГД в общей структуре ЗПТ в нашей стране в 2015 г. составляла 75,6%, при этом число сеансов процедуры ежегодно увеличивается, и их прирост по отношению к 2010 г. составил 61,5% [1], что несомненно связано с увеличением распространенности терминальной стадии хронической болезни почек [4,5]. У подавляющего большинства пациентов, получающих ГД, в качестве постоянного сосудистого доступа используется нативная артерио-венозная фистула (88,0%) [1]. Венозные катетеры являются альтернативным сосудистым доступом при наличии противопоказаний создания анастомоза между веной

и артерией или в период его созревания, однако их эксплуатация сопряжена с большим риском механических и инфекционных осложнений, увеличением смертности и экономических затрат [2,6–10].

Развитие катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) является одним из наиболее серьезных осложнений гемодиализа и других видов ЗПТ [7,8,10]. В РФ недостаточно достоверных официальных данных о распространенности КАИК, особенно о вспышечной заболеваемости данной нозоформой инфекций, связанных с медицинской помощью (ИСМП). Традиционный эпидемиологический надзор за ИСМП, используемый в том числе и для КАИК, не позволяет максимально качественно проводить эпидемиологическую диагностику с учетом продленного действия фактора риска – постановки и эксплуатации сосудистого катетера. В отношении пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе это особенно важно, т. к. длительность использования одного туннелированного венозного катетера может достигать 1,5–2 лет, что часто сопряжено с большим риском нарастания на инородном теле – катетере – биопленки и нарушения правил инфекционной безопасности при работе с устройством [10–12]. Данное обстоятельство требует разработки и внедрения нового методического подхода – риск-ориентированной модели эпидемиологического надзора и контроля КАИК, в основу которой положен принцип первоочередности

Original Articles

выявления и оценки риска возникновения КАИК в ходе мониторинга инвазивной манипуляции пункционной катетеризации центральных вен и общей оценки системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризованным пациентам, что позволяет своевременно реагировать мероприятиями по снижению риска возникновения инфекции [13,14].

В настоящее время опубликован ряд исследований эпидемического неблагополучия и вспышек КАИК у пациентов на гемодиализе [15–18]. В публикациях изучены причины развития данных эпидемических ситуаций, таких как: различные аспекты нарушения эпидемиологической безопасности, например, контаминация микроорганизмом *Serratia marcescens* антисептического средства [15], используемого для обработки места выхода сосудистого катетера; применение нестерильных дезинфицирующих салфеток [16]; повторная эксплуатация оборудования и расходных материалов для гемодиализа без предшествующей дезинфекции или надлежащей утилизации [18].

Цель данного исследования – диагностика эпидемического неблагополучия по КАИК в многопрофильном взрослом стационаре, связанного с групповой заболеваемостью КАИК пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, и оценка эффективности комплекса противоэпидемических мер.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе многопрофильного взрослого стационара на 1322 койки, в котором в 2015–2016 гг. был внедрен риск-ориентированный эпидемиологический надзор и контроль КАИК. В основу риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля положен принцип мониторинга инвазивной манипуляции пункционной катетеризации центральных вен и общая оценка системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризованным пациентам по утвержденным критериям [19]. С целью углубленного изучения заболеваемости и эпидемической ситуации КАИК проведен ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ с применением стандартного определения случая [20,21]. Согласно зарубежным и российским методическим документам и указанным в них клинико-диагностическим критериям выделялись следующие формы КАИК: локальная; генерализованная без положительного посева гемокультуры и лабораторно подтвержденная инфекция кровотока, ассоциированная с сосудистым катетером [20,21].

В ходе комплексного исследования были проанализированы данные о пациентах: с центральным венозным катетером ($n = 1295$); получающих заместительную почечную терапию ($n = 235$); с КАИК ($n = 48$). Изучались: медицинские документы (медицинские карты стационарного

больного форма № 003/у (247 карт), карты эпидемиологического наблюдения за катетеризованным пациентом (263 карты); журналы лабораторных исследований (12 ед.); клинический материал от пациентов (центральные венозные катетеры, кровь, раневое отделяемое (89 образцов); смывы с объектов внешней среды (148 образцов); штаммы микроорганизмов (47 штаммов).

Микробиологическое обследование пациентов и объектов внешней среды проводилось в ходе планового и по эпидемическим показаниям микробиологического мониторинга. Всего проведено 520 исследований на базе проблемных научных лабораторий микробиологии и ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Комплексная характеристика свойств микроорганизмов включала определение чувствительности к ряду антимикробных препаратов:

- чувствительность к антибиотиками изучалась фенотипически диско-диффузионным методом [22,23] (для *Staphylococcus spp.* набор включал: 1. ванкомицин, 2. клиндамицин, 3. эритромицин, 4. бензилпенициллин, 5. оксациллин, 6. левофлоксацин, 7. цефотаксим, 8. гентамицин), далее – генотипически с помощью выявления и количественного определения ДНК MRSA методом полимеразно-цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов для исследования «АмплиСенс MRSA-FL»;
- чувствительность к 4 производственным стафилококковым бактериофагам разных серий, выработанных на предприятии АО «НПО «Микроген», определялась spot-методом [24];
- чувствительность к дезинфицирующим средствам трех групп: хлорсодержащее, ЧАС, композиционное ЧАС + Гуанидин [25] и к антисептикам (коммерческие средства): 0,5% спиртовой и 0,05% водные растворы хлоргексидина биглюконата (ХГБ), композиционный ЧАС + АМИН изучалась согласно стандартным методикам [26].

Исследование изолятов *S. aureus* (20 штаммов) для подтверждения их видовой принадлежности осуществляли с помощью MALDI TOF масс-спектрометрии (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетным разделением) на масс-спектрометре Autoflex (Bruker Daltonics, Германия). О достоверности идентификации судили по значению коэффициента Score values (коэффициента совпадения масс-спектра изучаемого штамма с масс-спектрами из базы данных Bruker

Daltonics, которая насчитывает на настоящий момент 5989 масс-спектров референсных штаммов различных видов). Учитывалось значение Score 2,000–3,000, подтверждающее идентификацию до вида.

Для углубленного эпидемиологического изучения штаммов использовали индивидуальные масс-спектры (main spectra-MS), представляющие собой фингерпринт рибосомальных белков штамма. MSP-дендрограммы строили с применением алгоритма программы BioTyper 3.0, пакет BioTyper MSP Dendrogram Creation Standart Method с изменением корреляционной дистанции с использованием UPGMA. В качестве контроля использовали не имеющий отношения ни к данному случаю эпидемического неблагополучия, ни к данному стационару штамм *S. aureus* из лабораторной коллекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных компьютерных программ пакета Microsoft Office 2007. При статистической обработке данных были использованы методы вариационной статистики (относительные показатели рассчитывались с определением доверительных границ колебаний показателей с вероятностью безошибочного прогноза 95%). Данные микробиологических исследований вносились в электронную базу данных и анализировались с помощью программного обеспечения WHONET 5.6.

Результаты и обсуждение

В 2015 г. уровень заболеваемости КАИК в данном стационаре составил 19,4 на 1000 катетеризированных пациентов ($n = 20$). С января по август 2016 г. уровень заболеваемости КАИК был 8,25 на 1000 катетеризированных пациентов (95% ДИ 6,16–10,34) ($n = 7$) (0,38 на 1000 госпитализированных пациентов, 95% ДИ 0,21–0,55). С сентября по октябрь 2016 г. резко возросло число случаев КАИК ($n = 7$), возникших в 4-х отделениях стационара (хирургическое № 1, хирургическое № 2, эндокринологическое, диализа). Уровень заболеваемости

составил 33,01 на 1000 катетеризированных (95% ДИ 21,31–44,71), что в 4,0 раза больше, чем за предшествующий период 2016 г. В ходе эпидемиологического расследования было установлено, что в эпидемическую ситуацию дополнительно вовлечены 3 пациента и 1 сотрудник – бессимптомные носители *S. aureus*. Таким образом, уровень пораженности КАИК колебался от 0,41 до 5,47 на 100 человек ($n = 11$, пациенты и сотрудники вовлеченных отделений), наибольший показатель был в отделении диализа.

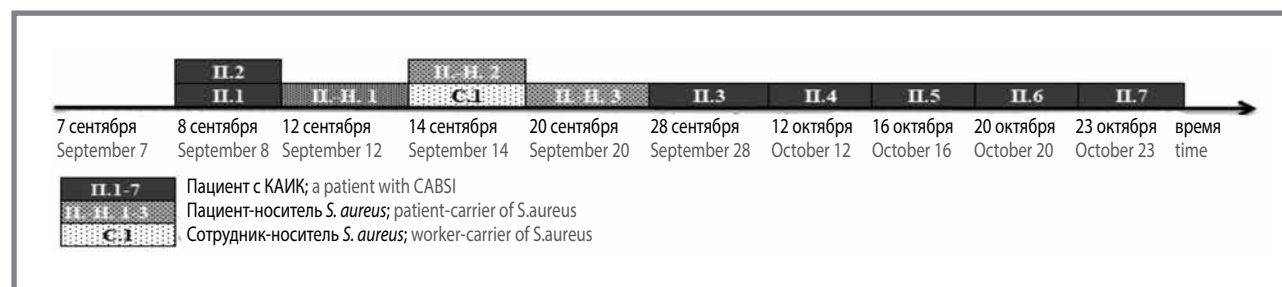
Эпидемическое неблагополучие предварительно расценено как вспышка, продолжавшаяся с 8 сентября по 23 октября 2016 г. Хронограмма развития вспышки представлена на рисунке 1.

Среди всех вовлеченных во вспышку ($n = 11$) мужчины составляли 45,5%, женщины – 54,5%, средний возраст 55,45 (95% ДИ 48,61–62,28). Среди пациентов с КАИК ($n = 7$) мужчины составляли 71,43%, женщины – 28,57%. У 100% пациентов основной диагноз: N 18 «Хроническая болезнь почек, терминальная стадия хронической почечной недостаточности». Программный гемодиализ через центральную вену получали 85,7% пациентов с КАИК ($n = 6$). Среднее время нахождения катетера до возникновения инфекции 127 дней (95% ДИ 85,1–168,9). Один пациент (14,3% от пациентов с КАИК) получал ЗПТ методом перитонеального диализа. Проявления КАИК в 71,4% случаев носили генерализованный характер, в 28,6% – локальный. У 100% катетеризированных пациентов был установлен двухпросветный туннелированный центральный венозный катетер (ЦВК). В 16,7% случаев постоянный сосудистый доступ был осуществлен через яремную вену, в 83,3% – через правую или левую внутреннюю яремную вену.

Все пациенты с КАИК поступали в стационар для лечения сопутствующей патологии и находились в разных отделениях (эндокринологическом, хирургическом) и амбулаторное лечение в отделении диализа, однако в силу основного заболевания все они получали ЗПТ методом программного гемодиализа или перитонеального диализа в одном соответствующем отделении, что стало основанием для первоначальной гипотезы о месте инфицирования

Рисунок 1. Хронограмма вспышки по началу клинических симптомов КАИК и дате обследования на носительство *S. aureus*.

Figure 1. The chronogram of the outbreak at the beginning of the clinical symptoms of CABS I and date of the survey on carriage of *S. aureus*.



ИСМП – отделении диализа. По картам мониторинга за катетеризованным пациентом было установлено, все пациенты согласно последовательности хронограммы вспышки (см. рис. 1) за 4–19 дней до появления первых клинических признаков находились в месте, где был зафиксирован предыдущий случай КАИК или имели контакт с носителем *S. aureus* непосредственно во время получения процедуры гемодиализа, т.е. были объединены пространственно одним залом, медицинской сестрой, работающей в палате и совершающей требуемые манипуляции по подключению, отключению пациента от аппарата «Искусственная почка». Пересечения пациентов на аппаратах гемодиализа не выявлено.

При проведении микробиологического обследования всех пациентов с КАИК этиологически расшифровано 6 из 7 случаев КАИК. В 100% случаев выделен *S. aureus*. Так же на носительство *S. aureus* было обследовано 67 пациентов отделения диализа, получающих хронический или острый программный гемодиализ, 69 сотрудников вовлеченных отделений, в том числе 15 из отделения диализа. Выявлены 4 носителя *S. aureus* в носоглотке: 3 пациентки амбулаторно получающих ГД и одна сотрудница отделения диализа (младший медицинский работник).

С целью определения возможных путей передачи возбудителей были отобраны смывы с объектов внешней среды, для определения контаминации рабочих растворов дезинфицирующих средств и антисептиков были взяты соответствующие пробы. Положительными оказалось 8,7% смывов, *S. aureus* был идентифицирован в $4,2 \pm 1,3\%$

смывов: стетоскоп врача, наружная поверхность аппарата «Искусственная почка», руки медсестры. При оценке обеспечения эпидемиологической безопасности процедуры проведения гемодиализа были выявлены нарушения в дозировании антисептика для гигиены рук медицинского персонала, что выражалось в недостаточном объеме подаваемого для гигиенической обработки рук препарата.

Фенотипический анализ чувствительности актуального микроорганизма к широкому спектру антибиотиков показал, что максимальная резистентность проявлялась у *S. aureus* к второму поколению аминогликозидов, макролидам, оксациллину, бензилпенициллину и третьему поколению цефалоспоринов (рис. 2). Большинство штаммов являлось MSSA (90%). При генотипическом изучении антибиотикорезистентности результаты получились схожими, только у 10% штаммов обнаружен ген *mecA*. Отмечается гетерогенность штаммов *S. aureus* по антибиотикограмме: среди выделенных 10 штаммов выявлено 7 резистенс-типов.

При изучении чувствительности монокультур *Staphylococcus spp.* к разным сериям стафилококкового бактериофага было установлено, что уровень распространенности резистентных культур составлял от 29,5 до 52,9% (табл. 1). Для биологической дезинфекции и санации носителей была выбрана серия препарата, обладающая максимальной литической активностью, согласно проведенным исследованиям – серия 213.

Штаммы *Staphylococcus spp.* демонстрировали наличие устойчивости и неполной чувствительности к разным группам дезинфицирующих и антисептических средств. Наиболее часто микроорганизмы

Рисунок 2. Резистентность возбудителей КАИК и штаммов, выделенных от носителей, к антибиотикам
Figure 2. Resistance of CABS pathogen and strains isolated from carriers to antibiotics

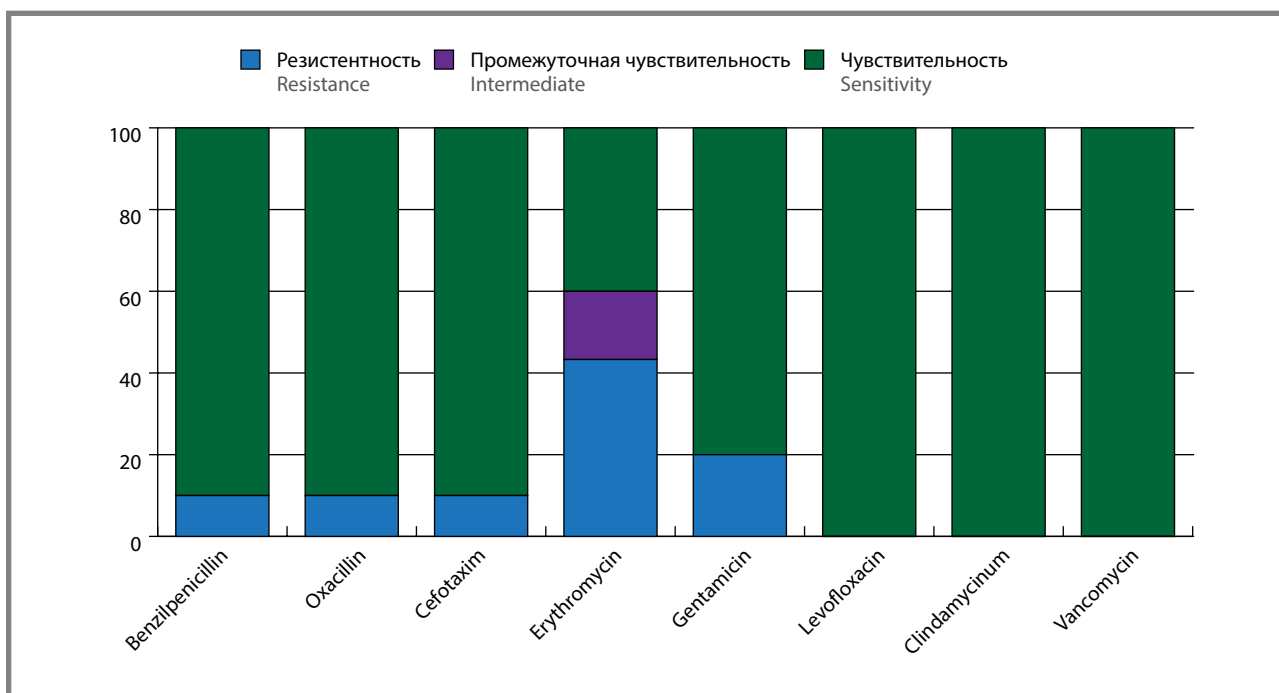


Таблица 1. Распространенность чувствительности и резистентности культур *Staphylococcus spp.* к стафилококковым бактериофагам

Table 1. Prevalence of sensitivity and resistance of cultures of *Staphylococcus spp.* to staphylococcal bacteriophages

Серия препарат БФ Series of bacteriophages	Доля <i>Staphylococcus spp.</i> , % (95% ДИ) (95% CI) <i>S. aureus</i>	
	чувствительные sensitive (++++)	нечувствительные non sensitive (+++, ++, +)
213	70,5 (54,7–86,3)	29,5 (18,9–40,1)
215	58,8 (44,2–73,4)	41,2 (28,8–53,6)
217	52,9 (39,1–66,7)	47,1 (33,9–60,3)
218	47,1 (33,9–60,8)	52,9 (39,1–66,7)

проявляли полную резистентность к композиционным дезинфицирующим и антисептическим средствам на основе ЧАС+АМИН, ЧАС+Гуанидин и неполную чувствительность к ЧАС, 0,05% водному раствору ХГБ (рис. 3).

Согласно данным ретроспективного анализа за предшествующий период январь–август 2016 г. в отделении диализа отмечались спорадические случаи КАИК (n = 6), показатель заболеваемости 13,04 на 1000 пациентов диализного отделения (95% ДИ 7,75–18,33) в виде внутрибольничных инфекций (n = 4, показатель заболеваемости 8,69 на 1000 пациентов диализного отделения, 95% ДИ 4,37–13,02) и заносов из других стационаров (n = 2), однако при своевременном проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий не происходило ухудшения эпидемиологической обстановки.

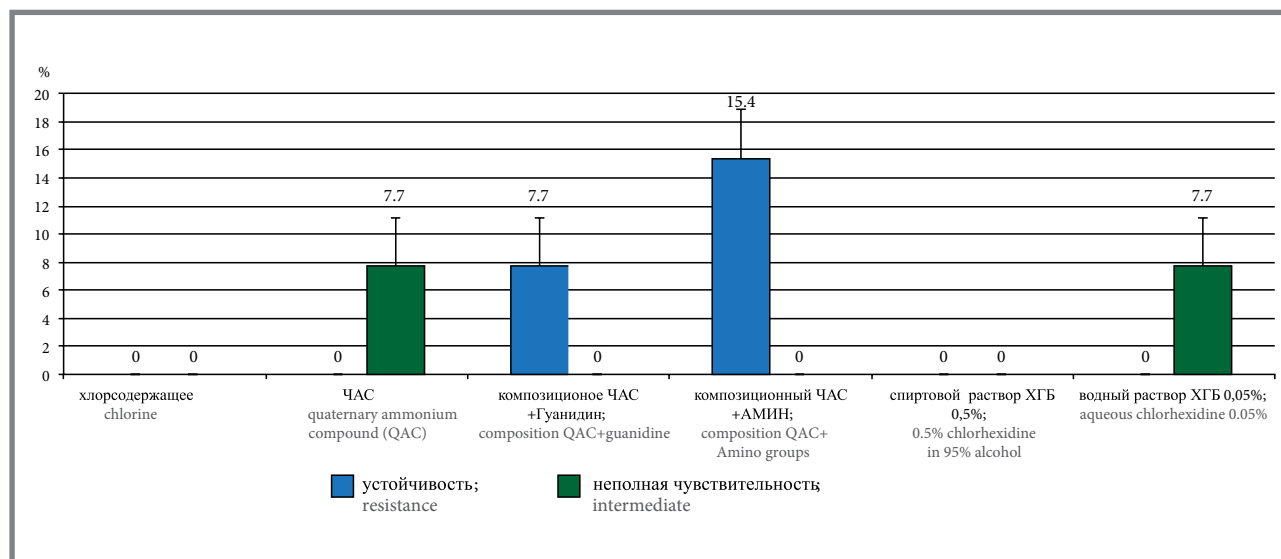
За январь–август 2016 г. были изучены результаты выполнения программы производственного контроля и периодических медицинских осмотров персонала отделения диализа. При анализе данных

микробиологического мониторинга были выявлены предвестники ухудшения эпидемической ситуации в мае 2016 г. Количество положительных микробиологических смывов с объектов внешней среды в отделении составляло $31,4 \pm 4,1\%$, при этом в $8,57 \pm 1,9\%$ высевался *S. aureus* (наружные поверхности предметов обихода, полотенце для рук, спецодежда медицинского персонала, внешняя сторона повязки на ЦВК), так же были выявлены 2 носителя *S. aureus* (врач, медицинская сестра). По эпидемическим показаниям в тот период была проведена внеплановая генеральная уборка по типу заключительной дезинфекции и санация носителей, положительные смывы при микробиологическом контроле не были обнаружены.

Методом MALDI TOF масс-спектрометрии была подтверждена таксономическая принадлежность возбудителей КАИК и микроорганизмов, выделенных от носителей и из внешней среды отделения диализа во время вспышки, а так же штаммов от пациентов с КАИК из других структурных подразделений медицинской организации, выделенных

Рисунок 3. Распространенность устойчивости и неполной чувствительности микроорганизмов *Staphylococcus spp.* к дезинфицирующим и антисептическим средствам.

Figure 3. The prevalence of resistance and incomplete sensitivity of microorganisms *Staphylococcus spp.* to disinfectants and antiseptics



Original Articles

за предшествующий период, к виду *S. aureus*. Степень сходства масс-спектров рибосомальных белков исследуемых штаммов отражена на MSP-дендрограмме, построенной на основании сравнительного анализа масс-спектров 21 штамма *S. aureus* (20 клинических штаммов и 1 контрольный) (рис. 4).

Установлено, что все анализируемые штаммы *S. aureus*, кроме контрольного, имеют сходные профили рибосомальных белков, на дендрограмме видно, что они сформировали отдельный кластер (см. рис. 4). Экстремальное объединение масс-спектров штаммов, выделенных с изделия медицинского назначения, от больных КАИК во время эпидемического неблагополучия, носителей *S. aureus* среди пациентов и сотрудника отделения диализа в отдельный кластер (на дендрограмме они расположены от штамма *S. aureus* 2217 27 и далее вниз до *S. aureus* 2210 203) можно расценивать как предварительные данные о наличии эпидемиологических связей между случаями ИСМП, перекрестном пути инфицирования и предположить возможность формирования госпитальной популяции *S. aureus*, определившей эпидемиологическое неблагополучие.

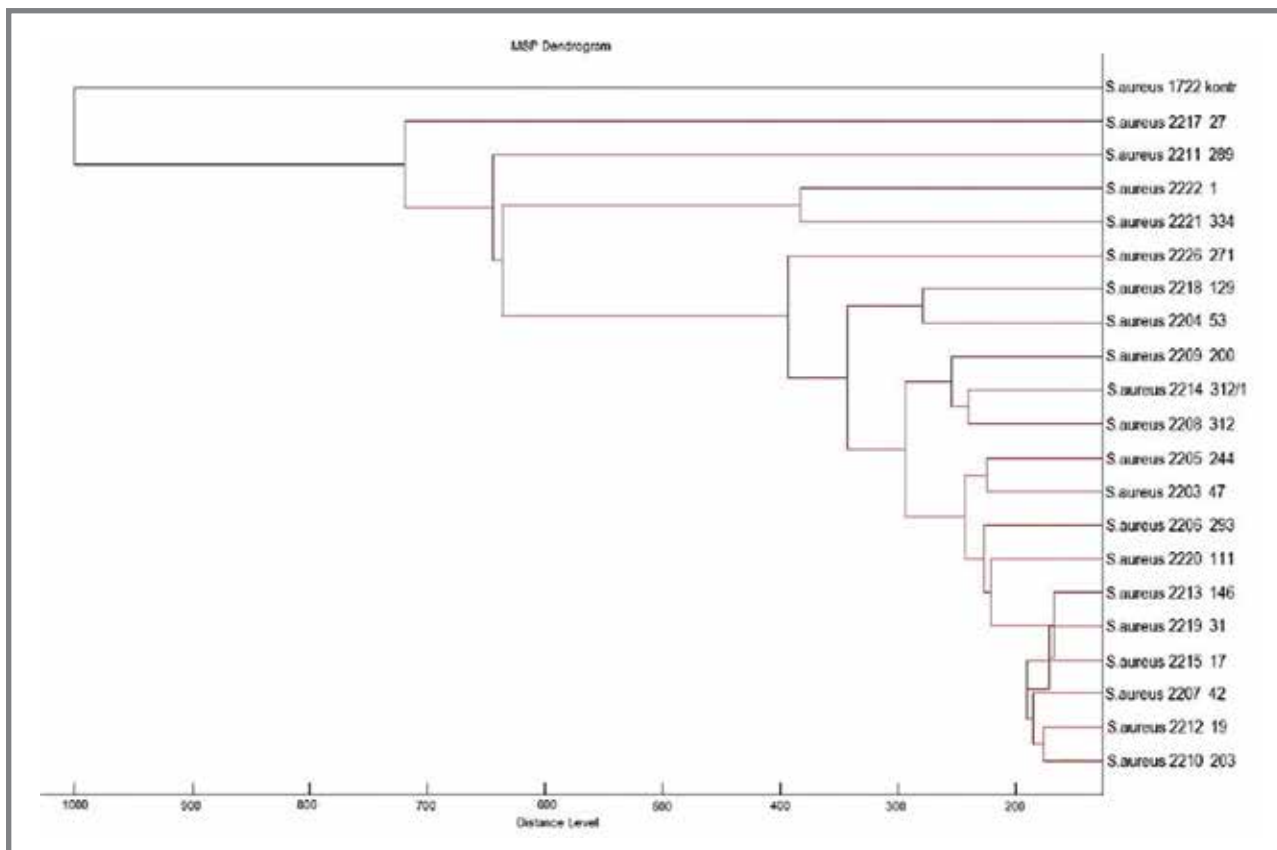
Данную совокупность штаммов *S. aureus* с установленными белковыми профилями и резистентностью

к антимикробным препаратам можно рассматривать как соответствующую стандартному определению случая популяции госпитального клона, а микроорганизм, вызвавший вспышку, как госпитальный штамм (клон). Выявленный госпитальный штамм (клон) обладает комплексом необходимых и дополнительных критериев соответствия данному стандартному определению, а именно, генотипическая и фенотипическая однородность, проявившаяся в сходстве белковых профилей и устойчивости к комплексу антимикробных средств, и циркуляция штамма среди пациентов. К дополнительным критериям можно отнести наличие устойчивости к дезинфектантам и антисептикам.

Таким образом, в данном многопрофильном стационаре имела место вспышка ИСМП стафилококковой этиологии, длившаяся с сентября по октябрь с вовлечением 4 отделений, которая проявилась в виде 7 случаев КАИК и активно выявленных 4 случаев бессимптомного носительства *S. aureus* у пациентов и одного сотрудника. Тип вспышки по динамике – хроническая, по механизму развития – эстафетная, по локализации – распространенная. Источниками инфекции были носители *S. aureus* среди пациентов и сотрудников. Путь передачи возбудителя инфекции – контактный. Местом инфицирования явилось отделение

Рисунок 4. Дендрограмма масс-спектров рибосомальных белков штаммов *S. aureus*, выделенных в стационаре в период эпиднеблагополучия по КАИК

Figure 4. The dendrogram of mass spectra of ribosomal proteins of *S. aureus* strains isolated in the hospital during the epidemic period of CABS I



гемодиализа. Причиной развития вспышки следует считать инфицирование пациентов, находящихся на ЗПТ, госпитальным штаммом возбудителя, циркулирующим в данном стационаре с контаминацией объектов внешней среды и формированием резервуара среди персонала и пациентов. Условиями, способствующим возникновению вспышки, явилось: нарушение антисептического режима, гигиены рук медицинского персонала при осуществлении венозного доступа, формирование устойчивости госпитального штамма к дезинфицирующим и антисептическим средствам. Вспышку КАИК следует считать проявлением возникшего ранее эпидемического неблагополучия в стационаре по данной нозологической и этиологической форме ИСМП.

Для купирования вспышки был проведен комплекс противозидемических и профилактических мероприятий (бандл), а именно:

- совершенствование мониторинга инвазивной манипуляции катетеризации центральных вен с учетом циркулирующей госпитальной популяции *S. aureus*;
- все амбулаторные пациенты, получающие гемодиализ, обследовались не реже 2 раз в год на носительство *S. aureus* и чаще по эпидемическим показаниям;
- пациенты, которым запланировано создание сосудистого доступа для проведения ЗПТ, обследовались на носительство *S. aureus* на подготовительном этапе;
- пациенты, находящиеся на стационарном лечении и получающие ЗПТ, обследовались на носительство *S. aureus* при первом поступлении в отделение диализа;
- комплекс организационных мероприятий по разделению потоков пациентов, нуждающихся в гемодиализе, на «инфицированных»/«условно-инфицированных» и «неинфицированных». К первой категории относятся пациенты с клиническими признаками КАИК или других гнойно-септических инфекций, а так же с выявленным носительством *S. aureus* и пациенты из других диализных центров, ко второй категории относятся пациенты без признаков ИСМП;
- санация выявленных носителей *S. aureus* (пациентов и сотрудников) путем перорального применения высокоактивного (вирулентного) бактериофага (выбор по данным микробиологических исследований) в дозе и схеме приема согласно инструкции производителя;
- смена дезинфекционного режима с учетом проведенных исследований на чувствительность микроорганизмов к дезинфицирующим препаратам. Ротация композиционных препаратов на основе ЧАС на хлорсодержащие средства;
- заключительная дезинфекция во всех помещениях отделения с камерной обработкой постельных принадлежностей;
- биологическая дезинфекция с использованием вирулентного бактериофага (серия 213). Проведение контрольных лабораторных исследований смывов с объектов внешней среды (55), воздуха (8). Все результаты отрицательные;
- устранение нарушений требований к обеспечению эпидемиологической безопасности при работе с сосудистым доступом.

Фактическая эпидемиологическая эффективность бандла оценена по дальнейшему наблюдаемому уровню заболеваемости КАИК и циркуляции госпитального штамма. За последующий период до конца 2016 г. в отделении диализа не было зарегистрировано ни одного внутрибольничного случая КАИК. Уровень заболеваемости КАИК в стационаре в 2016 г. составил 22,8 на 1000 катетеризированных пациентов (95% ДИ 22,5–23,1), в 2017 г. – 12,5 на 1000 катетеризированных пациентов (95% ДИ 10,23–14,77), что в 1,8 раза меньше чем в 2016 г. В структуре годовой заболеваемости вспышечная заболеваемость отсутствовала. Выявленные при этиологической расшифровке случаев ИСМП и анализе данных результатов микробиологических исследований смывов с объектов внешней среды культуры *S. aureus* не соответствовали выявленной ранее госпитальной популяции.

Риск-ориентированная модель эпидемиологического надзора за КАИК при ликвидации эпидемиологического неблагополучия продемонстрировала свою эффективность, поскольку позволила полноценно и своевременно выявить случаи КАИК, провести эпидемиологическую диагностику с установлением эпидемиологических связей между случаями данной патологии и места инфицирования при расшифровке вспышки КАИК, идентифицировать госпитальную популяцию эпидемически значимого штамма *S. aureus*.

Выводы

Таким образом, на основании результатов диагностики эпидемического неблагополучия по КАИК в многопрофильном взрослом стационаре можно сделать следующие выводы:

- в стационаре возникла хроническая вспышка ИСМП контактного типа стафилококковой этиологии, клинически реализованная в виде локальных и генерализованных форм КАИК у 7 пациентов, получающих ЗПТ;
- вспышка стала проявлением возникшего ранее эпидемического неблагополучия, определяемого циркуляцией в данном стационаре госпитального штамма *S. aureus*, сформировавшего резервуар среди персонала и пациентов;
- риск-ориентированный подход в эпидемиологическом надзоре КАИК является эффективным и позволяет диагностировать и расшифровывать эпидемические ситуации;
- эффективность риск-ориентированного эпидемиологического контроля за КАИК реализуется

Original Articles

в принятии результативных управленческих решений по обеспечению эпидемиологической безопасности и фактическом снижении уровня заболеваемости ИСМП.

- фактическая эффективность бандла, включающего оптимизацию мониторинга инвазивной манипуляции катетеризации центральных вен, устранение нарушений требований эпидемиологической безопасности, смену

дезинфекционного режима, биологическую дезинфекцию и санацию бактериофагом носителей *S. aureus*, продемонстрирована ликвидацией вспышечной заболеваемости КАИК в отделении диализа, ликвидацией эпидемического неблагополучия ИСМП в стационаре, связанного с циркуляцией госпитального штамма (клона) *S. aureus*, и снижением заболеваемости КАИК в 1,8 раза.

Литература

1. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г. и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии российского диализного общества, часть первая // *Нефрология и диализ*. 2017. Т. 19, № 4. С. 1–95.
2. *Нефрология*. В 2 т. Т. 2. Почечная недостаточность: руководство для врачей / ред. С.И. Рябов. СПб.: СпецЛит; 2013. 232 с.
3. *Нефрология: клинические рекомендации* / ред. Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 816 с.
4. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т. Фармакоэкономический анализ оказания медицинской помощи больным с хронической болезнью почек, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии методами перитонеального диализа и гемодиализа в условиях российского здравоохранения // *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015. Т. 3, № 3. С. 103–110.
5. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end stage kidney disease: a systematic review // *Lancet*. 2015. N 385. P. 1975–82.
6. Багирова, Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // *Злокачественные опухоли*. 2014. № 3. С. 164–171.
7. Xue H, Jha JH, Wang W, et al. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications // *Am J Kidney Dis*. 2013. N 61. P. 123–130.
8. Bradbury B.D., Fissell R.B., Albert J.M., et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. N 2. P. 89–99.
9. Roca-Tey R, Arcos E, Comas J, et al. Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: Persistent association in a competing risk analysis // *J Vasc Access*. 2016. N 17. P. 20–28.
10. Бережанский Б.В. Инфекции диализных катетеров // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012. Т. 14, № 2. С. 107–116.
11. Квашина Д.В., Ковалишена О.В., Белянина Н.А. Комплексная клинико-этиологическая и эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока // *Медицинский альманах*. 2017. № 4. С. 41–45.
12. Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Цигельник А.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 16, № 4. С. 73–80.
13. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Стратегия обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности // *Вестник Росздравнадзора*. 2017. № 4. С. 15–21.
14. Брусина Е.Б., Барбараш О.Л. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-менеджмент) // *Медицинский альманах*. 2015. № 5. С. 22–25.
15. Merino J.L., Vouarich H., Pita M.J., et al. Serratia marcescens bacteraemia outbreak in haemodialysis patients with tunnelled catheters due to colonisation of antiseptic solution. Experience at 4 hospitals // *Nefrologia*. 2016. Vol. 36, N 6. P. 667–673.
16. Lo Cascio G, Bonora M.G., Zorzi A, et al. A napkin-associated outbreak of Burkholderia cenocepacia bacteraemia in haemodialysis patients // *J Hosp Infect*. 2006. Vol. 64, N 1. P. 56–62.
17. Diguio N, Chanet P, Hautemanière A, et al. Control measures for a VRE outbreak in a haemodialysis unit // *Nephrol Ther*. 2009. N 4. P. 272–280.
18. Edens C, Wong J, Lyman M, et al. Hemodialyzer Reuse and Gram-Negative Bloodstream Infections // *Am J Kidney Dis*. 2017. Vol. 69, N 6. P. 726–733.
19. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре) // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения; ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора. – М.: Б.и.; 2015. Доступно по: http://www.medexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/pract_recom_org_vkk_i_bmd_v_mo.pdf Ссылка активна на 1 февраля 2019.
20. Брико Н.И., Биккулова Д.Ш., Брусина Е.Б. и др. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Клинические рекомендации // Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье. 2017. С. 44.
21. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting // *American Journal of Infection Control*. 2008. N 36. P. 309–332.
22. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. 2015. Доступно по: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf> Ссылка активна на 1 февраля 2019.
23. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания 4.2.1890-04. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583> Ссылка активна на 1 февраля 2019.
24. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике: федеральные клинические (методические) рекомендации // М.: Б.и.; 2014. 20 с.
25. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Благоданова А.С. и др. Способ определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к антимикробным препаратам в медицинских организациях: федеральные клинические рекомендации // М.: Б.и.; 2015. 27 с.
26. Дезинфектология. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: руководство 4.2.2643-10. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200086231> Ссылка активна на 1 февраля 2019.

References

1. Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, et al. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010-2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society», Part 1. *Nephrology and dialysis*. 2017;4(19):1–95. (In Russ.)
2. Ryabov SI, editors. *Nefrologiya*. V 2 t. T. 2. Pochechnaya nedostatochnost': rukovodstvo dlya vrachey. SPb.: SpetsLit; 2013. (In Russ.)
3. Shilov YeM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, editors. *Nefrologiya: klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)
4. Yagudina RI, Serpik VG, Abdarshitova GT. Farmakoekonomicheskiy analiz okazaniya meditsinskoy pomoshchi bol'nym s khronicheskoy boleznyu почек, nuzhdayushchimsya v provedenii zamestitel'noy pochechnoy terapii metodami peritoneal'nogo dializa i gemodializa v usloviyakh rossiyskogo zdravookhraneniya. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika*. 2015;3(3):103–110. (In Russ.)
5. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975–82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9
6. Bagirova NS. Infektsii, svyazannyye s vnutrisosudistymi ustroystvami: terminologiya, diagnostika, profilaktika i terapiya. *Zlokachestvennyye opukholy*. 2014;3:164–171. (In Russ.)
7. Xue H, Jha JH, Wang W, et al. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis*. 2012; 61(1):123–30.
8. BD Bradbury, RB. Fissell, JM Albert, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:89–99. doi: 10.2215/CJN.01170905
9. Roca-Tey R, Arcos E, Comas J, et al. Tort Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: Persistent association in a competing risk analysis. *J Vasc Access*. 2016; 17:20–28.
10. Berezanskiy BV. Catheter-Associated Infections in Patients on Hemodialysis. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2012; 2(14):107–116. (In Russ.)

11. Kvashnina DV, Kovalishena OV, Belyanina NA. Comprehensive clinical and etiological, as well as epidemiological characteristics of the catheter-associated blood circulation infections. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017;4(49):41–45. (In Russ.) doi: 10.21145/2499-9954-2017-4-41-45
12. Brusina EB, Kovalishena OV, Tsigelnik AM. Healthcare-Associated Infections: Trends and Prevention Perspectives. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017;16(4):73–80. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80
13. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. The strategy of ensuring epidemiological safety of medical activity. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2017;4:15–21. (In Russ.)
14. Brusina YB, Barbarash OL. Upravleniye riskom infektsiy, svyazannykh s okazaniyem meditsinskoy pomoshchi (risk-menedzhment). *Meditsinskiy al'manakh*. 2015;5(40):22–25. (In Russ.)
15. Merino JL, Bouarich H, Pita MJ, et al. Serratia marcescens bacteraemia outbreak in haemodialysis patients with tunnelled catheters due to colonisation of antiseptic solution. Experience at 4 hospitals. *Nefrologia*. 2016;36(6):667–673. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.009
16. Lo Cascio G, Bonora MG, Zorzi A, et al. A napkin-associated outbreak of Burkholderia cenocepacia bacteraemia in haemodialysis patients. *J Hosp Infect*. 2006;64(1):56–62. doi: 10.1016/j.jhin.2006.04.010
17. Diguio N, Chanet P, Hautemanière A, et al. Control measures for a VRE outbreak in a haemodialysis unit. *Nephrol Ther*. 2009;4:272–280. doi: 10.1016/S1769-7255(09)74558-4
18. Edens C, Wong J, Lyman M, et al. Hemodialyzer Reuse and Gram-Negative Bloodstream Infections. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):726–733. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.022
19. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zdravookhraneniya; FGBU «Tsentr monitoringa i kliniko-ekonomicheskoy ekspertizy» Roszdravnadzora. Predlozheniya (prakticheskiye rekomendatsii) po organizatsii vnutrennego kontrolya kachestva i bezopasnosti meditsinskoy deyatel'nosti v meditsinskoy organizatsii (statsionare). Moscow: B.I.; 2015. (In Russ.) Available at: http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/pract_recom_org_vkk_i_bmd_v_mo.pdf Accessed: 01 Feb 2019.
20. Briko NI, Bikkulova DSH, Brusina YB, et al. Profilaktika kateter-assotsirovannykh infektsiy krovotoka i ukhod za tsentral'nym venoznym kateterom (TSVK). *Klinicheskiye rekomendatsii. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzh'ye*; 2017. (In Russ.)
21. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008;36:309–332.
22. Opredeleniye chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam: klinicheskiye rekomendatsii. 2015. (In Russ.) Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf> Accessed: 01 Feb 2019.
23. Opredeleniye chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: metodicheskiye ukazaniya 4.2.1890-04. (In Russ.) Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583> Accessed: 01 Feb 2019.
24. Aslanov BI, Zueva LP, Kaftyreva LA, et al. Ratsional'noye primeneniye bakteriofagov v lechebnoy i protivoepidemicheskoy praktike: federal'nyye klinicheskiye (metodicheskiye) rekomendatsii. Moscow: B.I.; 2014. (In Russ.)
25. Shkarin VV, Kovalishena OV, Blagonravova AS, et al. Sposob opredeleniya chuvstvitel'nosti bakteriy k dezinfitsiruyushchim sredstvam pri monitoringe ustoychivosti k antimikrobnym preparatam v meditsinskikh organizatsiyakh: federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Moscow: B.I.; 2015. (In Russ.)
26. Dezinfektologiya. *Metody laboratornykh issledovaniy i ispytaniy dezinfektsionnykh sredstv dlya otsenki ikh effektivnosti i bezopasnosti: rukovodstvo 4.2.2643-10*. (In Russ.) Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200086231>. Accessed: 01 Feb 2019.

Об авторах

- **Дарья Валерьевна Квашнина** – ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 89063668149, daria_tsariova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9317-4816>.
- **Ольга Васильевна Ковалишена** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 89036083908, kovalishena@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>.
- **Оксана Михайловна Сутырина** – к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 89503548117, sutirinaom@mail.ru.
- **Ирина Владленовна Соловьева** – д.б.н., доцент, заведующая лабораторией микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИ-ЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора. (831) 432-87-93, lab-lb@yandex.ru.
- **Ирина Викторевна Белова** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИ-ЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора. (831) 432-87-93, lab-lb@yandex.ru.
- **Анна Георгиевна Точилина** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИ-ЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, (831) 432-87-93, lab-lb@yandex.ru.
- **Ирина Юрьевна Широкова** – к.м.н., заведующий отделом лабораторных исследований НИИ Профилактической медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 89290426515, shirokova.i@yandex.ru.

Поступила: 26.02.2019. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Darya V. Kvashnina** – assistant of the Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine of Privolzhskiy Research Medical University. Nizhny Novgorod. +79063668149, daria_tsariova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9317-4816>.
- **Olga V. Kovalishena** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine of Privolzhskiy Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia. +7 9036083908, kovalishena@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>.
- **Oksana M. Sutyryna** – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine Privolzhskiy Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia. +79503548117, sutirinaom@mail.ru.
- **Irina V. Solov'yeva** – Dr. Sci. (Biol.), associate Professor, head of the laboratory of the human microbiome and means of its correction of Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I. N. Blokhina Scientific. +7 (831) 432-87-93, lab-lb@yandex.ru.
- **Irina V. Belova** – Cand. Sci. (Med.), the leading researcher of the laboratory of the human microbiome and means of its correction of Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I. N. Blokhina. +7 (831) 432-87-93, lab-lb@yandex.ru.
- **Anna G. Tochilina** – Cand. Sci. (Biol.), the senior researcher of the laboratory of the human microbiome and means of its correction of Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I. N. Blokhina. +7 (831) 432-87-93, lab-lb@yandex.ru.
- **Irina Yu. Shirokova** – Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory research Department of the research Institute of Preventive Medicine of Privolzhskiy Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia, +79290426515, shirokova.i@yandex.ru.

Received: 26.02.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в 2018 г. в России

Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора представил данные об инфекционных и паразитарных заболеваниях в 2018 г. в сравнении с предыдущим годом.

Отмечается существенное сокращение заболеваемости острыми вирусными гепатитами (ОГ): ОГА на 48,5%, ОГВ на 22%, ОГС на 9,2%. Число случаев впервые выявленного хронического гепатита В снизилось на 3,4%, гепатита С – на 5,6%.

Носительство возбудителя гепатита В регистрировалось на 13,5% реже, чем в 2017 г.

Сократилось, в частности, число случаев: эпидемического паротита (-2,2 раза), энтеровирусных инфекций (-39,8%), острых вялых параличей (-17,9%), клещевого энцефалита (-11,6%), ветряной оспы (-4,6%), острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и не уточненной локализации (-3,1%), клещевого боррелиоза (-3,7%), ВИЧ-инфекции (-2,5%).

Отмечается снижение числа активных форм туберкулеза (впервые выявленного) на 7,7%, в том числе органов дыхания на 7,7% и бациллярной формы на 3,6%.

В целом несколько сократилось число зарегистрированных риккетсиозов (на 1,7%), особенно лихорадки Ку (на 24,5%), а также сибирского клещевого тифа (на 9,1%). При этом в 1,6 раза выросла заболеваемость астраханской пятнистой лихорадкой и гранулоцитарным анаплазмозом человека (на 48,1%).

Увеличилось число случаев впервые выявленной малярии в 1,6 раза.

Выросла заболеваемость: корью в 3,5 раза, коклюшем в 1,9 раза, гриппом на 24,2%, внебольничными пневмониями на 22,6%, менингококковой инфекцией на 19,3% (в т.ч. генерализованной формой на 9,3%), бактериальной дизентерией (шигиллез) на 16,1%, острыми кишечными инфекциями, установленной этиологии, на 4,3%.

В 2018 г. было зарегистрировано 256 поствакцинальных осложнений, что на 24,4% меньше, чем в предыдущем году.

Источник: <http://rospotrebнадzor.ru>

Роль термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме в формировании иммунного ответа у белых мышей

В. И. Дубровина*¹, Т. П. Старовойтова¹, С. А. Витязева¹, Н. Л. Баранникова¹, Т. А. Иванова¹, Г. Б. Мухтургин¹, А. В. Громова¹, Г. Ю. Соркина², С. В. Балахонов¹

¹ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

²Иркутский базовый медицинский колледж

Резюме

Актуальность. Бруцеллез – острое инфекционно-аллергическое зоонозное заболевание, при котором основным источником инфекции для людей являются больные сельскохозяйственные животные. Иммунизация животных и людей на территории России проводится живыми вакцинами, которые обладая высокой иммуногенностью, могут вызывать клинические, гематологические и иммунные сдвиги. Поэтому работа по конструированию новых вакцинных препаратов, дающих высокую защиту и не обладающих реактогенностью, агглютиногенной и сенсибилизирующей активностью является актуальным направлением исследований. **Материалы и методы.** Исследование проводили на 72 беспородных белых мышах, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA и термоэкстрактами (ТЭ) *B. abortus* И-206 в L- и S-форме. Морфофункциональные изменения в регионарном лимфатическом узле, селезенке и тимусе экспериментальных животных исследовали на 3, 7, 14 и 21-е сутки с момента иммунизации. **Результаты.** Исследовано влияние однократных введений термоэкстрактов *B. abortus* И-206 в L- и S-форме в сравнении с инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA на морфологические показатели иммунокомпетентных органов экспериментальных животных. Установлено, что термоэкстракты обладают способностью активировать иммунологическую перестройку в структурах селезенки и лимфатических узлов, не вызывая при этом побочных эффектов, в том числе аллергических реакций. **Заключение.** Препараты, полученные из *B. abortus* в L- и S-форме, обладают способностью активировать иммунологическую перестройку в иммунокомпетентных органах, не вызывая при этом побочных эффектов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: иммунизация, *Brucella abortus*, термоэкстракт, вакцина

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Дубровина В. И., Старовойтова Т. П., Витязева С. А. и др. Роль термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме в формировании иммунного ответа у белых мышей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 62–67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-62-67>.

The Role of *Brucella abortus* I-206 Thermoextracts in L- and S-form in Shaping the Immune Response in White Mice

V. I. Dubrovina**¹, T. P. Starovoytova¹, S. A. Vityazeva¹, N. L. Barannikova¹, T. A. Ivanova¹, G. B. Mukhturgin¹, A. V. Gromova¹, G. Yu. Sorkina², S. V. Balakhonov¹

¹Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Russian Federation

²Irkutsk basic medical college, Russian Federation

Abstract

Background. Brucellosis is an acute infectious-allergic zoonotic disease in which sick farm animals are the main source of infection for humans. Immunization of animals and people on the territory of Russia is carried out by live vaccines, which, having a high immunogenicity, can cause clinical, hematological and immune changes. Therefore, the work on the design of new vaccines that provide high protection and do not possess reactogenicity, agglutinogenic and sensitizing activity is the current direction of the study.

Methodology. The study was performed on 72 outbred white mice immunized with inactivated *B. abortus* 19 BA vaccine and thermal extracts (TE) of *B. abortus* I-206 in L- and S-form. Morphofunctional changes in the regional lymph node, spleen, and thymus of experimental animals were examined on days 3, 7, 14, and 21 of the time of immunization. **Results.** The influence of single

* Для переписки: Дубровина Валентина Ивановна, д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии Иркутского НИ противочумного института. 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера 78. 89025100004, (dubrovina-valya@mail.ru). © Дубровина В.И. и др.

** For correspondence: Dubrovina Valentina Ivanovna, Dr. Sci. (Biol.), head of Pathophysiological laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, 78 Trilissera str. Irkutsk, Russia 664047. +79025100004, dubrovina-valya@mail.ru. ORCID. 0000-0001-8561-6207. ©Dubrovina V. I. et al.

introductions thermoextracts *B. abortus* I-206 in L- and S-form in comparison with inactivated vaccine *B. abortus* 19 BA. the removal or the morphohistologic indices of immune organs of experimental animals. Found that thermoextracts have the ability to activate immune adjustment within the structures of the spleen and lymph nodes, without causing side effects, including allergic reactions.

Conclusions. Preparations obtained from *B. abortus* in the L- and S-forms have the ability to activate immunological rearrangement in immunocompetent organs without causing any side effects. The results indicate the promise of further research in this direction.

Key words: immunization, *Brucella abortus*, thermoextract, vaccine.

No conflict of interest to declare.

For citation: Dubrovina V. I., Starovoytova T. P., Vityazeva S. A. et al. The Role of *Brucella abortus* I-206 Thermoextracts in L- and S-form in Shaping the Immune Response in White Mice. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 62–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-62-67>.

Введение

Бруцеллез – острое инфекционно-аллергическое зоонозное заболевание, при котором основным источником инфекции для людей являются больные сельскохозяйственные животные [1]. Регистрируемая в России заболеваемость людей бруцеллезом, в настоящее время не имеет тенденции к снижению [2]. Болезнь, как правило, принимает затяжное течение с поражением в первую очередь лимфоретикулярной системы с переходом в хроническую форму. Профилактика бруцеллеза заключается в выявлении и ликвидации носителей инфекции – больных животных, а также вакцинации декретированного контингента и животных [3, 4]. Иммунизация животных и людей на территории России проводится живыми вакцинами.

Приготовленная из вакцинного штамма *Brucella abortus* 19-BA в S-форме, вакцина имеет выраженные антигенные свойства и стимулирует продолжительный иммунитет. Однако высокая иммуногенность живых вакцин напрямую связана с их остаточной вирулентностью, в связи с этим, у многократно прививавшихся людей могут возникнуть клинические, гематологические и иммунные сдвиги, схожие с латентной и хронической формой бруцеллеза [5,6]. Кроме того, живые вакцины обладают высокой реактогенностью, агглютиногенной и сенсибилизирующей активностью [7]. Эти и другие недостатки ограничивают их широкое применение. Поэтому работа по конструированию новых вакцинных препаратов, дающих более высокую защиту и не имеющих выше перечисленных недостатков, особенно в отношении наиболее трансформированного варианта бруцелл в L-форме, ведется как у нас в стране, так и за рубежом. В настоящее время разработаны способы получения бруцелл в стабильной L-форме, а также термоэкстрактов (ТЭ) из *B. abortus* I-206 в S- и L-формах [8,9]. Ранее нами была дана оценка популяционного состава клеток крови, перитонеальной жидкости и морфологических изменений в органах и тканях экспериментальных животных при трехкратной иммунизации препаратами термоэкстрактов из *B. abortus* в S- и L-формах [2].

Цель данной работы – сравнительная оценка изменений в иммунокомпетентных органах

экспериментальных животных, однократно иммунизированных термоэкстрактами *B. abortus* I-206 в L- и S-форме и инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовали инактивированную вакцину *B. abortus* 19 BA и два экспериментальных препарата – термоэкстракты (ТЭ), полученные из *B. abortus* I-206 в L- и S-форме [10].

Исследование проводили на 72 беспородных белых мышах обоих полов массой 18–20 г, стандартных по условиям содержания. Животные были разделены на три опытные (по 20 особей) и контрольную (12 особей) группы. Белых мышей опытных групп иммунизировали однократно подкожно в область правого бедра. Первой опытной группе вводили инактивированную вакцину *B. abortus* 19 BA в дозе 2 x 10⁶ м.к., второй – ТЭ, полученный из *B. abortus* I-206 в L-форме, третьей – ТЭ, полученный из *B. abortus* I-206 в S-форме. ТЭ вводили в дозе 20 мкг (в пересчете на белок) в объеме 0,5 мл, контрольной группе животных – в том же объеме изотонический раствор хлорида натрия pH-7,2. Наблюдение за животными вели в течение 21 суток. Мышей выводили из эксперимента под наркозом на 3, 7, 14 и 21-е сутки с момента иммунизации. Работа с животными осуществлялась в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, а также с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Минздрава от 01.04.2016 № 199н.

Для исследования проводили забор иммунокомпетентных органов (регионарный лимфатический узел, селезенку, тимус). Животных и исследуемые органы взвешивали, определяли процентное отношение массы животного к массе органа. Материал для гистологического исследования фиксировали в 10% водном растворе формалина pH 7,0–7,2, обезжизивали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в целлоидин. Полутонкие целлоидиновые срезы (5 мкм) окрашивали общепринятыми

Original Articles

методами – гематоксилином и эозином, для выявления антителообразующих клеток применяли окраску по Браше [11].

Автоматический анализ изображения производили с использованием светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Levenhuk». С помощью компьютерных программ «Motic Images Plus» (версия 2) и «Axio Vision Rel 4,8» в лимфатических узлах и тимусе оценивали объемные доли коркового и мозгового вещества, в селезенке – красной и белой пульпы (при увеличении окуляра – 10, объектива – 10). Подсчет процента плазматических клеток в лимфатических узлах и селезенке проводили в пяти полях зрения при увеличении $\times 1000$.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы «Статистика», версия 6 (г. Новосибирск). Достоверными считались результаты, если вероятность ошибки была меньше 0,05 ($p < 0,05$) по отношению к контролю.

Результаты и обсуждение

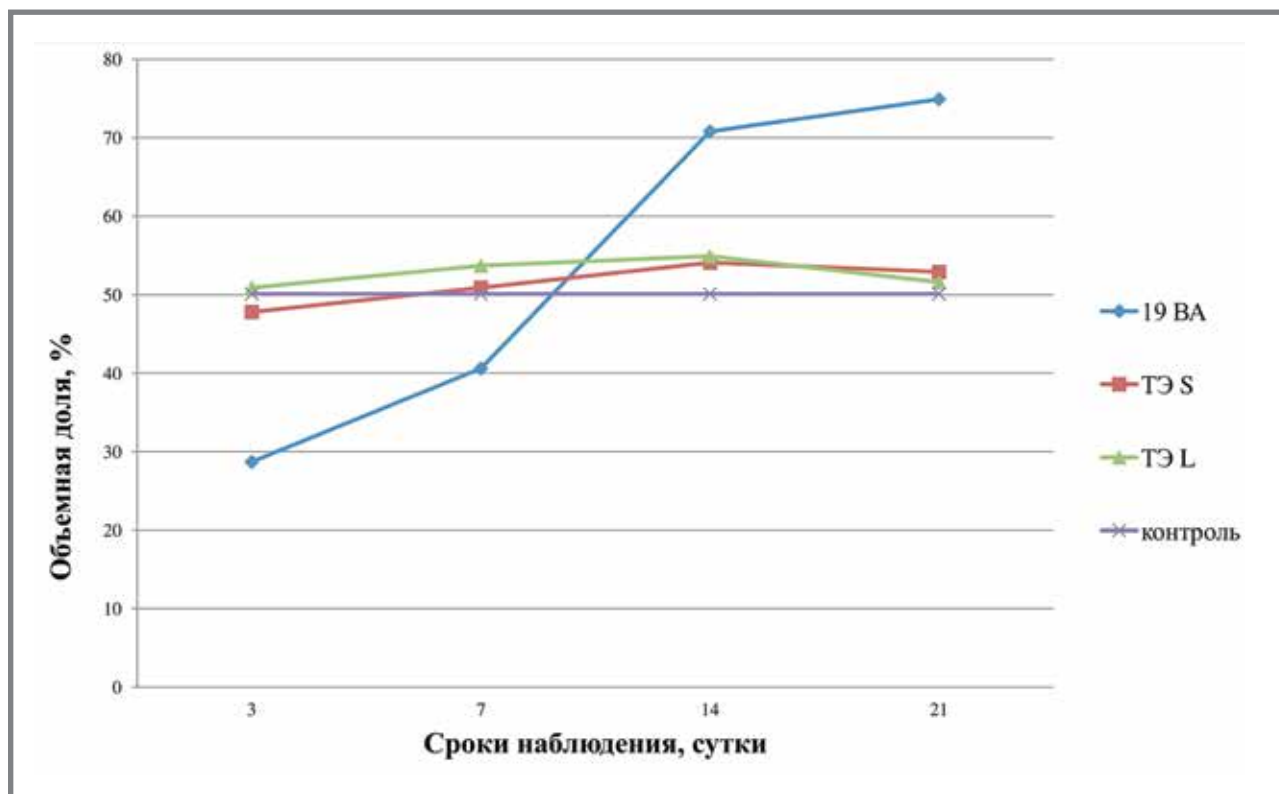
При исследовании на 3 сутки после иммунизации белых мышей изменения в паренхиматозных

органах и месте введения отсутствовали. На 7–14 сутки у животных, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, отмечалось увеличение размеров печени с незначительным изменением ее цвета, орган имел зернистый вид с тонкими краями. Так же имело место увеличение регионарных лимфатических узлов и селезенки, при этом масса селезенки составила на 7 сутки – 0,98% от массы животного, что в 1,6 раза больше, чем в контроле (0,61%). На 14 сутки данный показатель достиг 1,40%, превышая значения в контрольной группе в 2,3 раза. У белых мышей второй и третьей опытных групп имело место увеличение только селезенки. Процентное соотношение массы органа к массе белой мыши на 7 и 14 сутки исследования у животных, иммунизированных ТЭ в S-форме в 1,5 раза, а ТЭ в L-форме – в 1,4 раз больше, чем в контроле. На 21 сутки при вскрытии белых мышей, иммунизированных экспериментальными препаратами, видимые изменения отсутствовали, масса селезенки соответствовала массе органа в контрольной группе животных.

На протяжении всего опыта тимус у животных всех опытных групп оставался обычного вида

Рисунок 1. Изменения объемной доли коркового вещества в тимусе белых мышей, иммунизированных ТЭ *B. abortus* И-206 в L- и S-форме

Figure 1 Changes in the volume fraction of cortical substance in the thymus of white mice immunized with TE *B. abortus* I-206 in L- and S-form



Примечание: 19 BA – инактивированная вакцина *B. abortus* 19 BA; ТЭ L – термоэкстракт *B. abortus* И-206 в L-форме; ТЭ S – термоэкстракт *B. abortus* И-206 в S-форме

Note: 19 BA – inactivated vaccine *B. abortus* 19 BA; TE L – thermal extract of *B. abortus* I-206 in the L-form; TE S – thermal extract of *B. abortus* I-206 in the S-form

и консистенции. Процентное отношение массы тимуса к массе тела животных, привитых инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, в первые сроки исследования (3 сутки) составил 0,16%, что ниже значений в контрольной группе в 1,6 раза. Акцидентальную инволюцию органа можно объяснить стрессовой реакцией организма на вводимый препарат. В более поздние сроки наблюдения процентное отношение массы тимуса к массе тела заметно увеличилась, достигая максимальных значений к 14 суткам исследования (0,47%), превосходя значения в контроле в 1,7 раза. У белых мышей, иммунизированных экспериментальными препаратами, данный показатель соответствовал значению в контроле (0,27% от массы тела) на протяжении всего эксперимента.

Морфометрическим методом дана оценка структурных компонентов тимуса (рис. 1).

Установлено, что на 3 сутки исследования объем коркового вещества органа у животных, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, был ниже по сравнению с контролем в 1,7 раза за счет усиленной миграции лимфоцитов в кровь и замедления процесса пролиферации и их притока. Начиная с 7 суток, отмечается увеличение объема коркового вещества за счет усиленного притока клеток из костного мозга, граница между корковым и мозговым веществом более выраженная, чем в предыдущий срок исследования. К 21 суткам процент коркового вещества составил $74,9 \pm 0,5\%$, что превышает контрольные значения в 1,5 раза. При введении ТЭ в S-форме только на

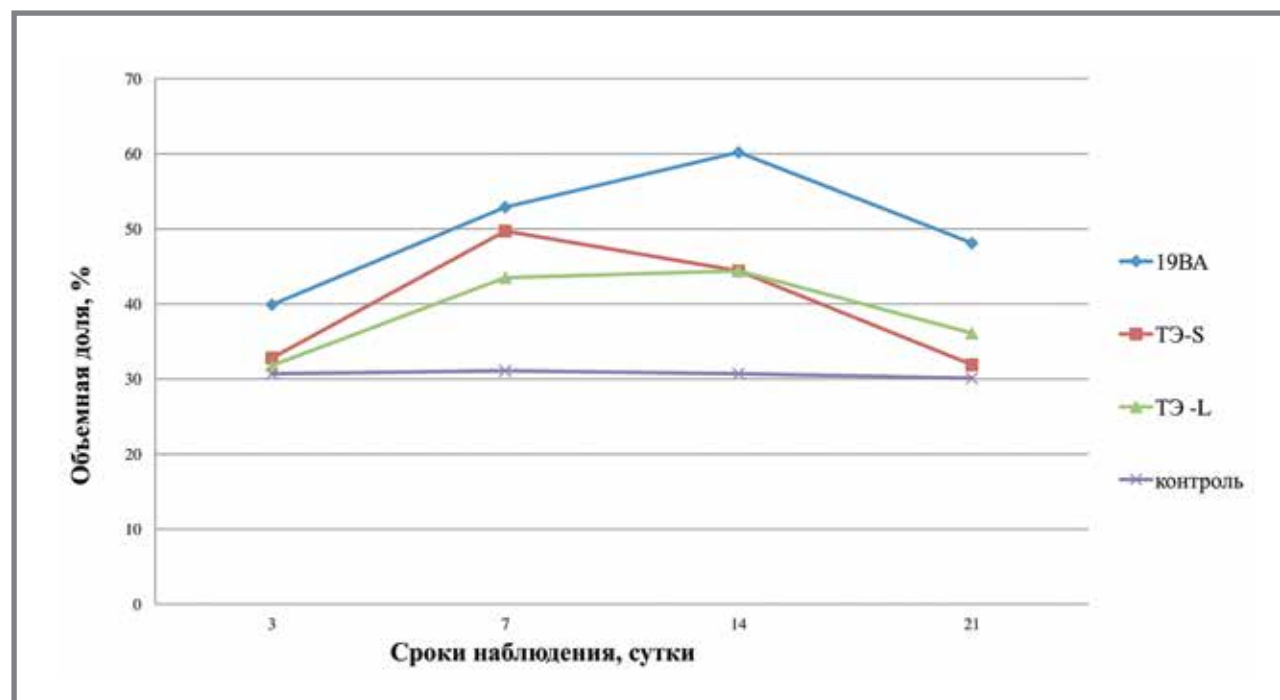
первых сроках (3 сутки) эксперимента имеет место снижение объема коркового вещества. Начиная с 7 суток исследования, соотношение коркового и мозгового вещества тимуса опытных животных соответствовало таковым показателям в контрольной группе. При инокуляции белым мышам ТЭ, полученного из *B. abortus* в L-форме, во все сроки исследования соотношения структурных компонентов тимуса не отличалось от значений в контроле. Инволюция тимуса при иммунизации имеет временный характер, наиболее выраженное стресс-воздействие оказывает введение инактивированной вакцины *B. abortus* 19 BA на организм животных. Анализируя полученные в ходе эксперимента данные, можно отметить, что при введении инактивированной вакцины *B. abortus* 19 BA и ТЭ в S-форме изменения в тимусе носят двухфазный характер.

Наиболее выраженные изменения в иммунокомпетентных органах отмечается у мышей, получивших инактивированную вакцину *B. abortus* 19 BA, что связано с ее иммуногенным свойством.

У животных, привитых бруцеллезной вакциной, в селезенке с первых дней исследования преобладает гиперплазия фолликулов и инфильтрация пульпы эпителиоидными, плазматическими и бластными клетками, в более поздние сроки (14–21 сутки), у некоторых животных имеет место клеточная пролиферация с образованием узелков. На 3–7 сутки в лимфатических узлах и селезенке опытных животных первой группы отмечается эозинофилия, расширение мелких кровеносных

Рисунок 2. Изменения объёмной доли белой пульпы в селезенке белых мышей, иммунизированных препаратами термоэкстрактов и *B. abortus* 19 BA

Figure 2. Changes in the volume fraction of white pulp in the spleen of white mice immunized with thermoextracts and *B. abortus* 19 BA



сосудов и отечность периваскулярной соединительной ткани трабекул, что свидетельствует об аллергической реакции организма на введенный препарат. Отмечено, что с 7 суток исследования доля белой пульпы в селезенке мышей заметно возрастает и достигает максимального значения к 14 суткам, превышая показатели в контроле в 1,9 раза. К 21 суткам имеет место незначительное уменьшение объема белой пульпы, но остающегося в 1,7 раза выше чем в контроле.

В регионарных лимфатических узлах островоспалительные явления отсутствуют, изменения, выявленные на 7–14 сутки, характеризуются гиперплазией с отчетливо выраженной плазмноклеточной инфильтрацией и очаговой клеточной пролиферацией с отсутствием альтеративных и экссудативных явлений.

У животных, иммунизированных экспериментальными препаратами, морфологические изменения, указывающие на проявление аллергической реакции, отсутствуют. Максимальное преобладание белой пульпы над красной у белых мышей, привитых ТЭ в S-форме, выявлено на 7 сутки исследования, которое превышало показатели в контроле в 1,6 раза, а к 14 суткам – заметно снижалось, достигая значений в контроле к 21 суткам. При инокуляции ТЭ в L-форме этот показатель был ниже в течение всего срока наблюдения (рис. 2).

При просмотре гистологических срезов лимфатических узлов и селезенки, уже на ранних сроках исследования (3–7 сутки) резко возрастает, по сравнению с контролем, число плазмобластов и плазматических клеток у животных, привитых инактивированной вакциной *B. abortus* 19 ВА. Максимальное количество этих клеток приходится на 7–14 сутки исследования, в регионарном лимфатическом узле – $26,2 \pm 1,1\%$ и $25,8 \pm 0,8\%$ (рис. 3, А), в селезенке – $22,7 \pm 1,4\%$ и $21,9 \pm 1,6\%$ соответственно, с последующим снижением. Тем

не менее, количество антителообразующих клеток к 21 суткам существенно превышает показатели в контроле.

У животных второй опытной группы интенсивность пролиферации антителообразующих клеток заметно снижена, максимальное количество их приходится на 7 сутки и составляет в регионарном лимфатическом узле – $7,8 \pm 0,6\%$ (рис. 3, Б), в селезенке – $5,7 \pm 0,5\%$, данные значения сохраняются до 21 суток.

У животных третьей группы плазматическая реакция более выражена на 7 сутки исследования и составляет в регионарном лимфатическом узле – $19,12 \pm 0,8\%$ (рис. 3, В), в селезенке – $16,3 \pm 0,3\%$, а к 14 суткам резко снижается в регионарном лимфатическом узле – $7,9 \pm 0,6\%$, в селезенке – $5,9 \pm 0,5\%$, продолжая снижаться к 21 суткам.

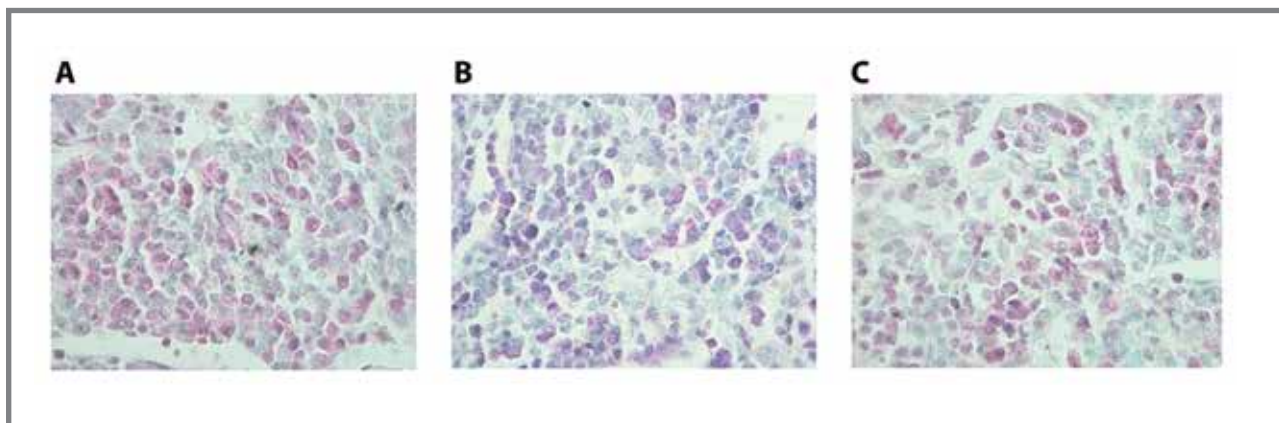
В ходе проведенных исследований установлено, что морфологические проявления аллергических реакций у белых мышей при введении экспериментальных препаратов, полученных из *B. abortus* И-206 в L- и S-форме отсутствуют. Сравнительный анализ продолжительности и интенсивности плазматической реакции у животных, иммунизированных экспериментальными препаратами, показал, что при введении ТЭ в S-форме пролиферация антителообразующих клеток более выражена, чем у животных привитых ТЭ в L-форме. Тем не менее, препарат в L-форме оказывает пролонгирующее действие на плазматическую реакцию организма белых мышей.

Заключение

Препараты, полученные из *B. abortus* в L- и S-форме, обладают способностью активировать иммунологическую перестройку в иммунокомпетентных органах, не вызывая при этом побочных эффектов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

Рисунок 3. Плазматические клетки в лимфатическом узле иммунизированных белых мышей, 7 суток. Окраска по Браше. Ок. 10, об. 100.

Figure 3. Plasma cells in the lymph node of immunized white mice, 7 days. Brush painting. Ok. 10, about. 100



Примечание: А – *B. abortus* 19 ВА; В – ТЭ в L-форме; С – ТЭ в S-форме
Note: А – *B. abortus* 19 ВА; В – TE in L-form; С – TE in S-form

Литература

1. Corbel M.J. *Brucellosis in humans and animals*. World Health Organization; 2006. 89 p.
2. Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Дубровина В.И. и др. Оценка морфологических изменений в органах белых мышей под действием экспериментальных препаратов *Brucella abortus* // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 4. С. 69–72.
3. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. В 2 т. Т. I. Москва: ВУНМЦ; 1999. 452 с.
4. Dorneles E.V., Teixeira-Carvalho A., Araujo V.S., et al. Immune response triggered by *Brucella abortus* following infection or vaccination // *Vaccine*. 2015. Vol. 33, N 31. P. 3659–3666.
5. Альбертия М.П., Искандаров М.И., Федоров А.И. Вакцины против бруцеллеза: прошлое, настоящее и будущее // *Российский ветеринарный журнал*. 2006. № 4. С. 8–11.
6. Nahot Mambres D., Machelat A., Vanderwinden J.N., et al. In situ characterisation of splenic *Brucella melitensis* reservoir cells during the the chronic phase of infection in susceptible mice // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, N 9. P. E0137835.
7. Желудков М.М., Цирельсон Л.Е., Кулаков Ю.К. и др. Эпидемиологические проявления бруцеллеза в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009. № 6. С. 23–28.
8. Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Балахонов С.В. и др. Актуальные вопросы эпидемиологии и лабораторной диагностики бруцеллеза, обусловленного L-формой возбудителя. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 2. С. 23–29.
9. Будыгин Д.В., Гордиенко Л.Н., Шестаков В.А., Братцев А.Ю. Степень выраженности реакции организма лабораторных животных в зависимости от введенной дозы L-культуры бруцелл // *Материалы всероссийской научной конференции по проблемам хронических инфекций (бруцеллез, туберкулез): Сб. науч. тр. Омск; 2001. С. 86–89.*
10. Михайлов М.Л. и др. Способ получения антигенного препарата из бруцелл в L-форме Патент РФ № 2416429 С 2 № 2009120812/15; 2009.
11. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Ленинград: Медицина; 1969. 423 с.

References

1. Corbel M.J. *Brucellosis in humans and animals*. World Health Organization. 2006: 89 p.
2. Starovoitova TP, Vityazeva SA, Dubrovina VI. Estimation of Morphological Alterations in White Mice Organs under the Influence of Experimental *Brucella Abortus* Preparations. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2014;4(77):69–72. (In Russ.)
3. Yaschuk ND, Vengerov YuYa. Lectures on infectious diseases [Lekcii po infekcionnym boleznyam]. *Vserossiyskiy uchebno-nauchno-metodicheskiy centr*; 1999. 452 p. (In Russ.)
4. Dorneles EV, Teixeira-Carvalho A, Araujo VS, et al. Immune response triggered by *Brucella abortus* following infection or vaccination. *Vaccine*. 2015;33(31):3659–3666.
5. Albertian MP, Fedorov AI, Iskandarov MI. *Brucellosis vaccines: past, present and future*. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal*. 2006;4:8–11. (In Russ.)
6. Nahot Mambres D, Machelat A, Vanderwinden JN, et al. In situ characterisation of splenic *Brucella melitensis* reservoir cells during the the chronic phase of infection in susceptible mice. *PLoS ONE*. 2015;10(9):E0137835.
7. Zheludkov MM, Tsirelson LE, Kulakov YuK, et al. Epidemiological manifestations of brucellosis in Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2009;6(49):23–28. (In Russ.)
8. Mihailov LM, Kalinovskii AI, Balahonov CV et al. Actual Issues of Epidemiology and Laboratory Diagnosis of Brucellosis Caused by L-forms of the Parasite. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2010;2(51):23–29. (In Russ.)
9. Buldygin DV, Gordiyenko LN, Shestakov VA, Brattsev AY. Degree of manifestation of reaction in the organism of laboratory animals depending on the entered dose of *Brucella L-culture*. *Proceedings of the Scientific Conference on chronic infections (brucellosis, tuberculosis): Sb. nauch. tr. Omsk; 2001. P. 86–89. (In Russ.)*
10. Mikhailov LM, et al. A way of antigen preparation production from *Brucella* in L-form. *Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor. The patent RF N 2416429 RF, C 2. N 2009120812/15; 2009. (In Russ.)*
11. Merkulov GA. *Pathohistological techniques course. Kurs patogistologicheskoy tekhniki. Medicina; 1969. 423 p. (In Russ.)*

Об авторах

- **Валентина Ивановна Дубровина** – д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера 78. 89025100004, (dubrovina-valya@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>.
- **Татьяна Пантелеевна Старовойтова** – научный сотрудник лаборатории патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0002-0952-8755.
- **Светлана Александровна Витязева** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-0959-4987.
- **Наталья Леонидовна Баранникова** – к. б. н., врач-бактериолог отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-5471-2164.
- **Татьяна Александровна Иванова** – заведующая лабораторией экспериментальных животных Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0001-6017-9610.
- **Геннадий Борисович Мухтургин** – врач-бактериолог лаборатории экспериментальных животных Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-0340-8584.
- **Анастасия Владимировна Громова** – к. в. н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-4664-3178.
- **Галина Ю. Соркина** – преподаватель высшей категории Иркутского базового медицинского колледжа. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-2269-2194.
- **Сергей Владимирович Балахонов** – д. м. н. профессор, директор Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-4201-5828.

Поступила: 24.01.2019. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Valentina I. Dubrovina** – Dr. Sci. (Biol.), head of Pathophysiological laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, вместо точки запятая 78 Trilissera str. Irkutsk, Russia 664047. +79025100004, dubrovina-valya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>.
- **Tat'yana P. Starovoitova** – research officer of Pathophysiological laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-0952-8755.
- **Svetlana A. Vityazeva** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of department of Plague microbiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0003-0959-4987.
- **Natalia L. Barannikova** – Cand. Sci. (Biol.), doctor-bacteriologist of department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-5471-2164.
- **Tatyana A. Ivanova** – head of the laboratory Experimental animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7 (3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0001-6017-9610.
- **Gennadiy B. Mukhturgin** – junior researcher of laboratory of Experimental animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-0340-8584.
- **Anastasia V. Gromova** – Cand. Sci. (Vet.), research officer of Pathophysiological laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7 (3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-4664-3178.
- **Galina Yu. Sorkina** – teacher of the highest category, Irkutsk basic medical college. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0003-2269-2194.
- **Sergey V. Balakhonov** – Dr. Sci. (Med.), professor, director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-4201-5828.

Received: 24.01.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Противодифтерийный антитоксический иммунитет у населения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области

Е. В. Ковалев¹, Г. Г. Харсеева^{**2}, С. А. Ненадская³, А. М. Рябова³, Э. Л. Алутина², И. С. Воротникова¹, Г. А. Мирошниченко¹, М. М. Швагер³, М. Я. Занина³

¹ Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону

² ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», г. Ростов-на-Дону

Резюме

Целью исследования явилась оценка уровня привитости и состояния напряженности противодифтерийного антитоксического иммунитета у населения. **Материалы и методы.** Проведено определение уровня привитости и состояния напряженности противодифтерийного антитоксического иммунитета в 2013–2017 гг. у населения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области (дети 3–4 лет (1075 чел.), подростки 16–17 лет (1107 чел.), взрослые 18 лет и старше (1818 чел.)). **Обсуждение.** Охват прививками детского населения составил 98,5–99,2%, подростков – 98,8–99,8%, взрослых – 98,0–98,7%. При оценке уровня напряженности противодифтерийного антитоксического иммунитета установлено, что число серопозитивных к дифтерии среди детей составило $96,1 \pm 0,6\%$ обследованных, подростков – $98,0 \pm 0,4\%$ обследованных, взрослых – $91,5 \pm 0,6\%$ обследованных. Наиболее высокие показатели уровня антитоксического иммунитета к дифтерии, оцениваемые по количеству как серопозитивных, так и лиц с высокими титрами антитоксинов ($82,3 \pm 1,1\%$ обследованных) обнаружены среди подростков. Результаты серологического мониторинга противодифтерийного антитоксического иммунитета в целом подтвердили данные о почти полном охвате прививками населения и свидетельствовали о высоком уровне его напряженности. **Вывод.** Проведение вакцинации и своевременность охвата прививками против дифтерии обеспечили благополучную эпидситуацию по дифтерии в регионе.

Ключевые слова: дифтерия, вакцинация, антитоксический иммунитет

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ковалев Е. В., Харсеева Г. Г., Ненадская С. А. и др. Противодифтерийный антитоксический иммунитет у населения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 68–73. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-68-73>.

Anti-Diphtheria Antitoxic Immunity in the Population of Rostov-on-Don and the Rostov Region

E. V. Kovalev¹, G. G. Kharseeva^{**2}, S. A. Nenadskaya³, A. M. Ryabova³, E. L. Alutina², I. S. Vorotnykova¹, G. A. Myroshnichenko¹, M. M. Shvager³, M. Ya. Zanina³

¹ Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Russian Federation

³ Center of hygiene and epidemiology in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

The aim of the study was to assess the level of vaccination and the state of tension of diphtheria antitoxic immunity in the population. **Materials and methods.** The level of inoculation and the state of tension of anti-diphtheria antitoxic immunity were determined for the period 2013–2017 among the population of Rostov-on-Don and the Rostov region (children 3–4 years old (1075 people), teenagers 16–17 years old (1107 people), adults 18 and older (1818 people)). **Discussion.** The vaccination coverage of the child population was 98.5–99.2%, adolescents – 98.8–99.8%, adults – 98.0–98.7%. When assessing the level of anti-diphtheria antitoxic immunity, it was established that the number of seropositive to diphtheria among children was $96.1 \pm 0.6\%$ of the examined, adolescents – $98.0 \pm 0.4\%$ of the examined, adults – $91.5 \pm 0.6\%$ of the examined. The highest indices of the level of antitoxic immunity to diphtheria, assessed by the number of both seropositive and persons with high antitoxin titers ($82.3 \pm 1.1\%$ of the examined) were

* Для переписки: Харсеева Галина Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. 8-863-250-41-90, galinagh@bk.ru. ©Харсеева Г. Г. и др.

** For correspondence: Kharseeva Galina G., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Microbiology and Virology 2 of Rostov State Medical University, Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, Russia, 2934402. +7 863-250-41-90, galinagh@bk.ru. ©Kharseeva G. G. et al.

found among adolescents. The results of the serological monitoring of anti-diphtheria antitoxic immunity as a whole confirmed the data on the almost complete vaccination coverage of the population and indicated a high level of its tension. **Conclusion.** Vaccination and timely vaccination against diphtheria ensured a successful diphtheria situation in the region.

Key words: diphtheria, vaccination, antitoxic immunity

No conflict of interest to declare.

For citation: Kovalev E. V., Kharseeva G. G., Nenadskay S. A. et al. Anti-Diphtheria Antitoxic Immunity in the Population of Rostov-on-Don and the Rostov Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 68–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-68-73>.

Введение

В настоящее время заболеваемость дифтерией в России стабилизировалась на уровне единичных случаев с отсутствием летальных исходов, однако циркуляция штаммов возбудителя в популяции сохраняется за счет бактерионосительства [1, 2]. Единственным способом контроля этой инфекции является иммунопрофилактика, проводимая с использованием средств массовой вакцинации на основе дифтерийного анатоксина. Эпидемиологический надзор и специфическая профилактика дифтерии планомерно проводятся в России [3,4], но в ряде граничащих с нашей страной государств (Украина, Узбекистан, Таджикистан, Грузия и др.) оставляет желать лучшего [5,6]. Высокий уровень миграции населения увеличивает риск возникновения завозных случаев этого заболевания [6], особенно на территории приграничных регионов, каким и является Ростовская область.

В Ростовской области во второй половине XX века зарегистрировано два эпидемических подъема дифтерии: первый – в 1947–1960 гг. и второй – в 1990–1998 гг. [2]. Если первый подъем заболеваемости дифтерией был связан с трудностями послевоенного времени, то второй – с частыми отказами от прививок вследствие развернутой в средствах массовой информации антипрививочной кампании. Снижение охвата прививками населения в конце 1980-х – начале 1990-х годов привело к резкому повышению уровня заболеваемости дифтерией, достигшему пика в 1994 г. (41,3 на 100 тыс. населения) и превысившему таковой в допрививочный период в 1956 г. (29,0 на 100 тыс. населения). Случаи заболевания дифтерией наиболее часто регистрировали среди детского населения, однако важной чертой эпидемического процесса явилось вовлечение в него и взрослого населения [2,7,8]. Стабилизировать эпидситуацию удалось лишь при осуществлении мероприятий, направленных, в первую очередь, на проведение массовой вакцинации детей и взрослых. Это позволило снизить заболеваемость дифтерией до спорадического уровня.

Несмотря на благополучную эпидситуацию по дифтерии в настоящее время как в России в целом, так и на территории Ростовской области, особую важность имеет тщательный контроль привитости населения, особенно детского,

и напряженности противодифтерийного анитоксического иммунитета среди различных возрастных контингентов.

Цель исследования – оценить уровень привитости и состояние напряженности противодифтерийного анитоксического иммунитета у населения Ростова-на-Дону и Ростовской области в 2013–2017 гг.

Материалы и методы

С 2013 г. по 2017 г. определяли уровень противодифтерийного анитоксического иммунитета у населения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области (г. Волгодонск, г. Новошахтинск, г. Шахты, а также Азовский, Орловский и Цимлянский районы). Контингент обследованных: дети 3–4 лет (1075 чел.), подростки – 16–17 лет (1107 чел.) и взрослые 18 лет и старше (1818 чел.). Уровень противодифтерийных анитоксических антител определяли с помощью реакции пассивной геммагглютинации (РПГА) с эритроцитарным дифтерийным диагностикумом (ОАО «Биомед» им. И. И. Мечникова, г. Москва). Титр антител к дифтерийному анатоксину (ДА) 1:20 принимали как защитный [9]. Напряженность противодифтерийного иммунитета оценивали следующим образом: уровень антител 1:20 – 1:40 считали низким, 1:80 – 1:160 – средним, 1:320 и более – высоким. Помимо этого, определяли величину среднего геометрического титров анитоксинов (СГТ).

Обработку результатов проводили с использованием статистических пакетов Microsoft Excel 2007 и Statistica 6 для Windows XP с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность полученных данных оценивали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С 2007 г. и по настоящее время на территории г. Ростова-на-Дону и Ростовской области как случаи заболевания дифтерией, так и бактерионосительство не зарегистрированы. Это явилось результатом планомерной работы органов практического здравоохранения по проведению вакцинопрофилактики дифтерии. Так, охват прививками (табл. 1) детского населения с 2013 г. по 2017 г. составил

Таблица 1. Показатели привитости и своевременности охвата прививками против дифтерии населения Ростовской области (2013–2017 гг.)

Table 1. Vaccination rates and timeliness of vaccination coverage against diphtheria Rostov region (2013–2017)

Контингент обследованных Contingent surveyed	2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.	
	состоит на учете, чел. it is registered, person	охвачено, % covered, %	состоит на учете, чел. it is registered, person	охвачено, % covered, %	состоит на учете, чел. it is registered, person	охвачено, % covered, %	состоит на учете, чел. it is registered, person	охвачено, % covered, %	состоит на учете, чел. it is registered, person	охвачено, % covered, %
Дети (6 месяцев – 14 лет) Children (6 months – 14 years old)	605 571	99,2	620374	99,2	628 757	99,2	631 010	98,5	649 584	99,0
Подростки (15–17 лет 11 месяцев 29 дней) Teenagers (15–17 years 11 months 29 days)	119 369	99,7	108 737	99,8	105 881	99,8	102 955	98,8	110 712	99,7
Взрослые (18 лет и старше) Adults (18 years and older)	3453 244	98,6	3425 418	98,7	3413 004	98,7	3351 606	97,9	3437 141	98,0
Своевременность прививок Timely vaccinations										
V3 в 12 месяцев V3 in 12 months	45064	97,7	45 745	97,2	46 507	97,7	46 106	97,2	45 802	96,9
RV1 в 24 месяцев RV1 in 24 months	45030	97,0	46 693	97,2	46 663	97,1	47 031	96,5	47 334	96,9

98,5–99,2%, подростков – 98,8–9,8%, взрослых – 98,0–98,7%. Показатели своевременности охвата прививками детского населения декретированных возрастов также были высокими: за указанный период: V3 вовремя получили 96,9–97,7%, RV1 – 96,5–97,2% детей.

Результаты определения противодифтерийного антитоксического иммунитета у детей 3–4 лет (табл. 2) показали высокий уровень его напряженности: количество серопозитивных за указанный период составило $90,0 \pm 3,0$ – $97,3 \pm 0,9\%$ обследованных. Наибольшее количество детей, защищенных против дифтерии ($96,3 \pm 1,1$ – $97,3 \pm 0,9\%$ обследованных), зарегистрировано с 2013 г. по 2016 г., тогда как в 2017 г. число серопозитивных было ниже ($p < 0,05$) и составило $90,0 \pm 3,0\%$ обследованных. При этом количество детей с высокими титрами антитоксинов (1:320 и выше) постепенно увеличивалось от $55,3 \pm 2,9\%$ (2013 г.) обследованных до $86,0 \pm 3,5\%$ (2017 г.), а с низкими (1:20–1:40) – уменьшалось с $8,4 \pm 1,7\%$ (2013 г.) до $3,0 \pm 1,7\%$ обследованных (2017 г.). В регионе за пятилетие в целом среди 1075 детей различных городов и районов Ростовской области $96,1 \pm 0,6\%$ обследованных были серопозитивны

к дифтерии. О высоком уровне напряженности антитоксического иммунитета свидетельствовало значительное количество детей с высокими и средними величинами титров антитоксинов ($67,2 \pm 1,4\%$ и $21,2 \pm 1,2\%$ обследованных соответственно).

У подростков 16–17 лет уровень напряженности противодифтерийного антитоксического иммунитета имел более высокие показатели, чем у детей (табл. 3). Так, количество серопозитивных среди подростков находилось в пределах от $95,0 \pm 1,3\%$ до 100%, лиц с высокими титрами антитоксинов – от $65,0 \pm 2,8$ до $96,0 \pm 1,9\%$ обследованных. Наименьшее число лиц, защищенных от дифтерии ($95,0 \pm 1,3\%$ обследованных), выявили в 2015 г. по сравнению с другими годами указанного периода. Тогда же у них обнаружили и самые низкие за указанный период показатели уровня напряженности противодифтерийного иммунитета: среди обследованных число лиц с низкими титрами антител было наибольшим ($8,3 \pm 1,6\%$), а с высокими – наименьшим ($65,0 \pm 2,8\%$). Следует отметить, что наилучшие результаты оценки противодифтерийного антитоксического иммунитета, оцениваемые по количеству как серопозитивных (100% обследованных), так и лиц с высокими титрами

Таблица 2. Напряженность противодифтерийного анитоксического иммунитета у детей (возраст 3–4 года)
Table 2. Intensity of anti-diphtheria antitoxic immunity in children (age 3–4 years)

Годы Year	Всего (чел.) Total (person)	Кол-во серопозитивных, чел. (% ± m) Number of seropositive, person (% ± m)	Кол-во лиц с уровнем антител, чел. (% ± m) Number of persons with antibody levels, person (% ± m)		
			1:20–1:40	1:80–1:160	1:320 и выше 1:320 and above
2013	275	266 96,7 ± 1,1	23 8,4 ± 1,7	91 33,1 ± 2,8	152 55,3 ± 2,9
2014	100	97 97,0 ± 1,7	7 7,0 ± 2,6	31 31,0 ± 4,6	59 59,0 ± 4,9
2015	300	289 96,3 ± 1,1	34 11,3 ± 1,8	54 18,0 ± 2,2	201 67,0 ± 2,7
2016	300	292 97,3 ± 0,9	17 5,7 ± 1,3	51 17,0 ± 2,2	224 74,6 ± 2,5
2017	100	90 90,0 ± 3,0	3 3,0 ± 1,7	1 1,0 ± 0,9	86 86,0 ± 3,5
Всего Total	1075	1034 96,1 ± 0,6	84 7,8 ± 0,8	228 21,2 ± 1,2	722 67,2 ± 1,4

антитоксина (96,0 ± 1,9%) были в 2017 г. В целом у подростков (1107 чел.) с 2013 г. по 2017 г. зарегистрированы высокие показатели напряженности анитоксического иммунитета, оцениваемые по числу защищенных от дифтерии (98,0 ± 0,4%) и уровню его напряженности (число лиц с высокими и средними титрами анитоксических антител составило 82,3 ± 1,1% и 10,6 ± 0,9% соответственно).

При обследовании взрослых (табл. 4) установлено, что количество защищенных против дифтерии среди них несколько ниже, чем среди детей и подростков (88,8 ± 1,1% – 96,0 ± 1,9% обследованных). При этом у взрослых наименьшее количество серопозитивных к дифтерии (88,8 ± 1,1% обследованных) зарегистрировано, как и у детей

в 2017 г. Однако в этом же году число лиц с высоким уровнем анитоксинов (1:320 и выше) было значительным и составило 71,3 ± 1,6% обследованных. В то же время в 2013 г. и 2014 г., когда регистрировали максимальное количество защищенных против дифтерии (95,9 ± 1,1% и 96,0 ± 1,9% соответственно), число лиц с высоким уровнем анитоксина в крови было минимальным (42,5 ± 2,8% и 41,0 ± 4,9% соответственно). При серомониторинге взрослых (1818 чел.) в регионе количество серопозитивных к дифтерии за указанный период составило 91,5 ± 0,6%, что было ниже (p < 0,05), чем аналогичный показатель у детей и подростков (96,1 ± 0,6% и 98,0 ± 0,4% соответственно). Аналогичные данные получены и при определении количества лиц с высокими

Таблица 3. Напряженность противодифтерийного анитоксического иммунитета у подростков (возраст 16–17 лет)
Table 3. Intensity of anti-diphtheria antitoxic immunity in adolescents (age 16–17 years)

Годы Year	Всего (чел.) Total (person)	Кол-во серопозитивных, чел. (% ± m) Number of seropositive, person (% ± m)	Кол-во лиц с уровнем антител, чел. (% ± m) Number of persons with antibody levels, person (% ± m)		
			1:20–1:40	1:80–1:160	1:320 и выше 1:320 and above
2013	307	304 99,0 ± 0,6	19 6,2 ± 1,4	26 8,5 ± 1,6	259 88,4 ± 1,8
2014	100	99 99,0 ± 0,9	6 6,0 ± 2,4	7 7,0 ± 2,6	86 86,0 ± 3,5
2015	300	285 95,0 ± 1,3	25 8,3 ± 1,6	65 21,7 ± 2,4	195 65,0 ± 2,8
2016	300	297 99,0 ± 0,6	7 2,3 ± 0,9	15 5,0 ± 1,2	275 91,7 ± 1,6
2017	100	100 100,0	–	4 4,0 ± 1,9	96 96,0 ± 1,9
Всего Total	1107	1085 98,0 ± 0,4	57 5,1 ± 0,74	117 10,6 ± 0,9	911 82,3 ± 1,1

Таблица 4. Напряженность противодифтерийного анитоксического иммунитета у взрослых (возраст 18 лет и старше)

Table 4. Intensity of anti-diphtheria antitoxic immunity in adults (age 18 and older)

Годы Year	Всего (чел.) Total (person)	Кол-во серопозитивных, чел. (% ± m) Number of seropositive, person (% ± m)	Кол-во лиц с уровнем антител, чел. (% ± m) Number of persons with antibody levels, person (% ± m)		
			1:20–1:40	1:80–1:160	1:320 и выше 1:320 and above
2013	318	305 95,9 ± 1,1	116 36,5 ± 2,7	54 17,0 ± 2,1	135 42,5 ± 2,8
2014	100	96 96,0 ± 1,9	31 31,0 ± 4,6	24 24,0 ± 4,3	41 41,0 ± 4,9
2015	300	275 91,7 ± 1,6	18 6,0 ± 1,4	44 14,7 ± 2,0	213 71,0 ± 2,6
2016	300	277 92,3 ± 1,5	22 7,2 ± 1,5	46 15,3 ± 2,1	209 69,7 ± 2,7
2017	800	710 88,8 ± 1,1	49 6,1 ± 0,8	91 11,4 ± 1,1	570 71,3 ± 1,6
Всего Total	1818	1663 91,5 ± 0,6	236 13,0 ± 0,8	259 14,2 ± 0,8	1168 64,2 ± 1,1

и средними титрами анитоксинов ($64,2 \pm 1,1\%$ и $14,2 \pm 0,8\%$ соответственно).

Заболеваемость дифтерией в г. Ростове-на-Дону и Ростовской области в 2013–2017 гг. не зарегистрирована, что коррелировало с высокими, соответствующими критериям ВОЗ [10,11] показателями привитости против дифтерии всех возрастных контингентов населения (98,0–99,8% обследованных).

Результаты серологического мониторинга противодифтерийного анитоксического иммунитета у населения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области (г. Волгодонск, г. Новошахтинск, г. Шахты, а также Азовский, Орловский и Цимлянский районы) за указанный период показали высокий уровень его напряженности ($91,5 \pm 0,6$ – $98,0 \pm 0,4\%$). Наибольшее количество лиц, защищенных от дифтерии, зарегистрировано среди подростков ($98,0 \pm 0,4\%$) по сравнению с детьми ($96,1 \pm 0,6\%$) и взрослыми ($91,5 \pm 0,6\%$). Количество обследованных с высокими и средними титрами анитоксинов среди подростков ($82,3 \pm 1,1\%$ и $10,6 \pm 0,9\%$ соответственно) также значительно выше ($p < 0,05$), чем среди детей ($67,2 \pm 1,4\%$ и $21,2 \pm 1,2\%$ соответственно) и взрослых ($64,2 \pm 1,1\%$ и $14,2 \pm 0,8\%$ соответственно). Это может быть связано с особенностями реагирования на прививку полностью сформировавшейся к 16–17 годам иммунной системы подростков по сравнению с детьми 3–4 лет, у которых в этом возрасте развивается четвертый критический период, характеризующийся недостаточностью мукозального иммунитета и, как следствие, склонностью к развитию хронических заболеваний дыхательных путей. Что касается контингента обследованных взрослых, среди которых обнаружено наименьшее количество серопозитивных ($91,5 \pm 0,6\%$), то, по всей видимости, такие

результаты могут быть связаны с различными факторами. С одной стороны, взрослые, особенно старших возрастов, чаще страдают хроническими заболеваниями, что, безусловно, сказывается на уровне формирующегося у них иммунитета. С другой, в 2014 г. завершился 10-летний интервал с момента последней массовой иммунизации взрослого населения против дифтерии [12] и произошло естественное снижение иммунитета к этой инфекции. Подтверждением тому и явилось наименьшее среди них количество не только серопозитивных, но и лиц с высокими и средними титрами противодифтерийных анитоксинов. Следует отметить, что полученные данные о количестве серопозитивных среди взрослых за все годы указанного периода не противоречили критериям ВОЗ [11] о минимально допустимом числе серопозитивных среди взрослых (75%).

Однако, несмотря на высокий уровень напряженности противодифтерийного анитоксического иммунитета, не следует забывать о том, что бактерионосительство токсигенных штаммов *S. diphtheriae* формируется у лиц с высокими титрами противодифтерийных анитоксических антител [2] и, как следствие, даже при благополучной эпидситуации сохраняется резервуар возбудителя в форме носительства.

Выводы

1. Планомерное проведение вакцинации и своевременность охвата прививками против дифтерии обеспечили благополучную эпидситуацию по дифтерии в регионе.
2. Результаты серологического мониторинга противодифтерийного анитоксического иммунитета подтвердили данные о высоком охвате

прививками населения и свидетельствовали о высоком уровне его напряженности.

3. Учитывая вакцинозависимость населения, сохранение естественной циркуляции возбудителя в популяции, а также риск возникновения

завозных случаев заболевания, необходим регулярный и тщательный контроль за проведением вакцинации населения региона против дифтерии, а также постоянный мониторинг напряженности антитоксического иммунитета.

Литература

1. Максимова Н.М., Якимова Т.Н., Маркина С.С. и др. Дифтерия в России в 21 веке // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017, № 5 (96). С. 4–15.
2. Харсеева Г.Г., Соловьев М.Ю., Ковалев Е.В. и др. Дифтерийная инфекция: характеристика эпидпроцесса в г. Ростове-на-Дону и Ростовской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 5 (78). С. 36–39.
3. Якимова Т.Н., Максимова Н.М., Маркина С.С. Эпидемиологическая ситуация по дифтерии в России и в субъектах Российской Федерации с 2005–2011 гг. // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. 2012. № 5 (87). С. 151–154.
4. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Инфекции дыхательных путей. Серологические методы диагностики и мониторинга дифтерийной инфекции: методические рекомендации МР 3.1.2.0105-15. М.: Роспотребнадзор; 2015.
5. Immunization coverage with 3rd dose diphtheria and tetanus toxoid and pertussis containing vaccines. Доступно по: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/_dtp3_1980_2016.gif?ua=1 Ссылка активна на 18 марта 2019.
6. Diphtheria reported cases. WHO. Доступно по: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidediphtheria.html/ Ссылка активна на 18 марта 2019.
7. Харсеева Г.Г., Соловьев М.Ю., Айдинов Г.В. и др. Противодифтерийный анитоксический иммунитет у детского населения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 2 (69). С. 52–55.
8. Харсеева Г.Г., Сависко А.А., Костинов М.П. и др. Механизмы формирования поствакцинального иммунного ответа у детей, привитых АКДС и АДС-М препаратами // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014. № 2. С. 72–78.
9. Лабораторная диагностика дифтерии: методические указания МУК 4.2.3065-13. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2013.
10. Профилактика инфекционных заболеваний. Инфекции дыхательных путей. Профилактика дифтерии: санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3109-13. М.: Роспотребнадзор; 2013.
11. Begg N. Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1994. Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/108107/1/CP_EPL_038_%28B%29.pdf Ссылка активна на 18 марта 2019.
12. О заболеваемости дифтерией и состоянии анитоксического противодифтерийного иммунитета населения России: письмо Роспотребнадзора от 9 декабря 2014 года № 01/14530-14-27. М., 2014. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/420242720> Ссылка активна на 18 марта 2019.

References

1. Maximova NM, Yakimova TN, Markina SS, et al. Diphtheria in Russia in the 21st Century. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;16(5):4–15. (In Russ.) doi: [10.31631/2073-3046-2017-16-5-4-15](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-4-15)
2. Kharseeva GG, Soloviev MYu, Kovalev EV, et al. Diphtheria infection: a characteristic of the epidemiological process in the city of Rostov-on-Don and the Rostov region. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2014;5(78):36–39. (In Russ.)
3. Yakimova TN, Maksimova NM, Markina SS. Epidemic situation of diphtheria in Russia and in the subjects of the Russian Federation from 2005–2011. Bjulleten' VSHN SO RAMN. 2012;5(87):151–154. (In Russ.)
4. Epidemiology. Prevention of infectious diseases. Respiratory tract infections. Serological methods for the diagnosis and monitoring of diphtheria infection (Jepidemiologija. Profilaktika infekcionnyh boleznej. Infekcii dyhatel'nyh putej. Serologicheskie metody diagnostiki i monitoringa difterijnoj infekcii): metodicheskie rekomendacii MR 3.1.2.0105-15. Moscow: Rospotrebнадzor; 2015. (In Russ.)
5. Immunization coverage with 3rd dose diphtheria and tetanus toxoid and pertussis containing vaccines. Available at: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/_dtp3_1980_2016.gif?ua=1 Accessed: 18 Mar 2019.
6. Kharseeva GG, Soloviev MYu, Aydinov GV, et al. Antidiphtheria antitoxic immunity in the population of children in Rostov-on-Don and the Rostov region. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2013;2(69):52–55. (In Russ.)
7. Kharseeva GG, Savisko AA, Kostinov MP, et al. Mechanisms of formation of post-vaccine immune response in children vaccinated with DTP and ADS-M drugs. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2014;2:72–78. (In Russ.)
8. Laboratory diagnosis of diphtheria (Laboratornaja diagnostika difterii): metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3065-13. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebнадzor; 2013. (In Russ.)
9. Prevention of infectious diseases. Respiratory tract infections. Diphtheria prevention (Profilaktika infekcionnyh zaboolevanij. Infekcii dyhatel'nyh putej. Profilaktika difterii): sanitarno-jepidemiologicheskie pravila SP 3.1.2.3109-13. Moscow: Rospotrebнадzor; 2013. (In Russ.)
10. Begg N. Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1994. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/108107/1/CP_EPL_038_%28B%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y Accessed: 18 Mar 2019.
11. On the incidence of diphtheria and the state of the anti-toxic diphtheria immunity of the Russian population: pis'mo Rospotrebнадзора ot 9 dekabrja 2014 № 01/14530-14-27. Moscow; 2014. (In Russ.) Available at: <http://docs.cntd.ru/document/420242720> Accessed: 18 Mar 2019.

Об авторах

- **Евгений Владимирович Ковалёв** – руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, главный государственный врач по Ростовской области. +7(863)251-05-92, факс (863) 251-77-69, master@rpnndon.ru.
- **Галина Георгиевна Харсеева** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. 8-863-250-41-90, galinagh@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.
- **Светлана Алексеевна Ненадская** – начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Ростовской области. +7 (863) 263-66-06 факс: (863)263-66-21, nenad@rpnndon.ru.
- **Алёна Михайловна Рябова** – заведующая лабораторией бактериологических и паразитологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области». +7 (863) 251-05-83, mitrofanova@donses.ru.
- **Эльвира Львовна Алутина** – ассистент кафедры микробиологии вирусологии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. +7 (863) 250-41-09, galinagh@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6968-0583>.
- **Марина Яковлевна Занина** – заместитель начальника отдела организации деятельности Управления Роспотребнадзора по Ростовской области. +7 (863) 263-66-42, факс (863) 253-21-90, zanina@rpnndon.ru.
- **Михаил Михайлович Швагер** – заведующий отделом эпидемиологии и экспертизы ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области». +7 (863)251-07-41, epid@donses.ru.
- **Ирина Сергеевна Воротникова** – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Ростовской области. +7 (863) 251-06-12, epid@rpnndon.ru.
- **Галина Анастольевна Мирошниченко** – заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Ростовской области. +7 (863)251-04-53, факс (863)251-06-12, Mirosh_GA@rpnndon.ru.

Поступила: 4.12.2018. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Evgeniy V. Kovalev** – head (Chief State Doctor in the Rostov Region) of Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, +7 (863)251-05-92, fax +7(863) 251-77-69, master@rpnndon.ru.
- **Galina G. Kharseeva** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Microbiology and Virology 2 of Rostov State Medical University, Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, Russia, 2934402. +7 863-250-41-90, galinagh@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.
- **Svetlana A. Nenadskay** – head of Epidemiological Surveillance of Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region. +7 (863) 263-66-06 fax: +7 (863)263-66-06, nenad@rpnndon.ru.
- **Alyona M. Ryabova** – head of the Laboratory of Bacteriological and Parasitological Research of Center of hygiene and epidemiology in the Rostov region. +7 (863) 251-05-83, mitrofanova@donses.ru.
- **Elvira L. Alutina** – assistant of Department of Microbiology of Virology № 2 Rostov State Medical University. +7 (863) 250-41-09, galinagh@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6968-0583>.
- **Marina Y. Zanina** – deputy head of the Organization Department Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region. +7 (863) 263-66-42, fax +7 (863) 253-21-90, zanina@rpnndon.ru.
- **Mikhail M. Schwager** – head of the Department of Epidemiology and Expertise of Center of hygiene and epidemiology in the Rostov region. +7 (863)251-07-41, epid@donses.ru.
- **Irina S. Vorotnikova** – chief specialist, Department of Epidemiological Surveillance Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region. +7 (863) 251-06-12, fax +7 (863) 251-06-12, epid@rpnndon.ru.
- **Galina A. Miroshnichenko** – deputy head of Epidemiological Surveillance of Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region. +7 (863) 251-04-53, fax +7 (863)251-06-12, Mirosh_GA@rpnndon.ru.

Received: 4.12.2018. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Особенности эпидемиологии гепатита А в регионе с селективной стратегией вакцинации населения

Т. А. Баянова¹, Н. А. Лиханова², Н. А. Кравченко*¹, М. О. Потапова¹, Л. П. Игнатьева¹, И. Г. Жданова-Заплесвичко², А. Д. Ботвинкин¹

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Минздрава России

²Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, г. Иркутск

Резюме

Актуальность. Гепатит А (ГА) – одна из наиболее широко распространенных кишечных инфекций. В настоящее время в разных регионах Российской Федерации используются селективная и плановая стратегии вакцинации против ГА. **Цель** – характеристика особенностей проявления эпидемического процесса гепатита А на региональном уровне до и после начала селективной вакцинации населения. **Материалы и методы.** Проведено описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование по материалам Иркутской области за 1955–2017 гг. Сравнивали заболеваемость в годы до и после начала вакцинации (2003 г.). Муниципальные образования с разным уровнем заболеваемости ГА сравнивали по характеру источников водоснабжения, бактериологическим и химическим показателям воды. **Результаты и обсуждение.** В многолетнем движении заболеваемости выделено три периода. В 1955–1980 гг. отмечалась тенденция роста, затем заболеваемость снижалась до 2005 г., после чего стабилизировалась (среднегодовые темпы прироста + 2,4%, – 2,5%, – 0,2%). До 1992 г. инцидентность превышала 100 на 100 тыс. населения. После 2003 г. вакцинировали 1–7 тыс. человек в год (не более 0,3% от совокупного населения). Общее число привитых за 2003–2017 гг. превысило 30 тыс. (1,3%). Наблюдалась слабая корреляционная связь между числом вакцинированных и инцидентностью в следующем году ($p = 0,154$, $p > 0,05$). После 2005 г. инцидентность не превышала 10 на 100 тыс., изменилась структура заболеваемости за счет увеличения доли детей и сельского населения. Выделено 7 территорий с высоким и умеренным риском по ГА, которые имели более высокие ранговые места по бактериологическим показателям питьевой воды по сравнению с территориями с низкой инцидентностью. Определена связь между характеристиками источников водоснабжения и уровнем заболеваемости в этих группах районов ($\chi^2 = 2,527$ $p = 0,471$). **Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют в пользу необходимости перехода от селективной к плановой стратегии вакцинации населения против ГА в сельских районах, в которых нет возможности оперативно организовать снабжение населения питьевой водой гарантированного качества.

Ключевые слова: гепатит А, инцидентность, водный фактор, селективная иммунопрофилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Баянова Т. А., Лиханова Н. А., Кравченко Н. А. и др. Особенности эпидемиологии гепатита А в регионе с селективной стратегией вакцинации населения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 74–83. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-74-83>.

Features of Epidemiology of Hepatitis A in the Region with the Selective Strategy of Vaccination of the Population

T. A. Bayanova¹, N. A. Lichanova², N. A. Kravchenko**¹, M. O. Potapova¹, L. P. Ignatieva¹, I. G. Zhdanova-Zaplesvichko², A. D. Botvinkin¹

¹Irkutsk State Medical University, Russian Federation

²Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Irkutsk region

Abstract

Hepatitis A (HA) is one of the most widespread intestinal infections. At present, selective and planned vaccination strategies against HA are used in different regions of the Russian Federation. **The goal** is to characterize the peculiarities of the manifestation of the epidemic process of HA at the regional level before and after the start of selective vaccination of the population. **Materials and methods.** A descriptive retrospective epidemiological study on the materials of the Irkutsk region for 1955–2017 was conducted. The incidence in the years before and after the start of vaccination were compared (2003). Municipalities with different incidence of HA were compared

* Для переписки: Кравченко Наталья Александровна, 664003, Иркутский государственный медицинский университет, ул. Красного восстания, 1, Иркутск, Российская Федерация. +7-983-401-36-86, факс +7(3952) 243825, tasha_v_gorode@mail.ru. ©Баянова Т. А. и др.

** For correspondence: Kravchenko Natalya, Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoe vosstanie, Irkutsk, Russian Federation 664003. +7-983-401-36-86, fax: +7(3952) 243825, tasha_v_gorode@mail.ru. ©Bayanova T. A. et al.

by the nature of water sources, bacteriological and chemical indicators of water. **Results.** Long-term movement of the incidence was divided into three periods. In 1955–1980 there was a growth trend, then the incidence decreased until 2005, after which it stabilized (annual average growth rates + 2.4%, – 2.5%, – 0.2%). Until 1992, the incidence exceeded 100 per 100 thousand population. After 2003, 1–7 thousand people were vaccinated per year (no more than 0.3% of the total population). The total number of vaccinated people for 2003–2017 exceeded 30 thousand (1.3%). A weak correlation was observed between the number vaccinated people and HA incidence in the following year ($\rho = 0.154$, $p > 0.05$). After 2005, the incidence did not exceed 10 per 100 thousand; the structure of morbidity changed due to an increase in the proportion of children and the rural population. Seven high-risk and moderate-risk areas for HAV were identified, which had higher ranks in terms of bacteriological indicators of drinking water compared to areas with low incidence. The relationship between the characteristics of water supply sources and the HAV incidence rate in these groups of areas ($\chi^2 = 2,527$ $p = 0.471$) was identified. **Conclusion.** The results of the study are in favor of the need to move from a selective to a planned strategy for vaccinating the population against HAV in rural areas, where it is not possible to quickly organize the supply of drinking water of guaranteed quality to the population.

Key words: hepatitis A; incidence; water factor; selective immunoprevention

No conflict of interest to declare.

For citation: Bayanova T. A., Lichanova N. A., Kravchenko N. A. et al. Features of Epidemiology of Hepatitis A in the Region with the Selective Strategy of Vaccination of the Population. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 74–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-74-83>.

Введение

Вирусный гепатит А (ГА) – одна из наиболее широко распространенных кишечных инфекций. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется около 1,4 млн новых случаев ГА [1]. Российская Федерация имеет средний уровень распространенности гепатита А. В последние десятилетия наблюдается тенденция к снижению заболеваемости во всех регионах мира, в том числе и в РФ [2,3]. Несмотря на это, актуальность ГА сохраняется в связи с глобальным дефицитом доброкачественной питьевой воды [4,5]. Кроме того, на активность распространения ГА влияет состояние коллективного иммунитета и численность детей дошкольного возраста. В последние годы рост численности данной возрастной группы и отсутствие массовой вакцинации против ГА привели к ожидаемой активизации эпидемического процесса инфекции в РФ [3,5,6].

Санитарно-гигиенические мероприятия имеют большое значение для профилактики ГА, но наиболее эффективной мерой в современных условиях считается иммунопрофилактика [2,3,5]. В РФ иммунопрофилактика ГА по эпидемическим показаниям введена с 2002 г. В настоящее время, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», подлежат вакцинации население неблагополучных территорий, контактные лица в эпидемических очагах ГА, лица, подверженные профессиональному риску заражения, а также выезжающие в регионы со вспышечной заболеваемостью ГА. В силу экономических и организационных причин доля привитых среди совокупного населения в большинстве субъектов Федерации не превышает 2–5%, а подходы к определению контингентов и объемов вакцинации

весьма различаются. Лишь в некоторых регионах применялась стратегия плановой вакцинации с более значительным охватом прививками [7–11]. Из анализа опубликованных работ следует, что более эффективна плановая стратегия вакцинации. Так, например, в Республике Саха (Якутия) с исходно очень высокой заболеваемостью (в 2–3 раза выше средней по стране) увеличение охвата прививками до 28,8% совокупного населения, до 35,8 и 58,7% соответственно детей и подростков с 2006 по 2015 г. позволило снизить показатель заболеваемости ГА до уровня ниже среднего по РФ [2].

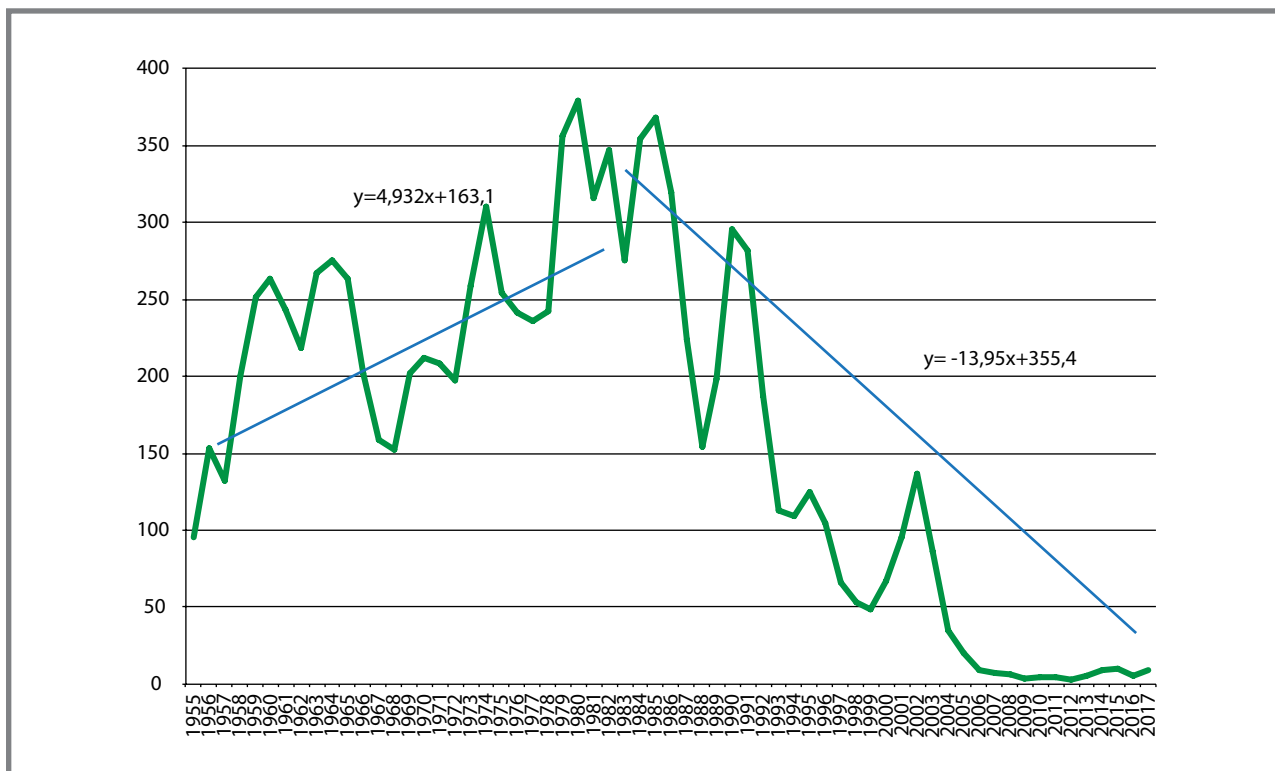
Показатель заболеваемости ГА в Иркутской области на протяжении многих лет в 1,2–1,5 раза превышал средний уровень по РФ. Региональные особенности эпидемиологии этой инфекции нашли отражение в ряде публикаций [12–14]. Начиная с 2003 г., применялась селективная иммунопрофилактика только в эпидемических очагах. Водному фактору в распространении кишечных инфекций в Иркутской области уделялось особое внимание в связи с масштабным гидростроительством на р. Ангара и ее притоках [15]. В настоящее время для водоснабжения, в основном, используются подземные воды [16]. При выборе стратегии иммунопрофилактики ГА необходимо учитывать особенности водоснабжения населения в связи с важной ролью водного пути передачи инфекции.

Цель исследования – характеристика особенностей проявления эпидемического процесса гепатита А на региональном уровне до и после начала селективной вакцинации населения.

Материалы и методы

Проведено описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование. Многолетняя динамика заболеваемости ГА совокупного населения реконструирована за длительный период (1955–2017 гг.) на основе ранее опубликованных [13]

Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости ВГА в Иркутской области за 1955–2017 гг. (фактические показатели заболеваемости гепатитом А на 100 тыс. населения)
Figure 1. Long-term dynamics of incidence of VGA in the Irkutsk region for 1955–2017. (the actual indicators of incidence of hepatitis A on 100 ths population)



и текущих данных официальной медицинской статистики. Более подробно, по данным федерального государственного статистического наблюдения (форма 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), проанализирована заболеваемость ГА совокупного населения и детей в 1999–2017 гг. Сравнивали показатели заболеваемости в годы максимальной и минимальной заболеваемости в течение периода, предшествующего началу вакцинации (1999 и 2002 гг.) и через 10–12 лет после начала вакцинации (2012 и 2015 гг.). Объемы вакцинации против ГА с 2003 г. по 2017 г. представлены по данным федерального государственного статистического наблюдения (форма 5 «Сведения о профилактических прививках»).

Применены описательные эпидемиологические методы для выявления особенностей многолетней и внутригодовой динамики заболеваемости, распределения заболеваемости по возрастным группам и по территории проживания. Ранжирование муниципальных образований по уровню заболеваемости проведено по среднемноголетним данным (2005–2015 гг.) на основе метода сигмальных отклонений с последующим картографированием. Цикличность заболеваемости оценивали по годам с пиковыми и минимальными показателями с последующим расчетом средних значений.

Для санитарно-гигиенической оценки водоснабжения населения использовали данные формы

18 «Сведения о санитарном состоянии субъекта Российской Федерации, раздел «Питьевая вода» и Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2017 г.». Муниципальные образования с разным уровнем заболеваемости ГА сравнивали по характеру источников водоснабжения и ранговым местам территорий по бактериологическим и химическим показателям воды. Наиболее высокие ранговые места присваивали территориям с более высоким уровнем загрязнения воды.

Средняя арифметическая и среднее квадратическое отклонение ($M \pm \delta$), коэффициент корреляции Спирмена с оценкой силы связи по шкале Чеддока, уравнения регрессии и χ^2 рассчитаны с применением программы Medstatistic. Для оценки статистической значимости различий относительных показателей рассчитаны доверительные интервалы с уровнем значимости 95% (95% ДИ). При сравнении муниципальных образований по показателям качества воды рассчитаны медианы их ранговых мест с квантилями. Графическая обработка данных выполнена с помощью программы Excel (Windows 2010).

Результаты и обсуждение

Регистрация гепатита А в Иркутской области началась с 1951 г. До 1992 г. уровень заболеваемости оставался высоким – более

100 на 100 тыс. населения. В многолетней динамике на фоне высокой заболеваемости наблюдалась явно выраженная цикличность: с 1955 по 2005 г. выявлено 9 циклов со средней продолжительностью $5,4 \pm 0,4$ лет (по максимальным отметкам) и $5,5 \pm 0,9$ лет (по минимальным). Тенденция снижения заболеваемости наметилась с 1981 г., и к началу текущего столетия показатели уменьшились примерно в семь раз. Углы наклона линий тенденции, уравнения регрессии и темпы прироста (+ 2,4% и -2,5%) указывают, что заболеваемость нарастала и снижалась примерно одинаковыми темпами (рис. 1). После начала вакцинации в 2003 г. и до 2017 г. включительно, средний темп снижения составил 6,8%. Однако снижение происходило неравномерно: в первые три года с темпом - 27,4%, с 2006 по 2017 гг. средний темп снижения составил всего 0,2%. После 2005 г. число зарегистрированных случаев колебалось в пределах от 71 до 498 в год. При этом уровне заболеваемости выраженной цикличности не наблюдалось. Минимальный показатель отмечен в 2012 г., максимальный - в 2015 г., когда заболеваемость в сравнении с 2012 г. возросла в 3,3 раза (рис. 2, табл. 1). Преимущественно регистрировались спорадические случаи и редко - вспышки в семейных очагах и школах. Из 10 последних лет (2008-2017 гг.) пять лет характеризовались более высокой инцидентностью в Иркутской области, чем в РФ, а еще пять лет - более низкой, с чередованием без определенной закономерности.

В итоге, в многолетнем движении заболеваемости ГА в Иркутской области на основании преобладающей тенденции можно выделить три периода. С начала регистрации и до 1980 г. отмечалась тенденция роста заболеваемости, затем заболеваемость снижалась до 2005 г., после чего стабилизировалась на уровне на порядок ниже, чем во второй половине XX века.

Сравнение структуры заболеваемости до начала вакцинации и через 10-12 лет после ее введения выявило различия в соотношении групп населения, вовлеченных в эпидемический процесс. Если до начала вакцинации подъем заболеваемости пропорционально отмечался среди детей и взрослых, городского и сельского населения, то в 2012-2015 гг. рост заболеваемости произошел преимущественно за счет сельских жителей и, в меньшей степени - детей (см. табл. 1). Так, например, в 2012 г. при минимальной заболеваемости ГА преобладало городское население ($\chi^2 = 7,839$, $p = 0,005$), а при подъеме заболеваемости в 2015 г. - сельское население ($\chi^2 = 22,963$, $p = 0,000001$). До начала вакцинации таких различий не наблюдали.

В период подъема заболеваемости на фоне селективной вакцинации в 2015 г. наиболее пораженной группой детского населения оказались дети 7-14 лет, тогда как до начала подъема в 2012 г. более высокие показатели заболеваемости регистрировались среди детей в возрасте 3-6 лет (рис. 3). Таким образом, в 2015 г. в эпидемический процесс активно вовлекались школьники, показатель заболеваемости среди которых увеличился в 6,3 раза по сравнению с 2012 г. Среди детей 3-6 лет прирост заболеваемости произошел в основном за счет детей, посещающих детские дошкольные учреждения: показатели заболеваемости организованных и неорганизованных детей в 2012 г. составили соответственно 4,4 (3,0 5,8) и 39,0 (32,7 45,3) против 25,5 (16,5 34,5) и 47,9 (39,5 56,3) в 2015 г. Заболеваемость организованных детей увеличилась в 5,8 раза.

Внутригодовая динамика при низкой заболеваемости ГА оставалась типичной - с максимальными показателями в осенне-зимний период. Четких различий в продолжительности, сроках начала и окончания сезонных подъемов в 2012 и 2015 гг. не установлено.

Рисунок 2. Динамика заболеваемости ГА (на 100 тыс.) и объемы вакцинации против ГА (абс.) в Иркутской области за период реализации стратегии селективной иммунизации

Figure 1. Dynamics of the incidence of HA (per 100 thousand) and the volume of vaccination against HA (abs.) in the Irkutsk region during the implementation of the selective immunization strategy

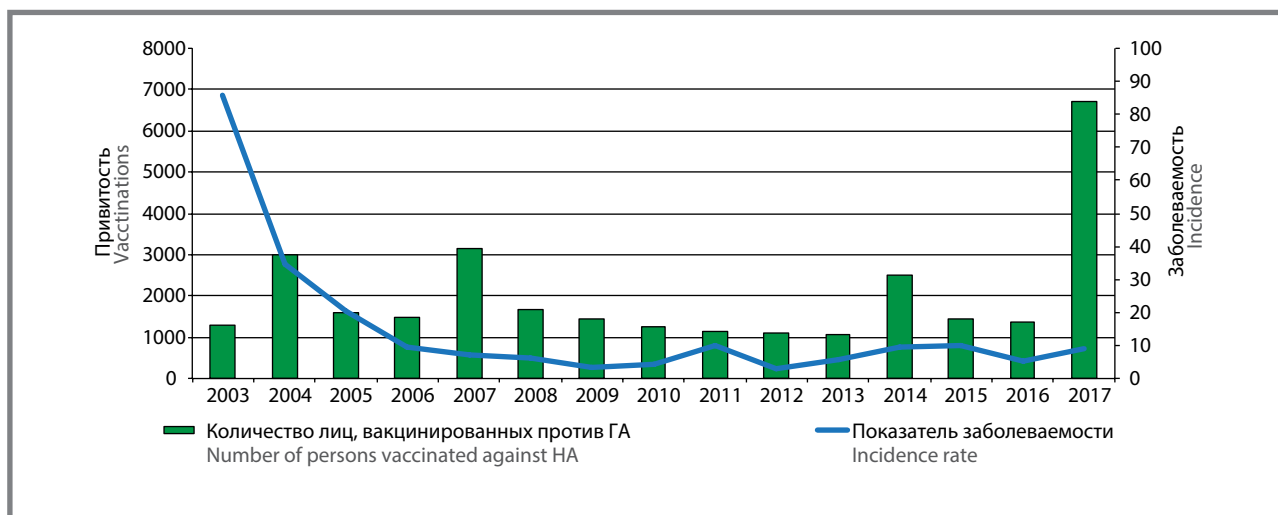


Таблица 1. Инцидентность (на 100 тыс. населения с 95% ДИ) и доля (%) различных групп населения Иркутской области в заболеваемости ГА в периоды до и после начала вакцинации

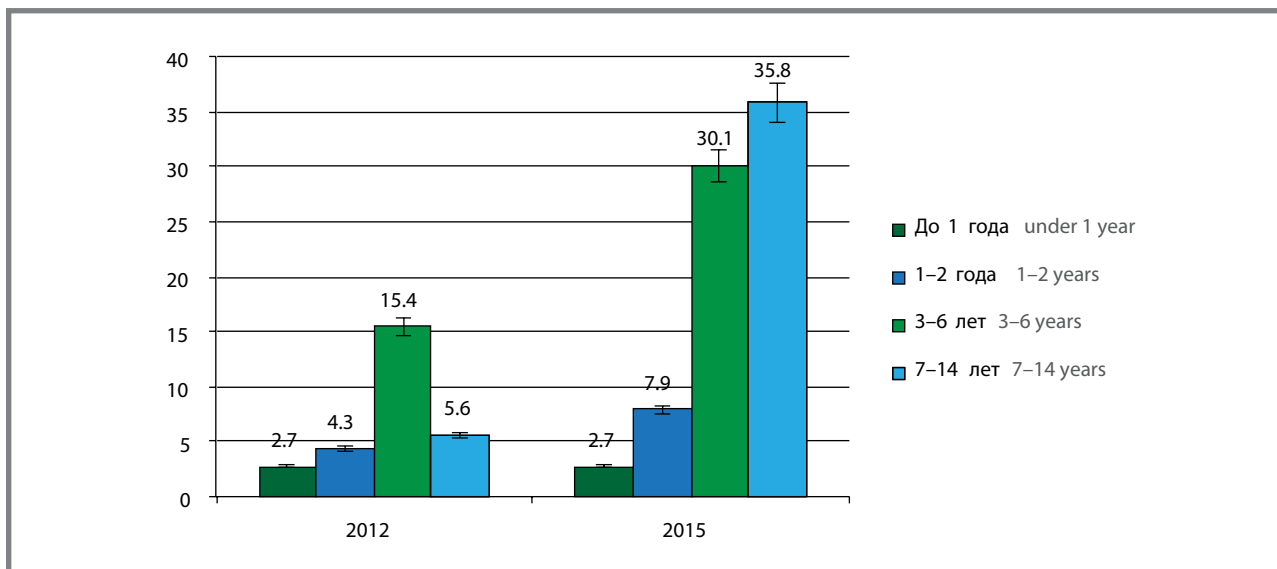
Table 1. Incidence (on 100 thousand population from 95% of CI) and a share (%) of various groups of the population of the Irkutsk region in incidence of HA during the periods till the beginning of vaccination

Группы населения Population group	До начала вакцинации Prior to vaccination				После начала вакцинации After the start of vaccination			
	1999		2002		2012		2015	
	на 100 тыс. оп 100 thousand	%	на 100 тыс. оп 100 thousand	%	на 100 тыс. оп 100 thousand	%	на 100 тыс. оп 100 thousand	%
Совокупное население Combined population	51,9 (49,2÷54,6)	100	127,5 (123,0÷132,0)	100	2,9 (2,5÷3,3)	100	9,8 (8,6÷11,0)	100
Взрослое население Adult population	35,2* (32,6÷37,8)	46,2	169,5* (163,8÷175,2)	49,1	2,4* (1,7÷3,1)	50,7	5,8* (4,7÷6,9)	45,8
Дети 0–14 лет Children 0-14 years	100,5* (92,2÷108,8)	53,8	356,8* (345,5÷373,1)	50,9	7,9* (5,4÷10,4)	49,3	28,1* (23,6÷32,6)	54,2
Городское население Urban population	43,4* (42,1÷44,7)	79	120,9* (119,4÷122,4)	78	3,4* (2,6÷4,2)	93	8,2* (7,0÷9,4)	66,8
Сельское население Rural population	58,3* (51,0÷65,6)	21	197,6* (186,1÷209,1)	22	1,1* (0,3÷1,9)	7	15,8* (12,3÷19,3)	33,2

Примечание: *отмечены статистически различия в смежные годы.
Note: *there are statistical differences in related years.

Рисунок 3. Заболеваемость ВГА в разных возрастных группах среди детского населения в годы с низкими и высокими показателями в сравнении

Figure 3. Incidence of viral hepatitis a in different age groups among children in years with low and high rates in comparison



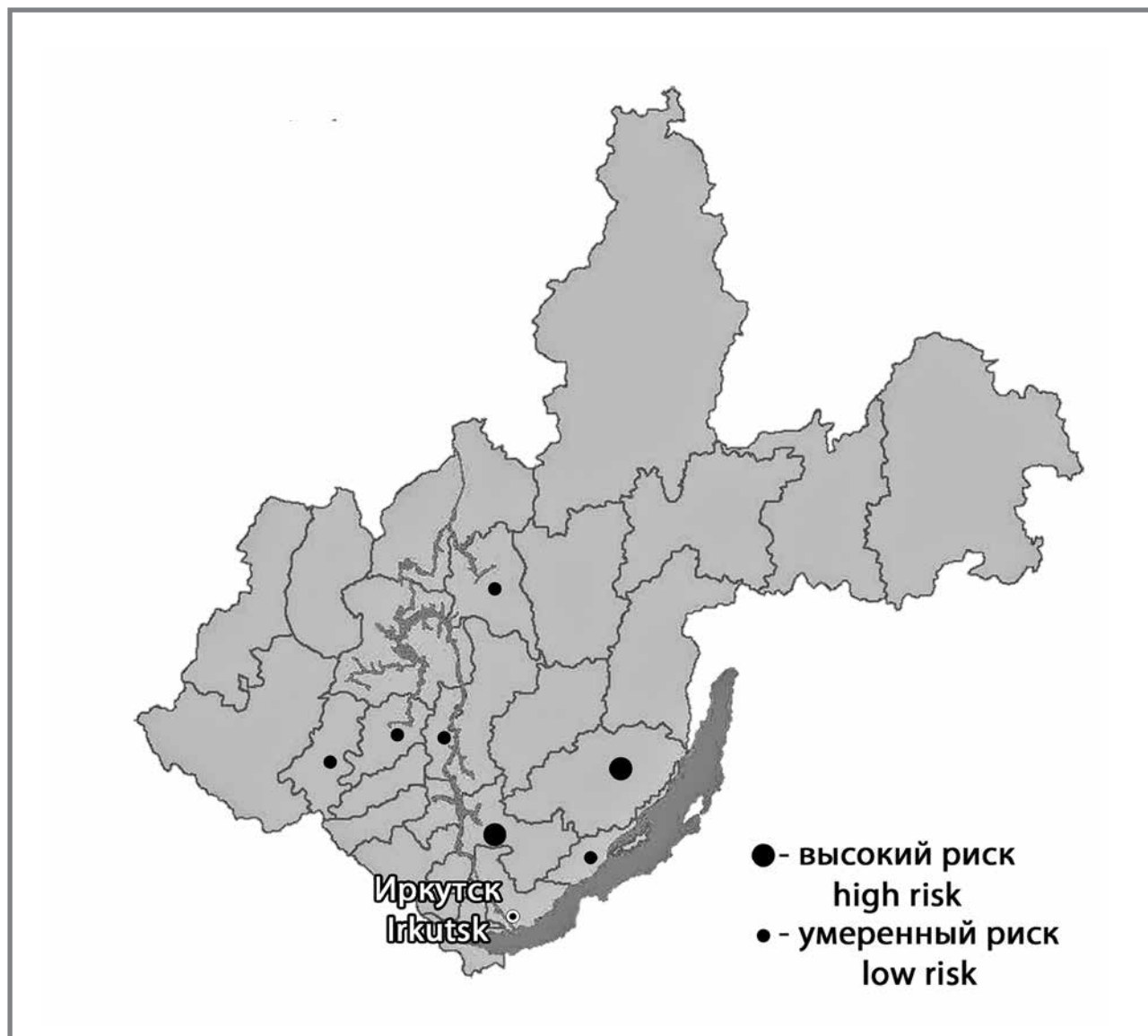
Районирование на основе средних данных за многолетний период позволило выявить территории стойкого эпидемиологического неблагополучия, где показатель заболеваемости превышал среднеобластной уровень ($14,5 \pm 17,4$) более чем на величину среднеквадратического отклонения. К территориям умеренного риска ($M > 1\delta$, но $< 2\delta$)

отнесены Балаганский, Куйтунский, Тулунский, Катангский, Ольхонский районы; к территориям высокого риска ($M > 2\delta$) – Качугский и Боханский районы (рис. 4).

Особенностью большинства этих районов является наличие проблем в водоснабжении населения (табл. 2). В районах с высоким и умеренным

Рисунок 4. Районы Иркутской области с умеренным и высоким риском по ГА, выделенные на основе средниск многолетних данных по заболеваемости за 2005–2015 гг.

Figure 3. Districts of the Irkutsk region with low and high risk for HA, highlighted on the most significant long-term incidence data for 2005–2015.



риском по ГА в основном используются подземные источники водоснабжения с высокой долей нецентрализованных источников. Анализ представленных в таблице данных по источникам водоснабжения с помощью таблиц сопряженности выявил их связь с уровнем заболеваемости немногим ниже 95% уровня значимости ($\chi^2 = 2,527$ $p = 0,471$). Районы с высоким и умеренным риском по ГА, в сравнении с другими, имели более высокие ранговые места по бактериологическим показателям воды при централизованном водоснабжении, но не различались поэтому же показателю при нецентрализованном. Оба района с высоким риском по ГА занимали 2-е и 5-е ранговые места по химическому составу питьевой воды из подземных источников централизованного водоснабжения.

В соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача по Иркутской области от 22.08.2014 г. № 21 «О состоянии заболеваемости населения Иркутской области вирусным гепатитом А и мерах по ее снижению», до 2014 г. иммунизация проводилась только в эпидемических очагах; на последующий период поставлена задача вакцинации групп риска (работники водопроводных и канализационных сооружений, дети закрытых учреждений, контактные при регистрации заболевания в организованных детских учреждениях и в домашних очагах). После начала вакцинации в 2003 г., число вакцинированных в Иркутской области колебалось в пределах от одной до трех тысяч человек в год и только в конце периода наблюдения (2017 г.) удалось увеличить число привитых почти до 7 тыс. человек,

Таблица 2. Некоторые показатели качества водоснабжения муниципальных образований с различным риском по ГА
Table 2. Some indicators of quality of water supply of municipal units with various risk on viral hepatitis A

Группы муниципальных образований (МО) Groups of municipalities (MO)	Число МО с разными источниками водоснабжения (в скобках % от общего числа МО в группе) Number of MO with different sources of water supply (in brackets % of total MO in group)				Медиана (Me) ранговых мест МО по бактериологическим показателям воды с разными системами водоснабжения Median (Me) of rank places of MO on bacteriological indicators of water with different water supply systems	
	1	2	3	4	централизованное centralized	нецентрализованное non-centralized
МО с высоким и умеренным риском по ГА MO with high and moderate risk per HA (n = 7)	7 (100%)	4 (57,1%)	2 (28,5%)	6 (85,7%)	10 (6–19)	21,5 (16,5–0)
МО с низким риском по ГА Low-risk MO by HA (n = 29)	20 (68,9%)	9 (31%)	18 (62%)	19 (65,5%)	23 (15–30)	21,2 (14–32)

Примечание: водоснабжение: 1 – централизованное из подземных источников; 2 – нецентрализованное из подземных источников, 3 – централизованное из поверхностных источников, 4 – смешанное (несколько разных источников).
 Note: water supply: 1-centralized from underground sources; 2-non-centralized from underground sources, 3-centralized from surface sources, 4-mixed (several different sources).

что составило 0,3% от совокупного населения (см. рис. 2). По годам отмечена статистически незначимая прямая корреляционная связь средней силы ($p = 0,52$, $p > 0,05$) между числом вакцинированных лиц и заболеваемостью ГА совокупного населения области в том же году и слабая корреляционная связь ($p = 0,154$, $p > 0,05$) с показателями заболеваемости в следующем году. Прямая связь между показателями обусловлена тем, что объемы селективной вакцинации в эпидемических очагах планировались с учетом прогноза роста заболеваемости. Ограниченное количество вакцины не позволяло проводить вакцинацию во всех муниципальных образованиях, поэтому вакцинировали выборочно не только по контингентам, но и по территориям. Так, в 2016 г. вакцинация проводилась в 12-ти муниципальных образованиях из 43-х. Корреляционный анализ по этим 12-ти городам и сельским районам показал наличие статистически незначимой прямой корреляционной связи ($p = 0,587$, $p > 0,05$) между числом привитых в 2016 г. и заболеваемостью в том же году и наличие статистически незначимой обратной корреляционной связи ($p = -0,152$, $p > 0,05$) между числом привитых в 2016 г. и заболеваемостью в 2017 г. Таким образом, связь поменялась с прямой на обратную, но величины коэффициентов были статистически незначимы. Более подробные данные приведены по двум сельским районам, которые обозначены выше как территории высокого риска, но в 2016 г. значительно различались по охвату прививками (табл. 3). В районе с охватом прививками менее 1% заболеваемость продолжала

расти, тогда как в другом районе с более высокими показателями привитости регистрация случаев ГА прекратилась.

До начала вакцинации динамика заболеваемости ГА формировалась, в основном, под воздействием санитарно-коммунальных и демографических факторов. Система профилактических и противоэпидемических мероприятий в этот период кардинально не менялась и включала госпитализацию больных, дезинфекцию и использование гамма-глобулина [13,18]. По-видимому, значительное сходство многолетней динамики ГА в Иркутской области (см. рис. 1) и в стране в целом [19, с. 245] определялось общими тенденциями в сфере благоустройства и санитарной культуры населения. Особенностью Иркутской области является более выраженная тенденция роста заболеваемости ГА с 1955 по 1980 г. Возможно, это было связано с формированием в 60–70-е годы прошлого века каскада водохранилищ, качество воды в которых существенно ухудшилось в сравнении с исходным [15,17]. Население большинства сельских районов, расположенных ниже г. Иркутска по берегам водохранилищ, как и население районов, где открытые водоисточники оказались непригодными для централизованного водоснабжения, постепенно было переведено на водоснабжение из артезианских скважин [16]. По-видимому, эти изменения внесли свой вклад в снижение заболеваемости ГА после 1980 г. Аналогичным образом в Иркутской области изменялась заболеваемость дизентерией [13].

К вакцинации населения против ГА в Иркутской области приступили в 2003 г., когда был

Таблица 3. Результаты вакцинации населения против гепатита А в двух районах с высокой заболеваемостью
Table 3. Results of vaccination of the population against hepatitis A in two areas with high incidence

Районы Areas	Охват прививками в 2016 г. (%) Vaccination coverage in 2016			Заболеваемость гепатитом А на 100 тыс. (в скобках – число случаев) The incidence of hepatitis a per 100 thousand (in brackets – the number of cases)			
	совокупное население total population	взрослые adults	дети до 14 лет children under 14 years	2016		2017	
				совокупное население total population	дети 0–14 лет children under 14 years	совокупное население total population	дети 0–14 лет children under 14 years
Качугский Kachugskiy	4,0	1,8	11	40,9 (7)	143,8 (6)	0	0
Боханский Bokhanskij	0,4	0,07	0,3	24,0 (6)	48,3 (3)	40,1 (10)	159,0 (10)

зарегистрирован очередной пик ГА на фоне общей тенденции снижения. Дальнейшее снижение заболеваемости носило закономерный характер, и не может быть отнесено только за счет вакцинации нескольких тысяч человек в 2003–2004 гг. В последующем кумулятивное число привитых постепенно нарастало, и в общей сложности за 2003–2017 гг. привито 30 160 человек или 1,3% от совокупного населения (по состоянию на 2017 г.). С помощью корреляционного анализа в условиях спорадической заболеваемости и селективной стратегии применения вакцины не удалось достоверно подтвердить влияние вакцинации на заболеваемость совокупного населения Иркутской области. Однако следует отметить качественные изменения эпидемического процесса после начала вакцинации. Ранее отмечалось, что среднестатистические показатели заболеваемости ГА в Иркутской области статистически значительно превышали средние по РФ [12]. За последние 10 лет это соотношение изменилась – региональные показатели в отдельные годы были выше, а в отдельные ниже федеральных. Возросла доля сельского населения в структуре заболеваемости и нарушилась цикличность. Известно, что на фоне снижения заболеваемости увеличивается доля населения за счет новых поколений, не имеющих иммунитета к ГА, что создает угрозу роста заболеваемости среди детей и подростков [18]. Именно это прослеживается по результатам анализа заболеваемости в Иркутской области в 2012–2015 гг. Опыт территорий, проводивших плановую вакцинацию детей против ГА, свидетельствует об эпидемиологической эффективности этого мероприятия [2,6,7,9–11,20,21].

Иркутская область относится к территориям с достаточно высокой обеспеченностью ресурсами пресных поверхностных и подземных вод. В последние годы быстрыми темпами увеличивается количество скважин индивидуального пользования, систематический контроль за которыми затруднен. Проблема обеспечения населения

качественной питьевой водой остается актуальной для многих сельских населенных пунктов. Сельское население в основном использует для хозяйственно-питьевых целей подземные источники, вода которых в большинстве случаев имеет более высокие качественные характеристики (в первую очередь по микробиологическим показателям) по сравнению с поверхностными источниками [16]. Лишь в некоторых сельских районах (в числе которых представлены районы с высокой заболеваемостью ГА), вода из подземных источников не соответствует гигиеническим требованиям по химическим показателям. Доставка питьевой воды в сельской местности имеет свои особенности: подвоз ее в жилые дома, школы, дошкольные образовательные и другие организации осуществляется цистернами водовозного транспорта или в индивидуальных емкостях. При этом в накопительных емкостях вода хранится от суток до нескольких дней, и не исключена возможность вторичного ее загрязнения. Кроме того, водопотребление в сельской местности значительно ниже, чем в городах в связи с отсутствием единой схемы ее распределения. В совокупности это предоставляет больше возможностей для реализации фекально-орального механизма передачи ГА в сельской местности. При дефиците питьевой воды на отдельных территориях и высокой вероятности ее загрязнения во время доставки и хранения невозможно исключить риск вспышечной заболеваемости как водного, так и контактно-бытового характера без иммунопрофилактики.

В этих условиях повлиять на эпидемический процесс ГА возможно только путем более широкого охвата прививками населения, прежде всего детей. Результаты исследования служат еще одним аргументом в пользу необходимости перехода от селективной к плановой стратегии вакцинации населения против ГА, на что уже неоднократно обращалось внимание [2,3,20]. При применении селективной иммунизации особого внимания требуют районы, в которых нет возможности оперативно

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

организовать снабжение население качественной водой в силу природных и экономических условий.

Выводы.

1. В многолетнем движении заболеваемости ГА в Иркутской области можно выделить три периода: с начала регистрации и до 1980 г. отмечалась тенденция роста заболеваемости, затем заболеваемость снижалась до 2005 г., после чего стабилизировалась.
2. В 2012–2015 гг. рост заболеваемости произошел преимущественно за счет сельских жителей ($\chi^2 = 22,963$, $p = 0,000001$).
3. На фоне селективной вакцинации в 2015 г. наиболее пораженной группой детского населения оказались дети 7–14 лет.

4. Определены территории стойкого эпидемиологического неблагополучия. К территориям умеренного риска ($M > 1\delta$, но $< 2\delta$) отнесены Балаганский, Куйтунский, Тулунский, Катангский, Ольхонский районы; к территориям высокого риска ($M > 2\delta$) – Качугский и Боханский районы. Особенностью большинства этих районов является наличие проблем в водоснабжении населения.
5. Практика выборочной иммунизации групп высокого риска не позволяет влиять на уровень заболеваемости ГА. Результаты исследования подтверждают необходимость перехода от селективной к плановой стратегии вакцинации населения против ГА.

Литература

1. ВОЗ: *Hepatitis A. Информационный бюллетень* № 328. Доступно по: <https://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/hepa-final.pdf> Ссылка активна на 12 декабря 2018.
2. Онищенко Г.Г., Игнатьева М.Е. Эффективность вакцинопрофилактики гепатита А в Республике Саха (Якутия) // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016. № 3. С. 44–46.
3. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н. и др. Гепатит А: 20-летний путь от селективной до плановой вакцинации против этой инфекции в отдельных зарубежных странах и регионах России // *Мир вирусных гепатитов*. 2013. № 3. С. 5–7.
4. ВОЗ: *Протокол по проблемам воды и здоровья: становление перемен*. 2016. Доступно по: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/97834/WaterProtocol_2006upd_web_rus.pdf?ua=1 Ссылка активна на 12 декабря 2018.
5. Мукомолов С.Л., Михайлов М.И., Семененко Т.А. и др. Бремя гепатита А в Российской Федерации: научный обзор // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 6. С. 24–32.
6. Ситников И.Г., Боханов М.С. Гепатит А: современная ситуация в России и Ярославской области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 2. С. 82–88.
7. Павроз К.А., Исаева Н.В., Меньшикова М.Г. и др. Эпидемиологические закономерности и эффективность вакцинопрофилактики гепатита А в Пермском крае // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 5. С. 76–80.
8. Кириллова Л.Д., Фатина Н.М., Коннова Т.Н. Опыт иммунопрофилактики гепатита А в Липецкой области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 2. С. 75–77.
9. Дружинина Т.А. Особенности эпидемиологии вирусного гепатита А в Ярославской области в условиях специфической иммунизации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 2. С. 78–82.
10. Соловьев М.Ю., Ковалев Е.В. Особенности эпидемиологии и вакцинопрофилактики вирусного гепатита А в Южном федеральном округе // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 3. С. 101–108.
11. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н. и др. Современная стратегия контроля за гепатитом А: опыт проведения плановой вакцинации в рамках регионального календаря профилактических прививок // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 2. С. 51–54.
12. Астафьев В.А., Степаненко Л.А., Погорелов В.И. Оценка заболеваемости острым вирусным гепатитом А населения Иркутской области // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013. № 6. С. 110–113.
13. Секулович А.Ф. Из истории борьбы с заразными болезнями в Иркутской области. Очерки. Иркутск: изд-во Иркутского ун-та; 1994. 240 с.
14. Кикелевич В.Т., Ильина С.В., Савилов Е.Д. Вирусный гепатит А у детей в условиях техногенного загрязнения окружающей среды. Детские болезни и экология: Клинико-экологические особенности в Восточно-Сибирском регионе. Новосибирск: Наука; 2001. 192 с.
15. Карнаухова Г.А. Гидрохимия Ангары и водохранилищ Ангарского каскада // *Водные ресурсы*. 2008. Т. 35, № 1. С. 72–80.
16. Потапова М.О., Игнатьева Л.П. Гигиеническая оценка качества питьевой воды подземных источников Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016. № 4. С. 23–25.
17. Астафьев В.А., Духанина А.В., Мамонтова Л.М., Савилов Е.Д. Загрязнение источников водоснабжения и питьевой воды патогенными вирусами на различных территориях Восточно-Сибирского региона // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра отделения Российской Академии медицинских наук*. 2007. Т. 3, № 55. С. 13–15.
18. Миндлина А.Я. Современные аспекты эпидемиологии и профилактики вирусного гепатита А // *Медицинская сестра*. 2005. № 1. С. 5–8.
19. Зуева Л.П., Яфеев Р.Х. *Эпидемиология: учебник*. СПб.: «Фолиант»; 2015. 752 с.
20. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сталевская А.В. Возрастная характеристика эпидемического процесса гепатита А в федеральных округах России в современный период. Обоснования необходимости введения плановой вакцинопрофилактики гепатита А у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2012. Т. 9, № 1. С. 20–24.
21. Лыткина И.Н., Шулакова Н.И., Филатов Н.Н., Глиненко В.М. Профилактика гепатита А в Москве // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 2. С. 55–60.

References

1. WHO: *Hepatitis A. fact sheet* № 328. WHO electronic library 2014. Available at: <https://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/hepa-final.pdf> Accessed: 12 Dec 2018.
2. Onishchenko GG, Ignatieva ME. Effectiveness of hepatitis a vaccine prevention in the Republic of Sakha (Yakutia). *Problemy osobo opasnyh infekcij*. [Problems of especially dangerous infections]. 2016;3:44–46. (In Russ.)
3. Shakhgildyan IV, Mikhailov MI, Ershova ON, et al. Hepatitis A: 20-year way from selective to planned vaccination against this infection in some foreign countries and regions of Russia. *Mir virusnyh gepatitov*. [The world of viral hepatitis]. 2013;3:5–7. (In Russ.)
4. WHO Protocol on water and health: making a difference. 2016. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/97834/WaterProtocol_2006upd_web_rus.pdf?ua=1 Accessed: 12 Dec 2018.
5. Mukomolov SL, Mihajlov MI, Semenenko TA, et al. Hepatitis A burden in the Russian Federation: scientific review. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2014;6(79):24–32. (In Russ.)
6. Sitnikov IG, Bokhonov MS. Hepatitis A: the current situation in Russia and Yaroslavl region. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2011;2(57):82–88. (In Russ.)
7. Pavroz KA, Isaeva NV, Menshikov MG, et al. Epidemiologic patterns and the efficiency of vaccinal prevention of hepatitis A in the Perm region. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2011;5(60):76–80. (In Russ.)
8. Kirillova LD, Fatina NM, Konnova TN. Experience of hepatitis a immunoprophylaxis in the Lipetsk region. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2011;2(57):75–77. (In Russ.)
9. Druzhinina TA. Features of epidemiology of viral hepatitis a in the Yaroslavl region in the conditions of specific immunization. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2011;2(57):78–82. (In Russ.)

10. Solovyov MYu, Kovalev EV. Features of epidemiology and vaccine prevention of viral hepatitis a in the southern Federal district. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2011;3(58):101–108. (In Russ.)
11. Shakhgildyan IV, Mikhailov MI, Ershova ON, et al. The current strategy for control of hepatitis A: experience of carrying out routine vaccination in the regional immunization schedule. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2011;2(57):51–54. (In Russ.)
12. Astafiev VA, Stepanenko LA, Pogorelov VI. Assessment of the incidence of acute viral hepatitis a in the population of the Irkutsk region. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). [Siberian medical journal (Irkutsk)]*. 2013;6(121):110–113. (In Russ.)
13. Sekulovich AF. From the history of the fight against infectious diseases in the Irkutsk region. *Essays. Irkutsk: Izd-vo Irkutskogo un-ta; 1994. 240 p.* (In Russ.)
14. Kiklevich VT, Ilina SV, Savilov ED. Viral hepatitis a in children in conditions of technogenic pollution. *Children's diseases and ecology: Clinical and ecological features in the East Siberian region*. Novosibirsk: Nauka; 2001. 192 p. (In Russ.)
15. Karnaukhova GA. Hydrochemistry of the Angara and reservoirs of the Angara cascade. *Vodnye resursy. [Water resources management]*. 2008;35(1):72–80. (In Russ.)
16. Potapova MO, Ignatieva LP. Hygienic assessment of drinking water quality of underground sources of the Irkutsk region. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). [Siberian medical journal (Irkutsk)]*. 2016;4:23–25. (In Russ.)
17. Astafiev VA, Dukhanin AV, Mamontov LM, Savilov ED. Pollution of sources of water supply and drinking water by pathogenic viruses in different areas of the East Siberian region. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra otdeleniya Rossijskoj Akademii medicinskih nauk [Bulletin of the East Siberian scientific center of the Russian Academy of medical Sciences]*. 2007;3(55):13–15. (In Russ.)
18. Mindlin AYa. Modern aspects of the epidemiology and prevention of viral hepatitis A. *Medicinskaya sestra [Nurse]*. 2005;1:5–8. (In Russ.)
19. Zueva LP, Yafaev RH. *Epidemiology: a textbook*. SPb.: Ltd. Publishing Folio; 2015. 752 p. (In Russ.)
20. Mukomolov SL, Levakova IA, Stalewska AV. Age characteristics of the epidemic process of hepatitis A in the Federal districts of Russia in the modern period. *Substantiation of the need for the introduction of routine vaccination of hepatitis A in children. Pediatriceskaya farmakologiya. [Pediatric pharmacology]*. 2012;9(1):20–24. (In Russ.)
21. Lytkina IN, Shulakov NI, Filatov NN, Grinenko VM. Prevention of hepatitis A in Moscow. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2011;2(57):55–60. (In Russ.)

Об авторах

- **Татьяна Александровна Баянова** – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета. 664003 г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. +7-914-902-18-05, bayanova_tanya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4289-3460>.
- **Надежда Алексеевна Лиханова** – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Иркутской области. +7 (3952) 24-33-67, epid@38.rospotrebnadzor.ru.
- **Наталья Александровна Кравченко** – ассистент кафедры эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета. 664003 г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. +7-983-401-36-86. tasha_v_gorode@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9839-6629>.
- **Марина Олеговна Потапова** – к.м.н., доцент кафедры коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков Иркутского государственного медицинского университета. 664003 г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. +7-924-63-55-001, potapova21@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2189-2477>.
- **Лариса Павловна Игнатьева** – д.б.н., профессор, заведующая кафедрой коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, Иркутского государственного медицинского университета. 664003 г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. +7-902-513-51-83, IgnatievaLP@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3945-2018>.
- **Инга Геннадьевна Жданова-Заплевичко** – начальник отдела организации деятельности Управления Роспотребнадзора по Иркутской области. +7-914-935-23-27, sgm@38.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0916-0302>.
- **Александр Дмитриевич Ботвинкин** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета. 664003 г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. +7-914-941-89-40, botvinkin_ismu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0920-1330>.

Поступила: 28.12.2019. Принята к печати: 10.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatiana A. Bayanova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of department of epidemiology of Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoevosstanie, Irkutsk, Russian Federation 664003. +7-914-902-18-05, bayanova_tanya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4289-3460>.
- **Nadezhda A. Lihanova** – chief specialist-expert of the department of epidemiological surveillance of Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Irkutsk region. +7 (3952) 24-33-67, epid@38.rospotrebnadzor.ru.
- **Natalya A. Kravchenko** – assistant of department of epidemiology of Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoevosstanie, Irkutsk, Russian Federation 664003. +7-983-401-36-86, fax +7(3952) 243825, tasha_v_gorode@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9839-6629>.
- **Marina O. Potapova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of department municipal hygiene and hygiene of children of Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoevosstanie, Irkutsk, Russian Federation 664003. +7-924-63-55-001, potapova21@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2189-2477>.
- **Larisa P. Ignatieva** – Dr. Sci. (Biol.) professor, of department municipal hygiene and hygiene of children of Irkutsk State Medical University 1, Krasnoevosstanie, Irkutsk, Russian Federation 664003. +7-902-513-51-83, IgnatievaLP@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3945-2018>.
- **Inga G. Zhdanova-Zaplevichko** – head of the organization of Department activities of Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Irkutsk region. +7-914-935-23-27, sgm@38.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0916-0302>.
- **Alexander D. Botvinkin** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the epidemiology department of Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoevosstanie, Irkutsk, Russian Federation 664003. +7-914-941-89-40, botvinkin_ismu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0920-1330>.

Received: 28.12.2019. Accepted: 10.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Перечень территорий Российской Федерации, эндемичных по клещевому энцефалиту в 2018 г.

Перечень административных территорий субъектов Российской Федерации, эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту в 2018 г., представлен Роспотребнадзором для использования в работе и планирования профилактических мероприятий в 2019 г.

Субъекты РФ, имеющие эндемичное по клещевому энцефалиту территории: Ивановская область (из 27 административных территорий (а/т) 3 а/т – эндемичные), Московская область (из 53 а/т 2 а/т – эндемичные), Тверская область (из 37 а/т 12 а/т эндемичные), Ярославская область (из 23 а/т 18 а/т – эндемичные), Архангельская область (из 25 а/т 18 а/т – эндемичные), Вологодская область (все 26 а/т области – эндемичные), Калининградская область (все 22 а/т – эндемичные), Республика Карелия (из 18 а/т 13 а/т – эндемичные), Республика Коми (из 20 а/т 8 а/т – эндемичные), Ленинградская область (все 17 а/т – эндемичные), Новгородская область (все 24 а/т эндемичные), Псковская область (все 26 а/т эндемичные), г. Санкт-Петербург (из 18 а/т 6 а/т эндемичные), Республика Крым (из 25 а/т 10 а/т эндемичные), г. Севастополь (вся территория эндемична), Кировская область (все 40 а/т – эндемичные), Нижегородская область (из 50 а/т 31 а/т – эндемична), Оренбургская область (из 47 а/т 7 а/т – эндемичные), Республика Башкор-

тостан (из 68 а/т 42 – эндемичные), Республика Марий Эл (из 17 а/т 11 а/т – эндемичные), Республика Татарстан (из 45 а/т 30 а/т – эндемичные), Самарская область (из 35 а/т 26 а/т – эндемичные), Удмуртская Республика (все 29 а/т – эндемичные), Ульяновская область (из 24 а/т 5 а/т – эндемичные), Курганская область (из 26 а/т 19 а/т – эндемичные), Свердловская область (все 94 а/т эндемичные), Тюменская область (все 23 а/т эндемичные), Ханты-Мансийский АО -Югра (из 22 а/т 19 – эндемичные), Челябинская область (все 38 а/т эндемичные), Республика Алтай (все 11 а/т эндемичные), Алтайский край (все 68 а/т эндемичные), Республика Бурятия (из 22 а/т 18 а/т – эндемичные), Иркутская область (из 36 а/т 30 а/т – эндемичные), Кемеровская область (все 38 а/т эндемичные), Красноярский край (из 61 а/т 57 а/т – эндемичные), Новосибирская область (из 33 а/т 23 а/т – эндемичные), Омская область (из 33 а/т 16 – эндемичные), Томская область (все 20 а/т эндемичные), Республика Тыва (из 18 а/т 13 а/т – эндемичные), Республика Хакасия (из 13 а/т 10 а/т – эндемичные), Забайкальский край (из 32 а/т 24 а/т – эндемичные), Амурская область (из 28 а/т 16 а/т – эндемичные), Еврейская автономная область (все 6 а/т эндемичные), Приморский край (все 32 а/т эндемичные).

Источник: <http://rospotrebnadzor.ru>

Оценка уровня вируснейтрализующих антител к энтеровирусу 71 у детей в г. Екатеринбурге (2010–2017 гг.)

О. М. Оленькова*, Н. С. Субботина, В. В. Нечаева, Я. Б. Бейкин

МАУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург

Резюме

Цель исследования: провести анализ результатов обследования детей с диагнозом «ЭВИ, менингеальная форма», поставленном в 2010–2017 гг. и оценить уровень выработки у детей вируснейтрализующих антител к энтеровирусу 71 (ЭВ 71) на фоне увеличения эпидемиологической значимости данного возбудителя. **Материалы и методы.** Материалом для вирусологического исследования служили носоглоточные смывы и пробы фекалий (2–3 пробы). Всего с 2010 по 2017 г. в работу были взяты клинические материалы от 3558 человек, госпитализированных в инфекционные отделения больниц г. Екатеринбурга. Энтеровирусы выделяли, используя метод заражения перевиваемых клеточных линий (RD, Нер-2 и L20B). Для серологических исследований (PH с эталонным штаммом ЭВ 71) были использованы парные пробы сывороток крови этих же пациентов ($n = 3336$), взятые с интервалом 14–21 день. **Результаты и обсуждение.** Процент положительных результатов (наличие специфических антител в титре 1:8 и выше) среди всех обследованных лиц в целом составил 35,5%. Удельный вес пациентов с наличием титров специфических антител к ЭВ 71 колебался от 41,9% (2013 г.) до 24,4% (2015 г.). Среди обследованных большинство было в возрасте от 1 до 14 лет ($n = 2634$). Наибольшее количество детей с наличием вируснейтрализующих антител к ЭВ 71 входило в возрастную группу 12 лет и старше (45,6%). У детей младшего возраста (3–7 лет) доля лиц, у которых в сыворотке крови выявлены антитела, составила 28,9%. **Выводы.** Результаты проведенных исследований подтверждают наличие циркуляции энтеровируса 71 типа на территории г. Екатеринбурга. Максимальный риск возможного инфицирования присутствует в возрастной группе детей от 1 года до 7 лет.

Ключевые слова: энтеровирусы, дети, вируснейтрализующие антитела, защитные титры

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Оленькова О. М., Субботина Н. С., Нечаева В. В. и др. Оценка уровня вируснейтрализующих антител к энтеровирусу 71 у детей в г. Екатеринбурге (2010–2017 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 84–88. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-84-88>.

Assessment of the Level of Virus Neutralizing Antibodies to Enterovirus 71 in Children in Ekaterinburg (2010–2017)

O. M. Olenkova**, N. S. Subbotina, V. V. Nechaeva, J. B. Beykin

Municipal autonomous institution «Clinical and diagnostic center», Ekaterinburg

Abstract

Aim of research. To analyze the results of the examination of children diagnosed with EVI, meningeal form in the period 2010–2017 and to assess the level of production of viral neutralizing antibodies to enterovirus 71 in children against the background of increasing epidemiological significance of this pathogen. **Materials and methods.** Nasopharyngeal flushes and faecal samples (2–3 samples) served as the material for virological research. In total for the period 2010–2017 into work were taken the clinical materials from 3558 people hospitalized in infectious diseases departments of hospitals of the city of Ekaterinburg. Enteroviruses were isolated using the method of infection of transplanted cell lines (RD, ner-2 and L20B). For serological studies (PH with reference strain EV71) were used paired serum samples of the same patients ($n = 3336$), taken at intervals of 14–21 days. **Results and discussion.** The percentage of positive results (the presence of specific antibodies in the titer 1:8 and above) among all the examined persons as a whole was 35.5%. Proportion of patients with of titers of specific antibodies to EV71 in the annual section ranged from 41.9% (2013) to 24.4% (2015). The maximum number among the examined patients ($n = 2634$) was children aged 1–14 years. The largest number of children with the viral neutralizing antibodies to EV-71 was in the group of patients 12 years and older (45.6%). In young children (3–7 years), the proportion of persons with serum antibodies was 28.9%. **Conclusion.** The results of our studies confirm the presence

* Для переписки: Оленькова Ольга Михайловна, к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии Муниципального автономного учреждения «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, ул. 8-Марта-78-В, 620144. 8 (343)-205-82-59, 8-902-87-18174, oom@kdc-lab.ru. и др.

** For correspondence: Olenkova Olga Mikhailovna, Cand. Sci. (Med.), head of laboratory of Virology of Municipal Autonomous institution «Clinical diagnostic center», str. 8-Mar-78-V, Ekaterinburg 620144, Russia. +7 (343) 205-82-59, +7-902-87-18174, oom@kdc-lab.ru. ©Olenkova O. M. et al.

of type 71 Enterovirus circulation in the territory of Ekaterinburg. The maximum risk of possible infection is in the group of children in the age of 1–7 years.

Key word: enteroviruses, children, virus neutralizing antibodies, protective titers

No conflict of interest to declare.

For citation: Olenkova O. M., Subbotina N. S., Nechaeva V. V. et al. Assessment of the Level of Virus Neutralizing Antibodies to Enterovirus 71 in Children in Ekaterinburg (2010–2017). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 84–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-84-88>.

Введение

Энтеровирус 71 типа (ЭВ71, EV71) – нейротропный энтеровирус человека. Впервые ЭВ 71 выявлен в Калифорнии (США) в 1969 г. Он относится к роду *Enterovirus*, сем. *Picornaviridae*. Согласно современной классификации ЭВ 71 является энтеровирусом А человека (HEV-A). На основе сравнительного анализа нуклеотидной последовательности гена основного капсидного белка VP1 среди ЭВ 71 выделены четыре генотипа вируса (четыре независимых генетических линии) – А, В, С и D. Прототипный штамм ЭВ 71 *BrCr* отнесен к генотипу А, который представлен двумя субгенотипами А-1 и А-2. ЭВ 71А-1 был идентифицирован на территориях США, Японии, Болгарии, Венгрии в период до 1978 г. [1]. Начиная с 1980 г. на о. Тайвань, в Японии и Малазии стал циркулировать ЭВ 71А-2. Штаммы, изолированные в США и Австралии в 1972–1988 гг., в Колумбии в 1994 г., в Малазии и Японии в 1997 г., на Тайване в 1998 г. имели генотип В. Генотип С ЭВ 71 впервые был идентифицирован в США, Австралии и Китае в 1985 г. В Индии в 2003 г. впервые выделен генотип D от больного с HFMD (синдром рука – нога – рот – англ. hand, foot and mouth disease) [2].

На сегодняшний день большая часть существующих диагностических сывороток для идентификации ЭВ 71 изготовлена к прототипному штамму ЭВ 71 *BrCr*. Этот штамм антигенно несколько отличается от современных штаммов ЭВ 71. Сыворотки к штамму *BrCr* нейтрализуют современные штаммы ЭВ 71 и могут быть использованы для их идентификации в РН инфекционности, но их титр к циркулирующим штаммам может быть в 2–8 раз ниже, чем к штамму *BrCr*, вследствие антигенных различий прототипного и современных штаммов [3].

В России надзор за энтеровирусами осуществляется в рамках программы ВОЗ по ликвидации полиомиелита и энтеровирусного надзора в РФ и странах СНГ. ЭВ 71 выявляется наряду со всеми остальными энтеровирусами, т.е. непосредственный надзор за циркуляцией именно ЭВ 71 не ведется. Тем не менее, существуют данные, что в с 2000 по 2013 г. на территории РФ циркулировали субгенотипы С1 и С2 ЭВ 71, а в 2009 г. впервые выделен и с 2011 г. доминирует субгенотип С4. По данным молекулярно-эпидемиологического исследования, известно, что были случаи многократного заноса ЭВ 71 в Российскую

Федерацию. Наиболее близкородственные российским изолятам вирусы субгенотипов С1 и С2 выделены в Европе, субгенотип С4 – в Китае [4].

К сожалению, в России не изучены бессимптомная циркуляция ЭВ 71 и формирующийся в результате коллективный иммунитет. На основании имеющихся данных изучения энтеровирусных инфекций можно полагать, что ЭВ 71 циркулирует на территории нашей страны и вызывает спорадические случаи заболеваний, возможно даже с тяжелым течением и летальным исходом [1,3,5]. Есть данные, что связанных с ЭВ 71 вспышек на территории нашей страны зафиксировано не было [3]. Однако в мае–июне 2013 г. в Ростове-на-Дону произошла первая в России вспышка инфекции, вызванная энтеровирусом 71 типа. Молекулярно-эпидемиологическое изучение показало, что возбудителем данной вспышки был ЭВ 71 субгенотипа С4, отличавшийся на 1,8–2% нуклеотидной последовательности в области генома VP1 от вирусов, выделенных в Китае в 2010–2011 гг. [2]. В 2014 г. ЭВ 71-инфекция была диагностирована у 153 жителей Ростовской области, что связано с попаданием возбудителя в окружающую среду и формированием носительства [6].

В 2009–2011 гг. в ИПВЭ им. М. П. Чумакова была изучена сероэпидемиология ЭВ 71 в шести регионах Российской Федерации. Антитела к энтеровирусу 71 типа были выявлены у 5–20% детей в возрасте 1–2 лет и у 27–80% детей 3–5 лет. Доля серопозитивных лиц среди здоровых детей 1–2 лет в регионах России колебалась от 5% (Ростовская область) до 20% (Республика Тыва). Удельный вес серопозитивных лиц среди детей от 3 до 5 лет варьировал от 22–25% (Московская, Свердловская и Ростовская области) до 41–45% (Республика Саха (Якутия), Хабаровский край) и 83% (Республика Тыва) [2].

Первые исследования по определению антител к ЭВ 71 среди детского населения в г. Свердловске были проведены в 1983–1985 гг. (Власова Л. В. с соавт., 1986). Динамическое наблюдение выявило тенденцию к возрастанию проэпидемичивания этим вирусом. Аналогичная работа была проведена в г. Екатеринбурге (бывший Свердловск) в 1995–1996 гг. и также была зафиксирована циркуляция ЭВ 71 среди детского населения города.

Цель работы – проанализировать результаты обследования детей с диагнозом «ЭВИ,

менингеальная форма» в г. Екатеринбурге за восьмилетний период (2010–2017 гг.) и оценить уровень выработки вируснейтрализующих антител к энтеровирусу 71 на фоне увеличения его эпидемиологической значимости.

Материалы и методы

В лабораторию вирусологии МАУ «Клинико-диагностический центр» в 2010–2017 гг. для проведения вирусологических исследований поступили клинические образцы от 3558 человек, госпитализированных в инфекционные отделения больниц г. Екатеринбурга с диагнозом «ЭВИ, менингеальная форма». Сыворотки от 3336 пациентов были исследованы в РН с эталонным штаммом ЭВ 71 (2634 – от детей, 702 – от взрослых).

Лабораторное исследование и интерпретацию результатов проводили согласно методическим указаниям «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусных (неполио) инфекций» [7]. Материалом для вирусологического исследования служили носоглоточные смывы, пробы фекалий (2–3 пробы), для серологического изучения – парные пробы сывороток крови, взятые с интервалом 14–21 день.

Энтеровирусы выделяли, используя метод заражения перевиваемых клеточных линий, при котором присутствие вируса в пробе инфекционного материала вызывает дегенерацию клеток или цитопатогенное действие (ЦПД). Работа велась на трех видах клеточных культур: RD (линия клеток, полученная из рабдомиосаркомы человека), Нер-2 (культура клеток, полученная из эпидермоидной карциномы человека) и L20В (культура клеток, созданная на основе мышинной линии L-клеток). Все ткани были получены из Регионального центра эпидемиологического надзора за ПОЛИО/ОВП (ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», Роспотребнадзора).

Изоляты были идентифицированы с помощью стандартных специфических сывороток производства ФГБУН «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН». Вируснейтрализующие антитела определяли в реакции нейтрализации (микрометод) с аутоштаммами и эталонным штаммом ЭВ 71 (тип штамма BrCr).

Результаты и обсуждение

Процент положительных результатов (наличие специфических антител в титре 1:8 и выше) среди всех исследованных сывороток крови в целом составил 35,5%. Удельный вес сывороток с титром специфических антител к ЭВ 71 в ежегодном разрезе колебался от 41,9% (2013 г.) до 24,4% (2015 г.) (рис. 1).

Регистрируется в последние годы заболеваемость ЭВИ преимущественно среди детей дошкольного, школьного и юношеского возраста [6, 8, 9]. В связи с этим, максимальное количество среди обследованных в нашем исследовании составили пациенты в возрасте от 1 до 14 лет (n = 2634). Все дети ретроспективно были разделены на возрастные группы: 0–3 года, 3–7 лет, 7–12 лет и 12 лет и старше.

Показано, что наибольшее количество детей с наличием вируснейтрализующих антител к ЭВ 71 было в группе пациентов 12 лет и старше – 45,6% (рис. 2). При этом доля детей с титрами антител 1:8 – 1:16 составила 24,4%, с титрами 1:32 и выше – 21,3%. Сероконверсия отмечена лишь в 3,4% случаев (рис. 3). В возрастной группе – 3–7 лет были получены следующие результаты: доля лиц, у которых в сыворотке крови выявлены антитела – 28,9%, из них с титрами 1:8 – 1:16 – 10,0%, с титрами 1:32 и выше – 18,9% (рис. 2, 3). Диагностически значимый прирост титра антител в парных сыворотках крови у детей этой возрастной группы (т.е. наличие косвенного подтверждения присутствия инфекции) – отмечен у 4,6% лиц.

Рисунок 1. Количество обследованных лиц и результаты серологических исследований в 2010–2017 гг.
 Figure 1. The number of examined persons and the results of serological studies in 2010–2017

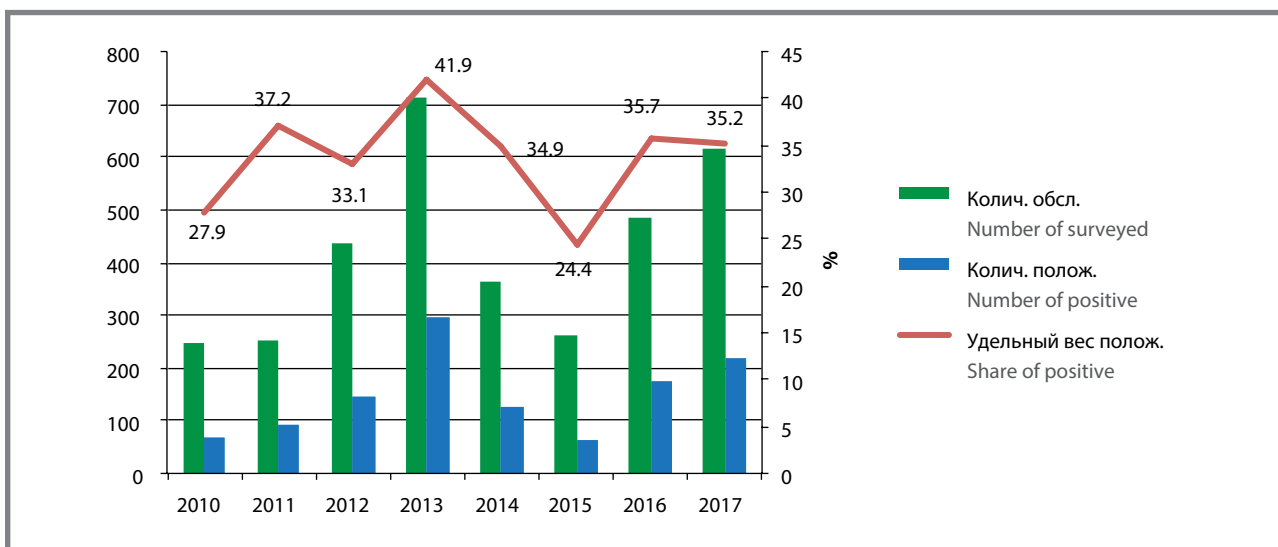


Рисунок 2. Количество детей разных возрастных групп с наличием вируснейтрализующих антител к ЭВ 71 (2010–2017 гг.)

Figure 2. The number of children of different age groups with the presence of viral neutralizing antibodies to EV-71 (2010–2017)

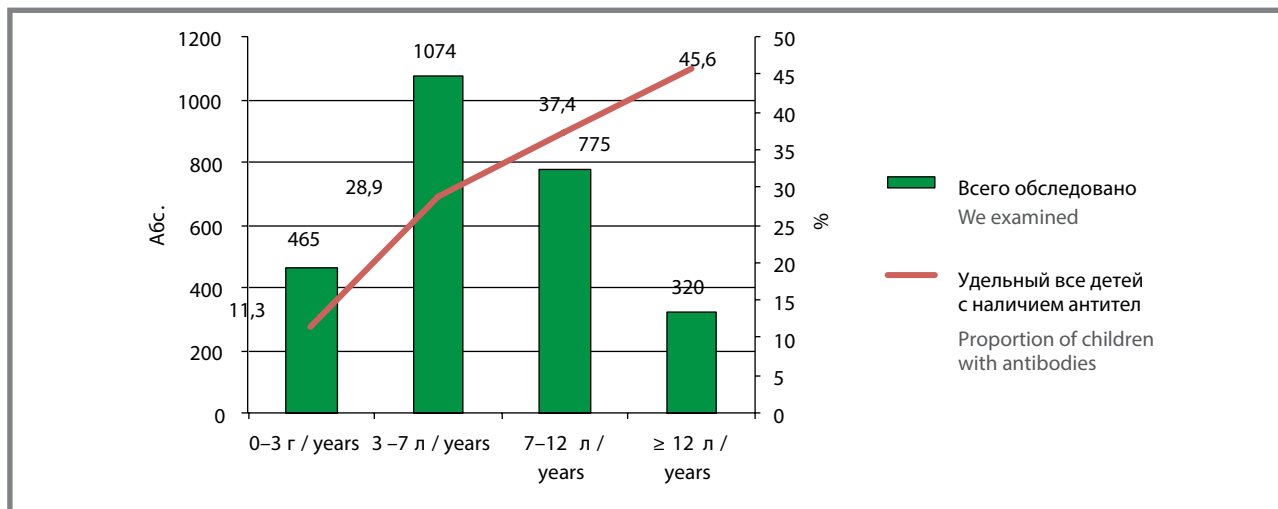


Рисунок 3. Результаты серологического обследования детей разных возрастных групп в 2010–2017 гг.

Figure 3. Results of serological examination of children of different age groups in 2010–2017

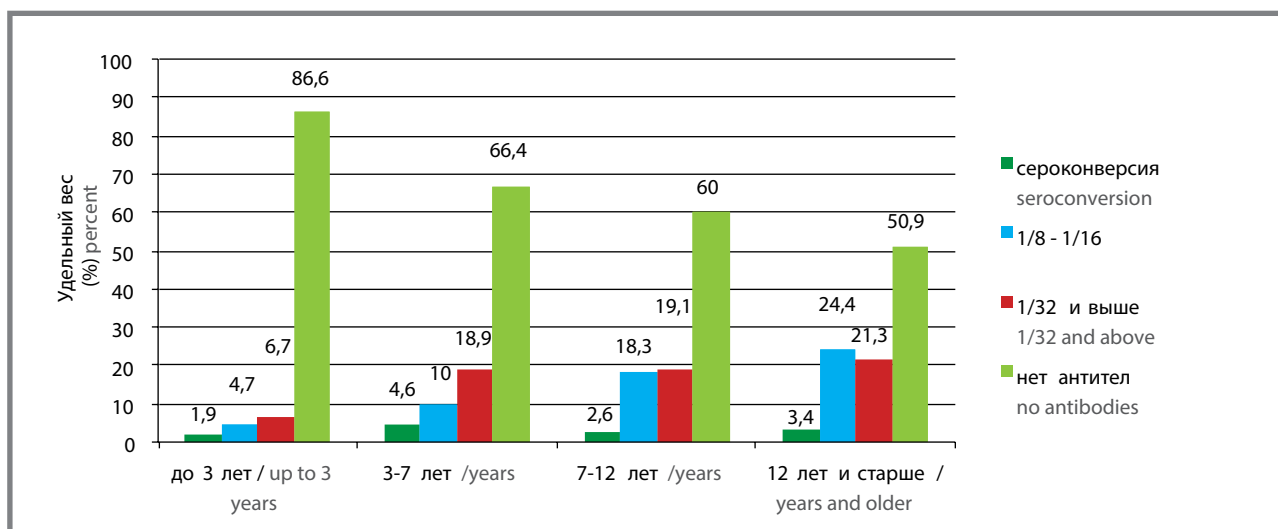
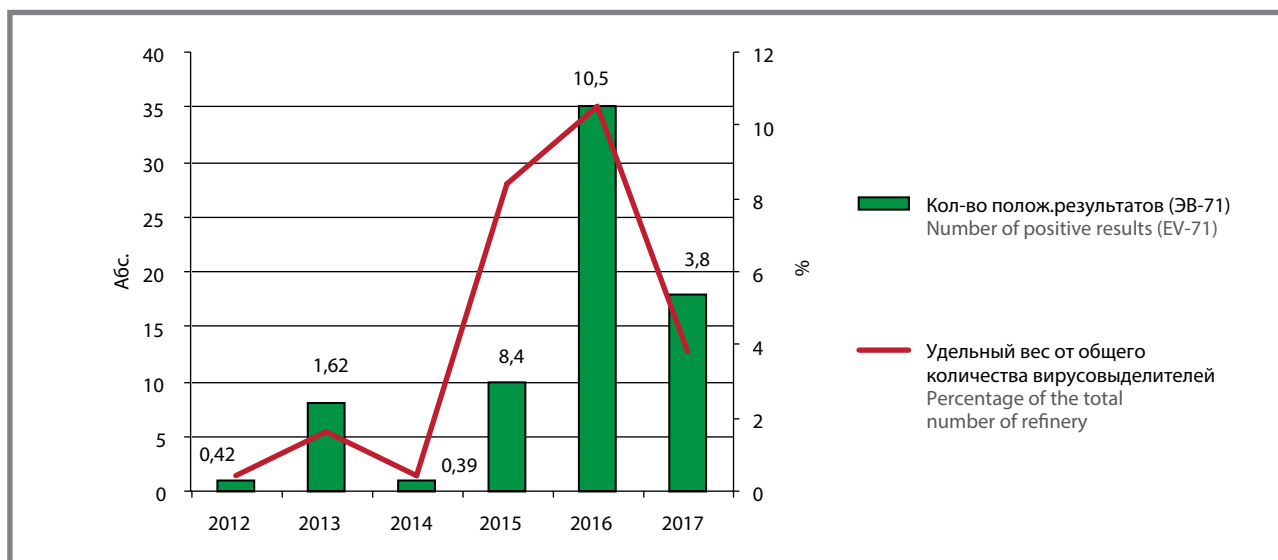


Рисунок 4. Результаты выделения ЭВ 71 из клинического материала заболевших детей в период 2012–2017 гг.

Figure 4. Results of isolation of EV-71 from the clinical material of sick children in the period 2012–2017



За анализируемый период (2010–2017 гг.) при обследовании детей с ЭВ инфекцией были выделены энтеровирусы разных типов (преимущественно вирусы ЕСНО и Коксаки В). Начиная с 2012 г. к спектру идентифицированных энтеровирусов присоединился ЭВ 71. Всего с 2012 г. по 2017 г. ЭВ 71 выделен из клинического материала 73 человек (рис. 4). Максимальное количество лиц-выделителей ЭВ 71 отмечено в 2015 г. и 2016 г. (8,4 и 10,5% соответственно от всего числа положительных результатов). В целом удельный вес вирусов ЭВ 71 в спектре всех установленных энтеровирусов в 2012–2017 гг. составил 3,8%.

Минимальный возраст детей, у которых этиологическим агентом ЭВИ был ЭВ 71, соответствовал 7 месяцам, максимальный – 14 лет. Большую часть заболевших ЭВ 71-инфекцией составили дети в возрасте от 3 до 7 лет – 44 человека из 73 вирусывыделителей, дети в возрасте от 1 до 3 лет – 18 человек.

Выводы

1. Результаты проведенных нами исследований подтверждают наличие циркуляции энтеровируса 71 типа на территории г. Екатеринбурга.

2. Известно, что энтеровирусной инфекции в большей степени подвержены дети в возрасте 3–7 лет (Злобин В.И., Львов Д.К., 2008; Тимченко В. Н., Чернова Т. М., 2012; Мартынова Г. П., 2017). В нашем исследовании максимальное количество из числа обследованных также составили пациенты 3–7 лет (40,8%); удельный вес детей данной возрастной группы, у которых причиной развития заболевания был ЭВ71, соответствовал 60,3%.

3. Показано, что дети младшего возраста (от 1 до 3 лет) имеют высокий риск инфицирования ЭВ 71: доля вирусывыделителей составила 24,7%; 86,6% детей указанного возраста не имеют вируснейтрализующих антител.

4. Обследование детей 12 лет и старше показало, что они в большей степени защищены от развития ЭВ 71-инфекции, о чем свидетельствует высокий удельный вес лиц с наличием титров вируснейтрализующих антител (титры 1:8–1:16 – 24,4%, 1:35 и выше – 21,3%). Вместе с тем, риск развития ЭВИ, вызванной ЭВ 71 все же существует, что подтверждается наличием сероконверсии у 3,4% обследованных.

Литература

1. Ахмадишина Л.В., Иванова О.Е., Еремеева Т.П. и др. Сероэпидемиология энтеровируса 71 типа на территории Хабаровского края // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 5. (Электронный журнал).
2. Ахмадишина Л.В. Молекулярная эволюция и сероэпидемиология энтеровируса 71 типа на территории Российской Федерации: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2013.
3. Лукашев А.Н., Королева Г.А., Лашкевич В.А., Михайлов М.И. Энтеровирус 71: эпидемиология и диагностика // *Журнал микробиологии*. 2009. № 3. С. 110–116.
4. Ахмадишина Л.В., Иванова О.Е., Королева Г.А. и др. Молекулярная эпидемиология и сероэпидемиология энтеровируса 71 типа в Российской Федерации // *Инфекция и иммунитет*. 2013. Т. 3, № 2, С. 111–112.
5. Письмо Главного государственного санитарного врача России Г.Г. Онищенко от 15.05.2008 г. № 01/5023-8-32 «О рекомендациях по эпидемиологии, клинике, диагностике и профилактике заболеваний, вызванных энтеровирусом 71 типа // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008. № 3.
6. Симовоньян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Л.Ф. и др. Патология ЦНС у детей с энтеровирусной-71 инфекцией в эпидемический и межэпидемический периоды // *Детские инфекции*. 2015. № 3. С. 11–17.
7. МУ 3.1.1.2363-08 Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции. М.; 2008.
8. Петрова И.С., Шишов А.С., Базарова М.В. и др. Особенности течения энтеровирусных инфекций с менингитом у взрослых в эпидемическом сезоне 2013 г. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. № 3. С. 15–22.
9. Лукашевич В.А., Королева Г.А., Лукашев А.Н. и др. Энтеровирус типа 71: ящуроподобное заболевание, энцефаломиелит, острый отек легких // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011. № 6. С. 38–48.

References

1. Akhmadishina LV, Ivanova OE, Ereemeeva TP, et al. Seroepidemiologia enterovirus 71 type on the territory of Khabarovsk Krai. *Modern problems of science and education*. 2013;5. (E-journal). (In Russ.)
2. Akhmadishina LV. Molecular evolution and seroepidemiology of type 71 enterovirus in the Russian Federation: Doc. of med. sci. diss. Moscow; 2013. (In Russ.)
3. Lukashev AN, Koroleva GA, Lashkevich VA, Mikhailov MI. Enterovirus 71: epidemiology and diagnosis. *Journal of Microbiology*. 2009;3:110–116.
4. Akhmadishina LV, Ivanova OE, Koroleva GA, et al. Molecular epidemiology and seroepidemiology of type 71 enterovirus in the Russian Federation. *Infection and immunity*. 2013;3(2):111–112. (In Russ.)
5. Letter of the Chief state sanitary doctor Of Russia GG Onishchenko from 15.05.2008 g. № 01/5023-8-32 «On the recommendations on epidemiology, clinic, diagnosis and prevention of diseases caused by enterovirus type 71». *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2008;3. (In Russ.)
6. Shimovonyan EN, Denisenko VB, Butala LF, et al. Pathology of the Central nervous system in children with enterovirus-71 infection in the epidemic and interepidemic periods. *Childhood infections*. 2015;3:11–17. (In Russ.)
7. МУ 3.1.1.2363-08 Epidemiological surveillance and prevention of enterovirus (Napoli) infection. M.; 2008. (In Russ.)
8. Petrov SI, Shishov AS, Bazarova MV, et al. Features of the course of enterovirus infections with meningitis in adults in the epidemic season of 2013. *Epidemiology and infectious diseases*. 2014;3:15–22. (In Russ.)
9. Lukashevich VA, Koroleva GA, Lukashev AN, et al. Enterovirus type 71: FMD-like disease, encephalomyelitis, acute pulmonary edema. *Epidemiology and infectious diseases*. 2011;6:38–48.

Об авторах

- **Ольга Михайловна Оленькова** – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии Муниципального автономного учреждения «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, ул. 8-Марта-78-В, 620144. 8 (343)-205-82-59, 8-902-87-18174, oom@kdc-lab.ru.
- **Наталья Стасиславовна Субботина** – врач лаборатории вирусологии Муниципального автономного учреждения «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, ул. 8-Марта-78-В, 620144. 8 (343) 205-82-59, dcldevir@mail.ru.
- **Валерия Вячеславовна Нечаева** – врач лаборатории вирусологии Муниципального автономного учреждения «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, ул. 8-Марта-78-В, 620144. 8 (343) 205-82-59, dcldevir@mail.ru.
- **Яков Борисович Бейкин** – д.м.н., профессор, главный врач Муниципального автономного учреждения «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, ул. 8-Марта-78-В, 620144. 8 (343) 204-71-34, inbox@kdc-lab.ru.

Поступила: 1.10.2018. Принята к печати: 21.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga M. Olenkova** – Cand. Sci. (Med.), head of laboratory of Virology of Municipal Autonomous institution «Clinical diagnostic center», str. 8-Mar-78-V, Ekaterinburg 620144, Russia. +7 (343) 205-82-59, +7-902-87-18174, oom@kdc-lab.ru.
- **Natalia S. Subbotina** – doctor of Virology laboratory of Municipal Autonomous institution «Clinical diagnostic center», str. 8-Mar-78-V, Ekaterinburg 620144, Russia. +7(343) 205-82-59, dcldevir@mail.ru.
- **Valeria V. Nechayev** – doctor of Virology laboratory of Municipal Autonomous institution «Clinical diagnostic center», str. 8-Mar-78-V, Ekaterinburg 620144, Russia. +7(343) 205-82-59, dcldevir@mail.ru.
- **Yakov B. Beykin** – Dr. Sci. (Med.), professor, head physician of Municipal Autonomous institution «Clinical diagnostic centers», str. 8-Mar-78-V, Ekaterinburg 620144, Russia. +7(343) 204-71-34, inbox@kdc-lab.ru.

Received: 1.10.2018. Accepted: 21.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-89-96>

Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией среди доноров компонентов крови, медицинских работников в Дальневосточном регионе (2008–2017 гг.)

Е. А. Базыкина*^{1,2}, В. Б. Туркутюков¹, О. Е. Троценко²¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток² ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Роспотребнадзора

Резюме

Целью исследования стал сравнительный анализ выявляемости ВИЧ-инфекции среди доноров, медицинских работников и населения Дальневосточного федерального округа (ДФО). **Материалы и методы.** Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа использовались доступные данные форм федерального государственного статистического наблюдения (№ 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»), а также информация, предоставленная региональными центрами по борьбе и профилактике со СПИДом за десятилетний период (2008–2017 гг.). Статистическая обработка включала общестатистические параметрические и непараметрические методы. **Результаты исследования.** В 2008–2017 гг. регистрируется рост охвата населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию, составив в ДФО в 2017 г. в среднем – $22,81 \pm 0,02\%$. Отмечается умеренный темп прироста (2,86%) числа случаев ВИЧ-инфекции среди доноров за 10-летний период. В группе медицинских работников аналогичной тенденции не выявлено, среднееголетний прирост составил 0,8%, что можно охарактеризовать как относительную стабильность процесса. При этом ни один из случаев инфицирования не связан с профессиональной деятельностью. Отсутствие статистически значимой корреляционной зависимости между распространенностью ВИЧ-инфекции среди населения ДФО, донорами компонентов крови и медицинскими работниками вероятно свидетельствует об относительной изолированности данных процессов. **Выводы.** Необходимо усиление просветительских мероприятий, касающихся ВИЧ-инфекции и других гемотрансмиссивных инфекций, как среди медицинских работников, так и всего населения для увеличения информированности о путях передачи данной инфекции и методах профилактики.

Ключевые слова: выявляемость ВИЧ, доноры крови и ее компонентов, медицинские работники, Дальневосточный Федеральный округ, темп прироста, эпидемический процесс

Конфликт интересов не заявлен.

Благодарности

Авторы работы благодарят главных врачей, а также эпидемиологов территориальных центров СПИД в ДФО за предоставленную информацию.

Для цитирования: Базыкина Е. А., Туркутюков В. Б., Троценко О. Е. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией среди доноров компонентов крови, медицинских работников в Дальневосточном регионе (2008–2017 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 89–96. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-89-96>.

Epidemiological Surveillance over HIV-infection among Blood Donors, Medical Practitioners in the Far Eastern Federal District (2008–2017)

Е. А. Bazykina**^{1,2}, V. B. Turkutyukov¹, O. E. Trotsenko²¹ Pacific state medical university of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia² Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing, Khabarovsk, Russia

Abstract

The objective of the research was to conduct a comparative analysis of HIV detection frequency in blood donors, medical practitioners and general population of the Far Eastern Federal district. **Materials and methods.** Analysis of the obtained data included general

* Для переписки: Базыкина Елена Анатольевна, Тихоокеанский государственный медицинский университет, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова 2, +7 (421)246-18-55, +7-929-408-73-83. alyonaf@yandex.ru. ©Базыкина Е. А. и др.

** For correspondence: Bazykina Elena A. junior research associate of the Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Vladivostok, Ostryakova avenue, 2, 690002, Russia. +7 (421)246-18-55, +7-929-408-73-83. alyonaf@yandex.ru. © Bazykina E. A. et al.

statistical methods involving parametric and nonparametric statistics. **Results.** During the years 2008–2017, an increase in medical examination coverage concerning citizens HIV-status was detected. The index in the Far Eastern Federal district in 2017 averaged $22.81 \pm 0.02\%$. A moderate accession rate (2.86%) of HIV-infection cases detection was registered among blood donors during the studied period of time. In the group of medical practitioners HIV-infection accession rate was low (0.8%) and the trend can be characterized as relatively stable. Should be noted that HIV-infection among medical staff was not associated with professional performance. No correlation was registered between HIV abundance in general population, blood donors and medical practitioners of the Far Eastern Federal district. This fact potentially indicates on the isolation of the epidemiological process in blood donors and medical practitioners. **Conclusion.** Preventive work against HIV-infection and other hemotransmissible diseases among medical staff and general population needs to be strengthened in order to increase awareness concerning transmission routs of the infections and existing preventive measures.

Key words: HIV-infection detection rate (abundance), blood donors, medical practitioners, Far Eastern Federal district, accession rate, epidemical process

No conflict of interest to declare.

Acknowledgments

The authors thank the chief physicians as well as the epidemiologists of the territorial AIDS centers in the Far Eastern Federal District for the information.

For citation: Bazykina E. A., Turkyukov V. B., Trotsenko O. E. Epidemiological Surveillance over HIV-infection among Blood Donors, Medical Practitioners in the Far Eastern Federal District (2008–2017). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 89–96 (In Russ.). <https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-89-96>.

Введение

Проблема ВИЧ-инфекции до сих пор остается нерешенным вопросом для мирового здравоохранения. При этом, учитывая складывающуюся неблагоприятную ситуацию относительно данного заболевания на территории Российской Федерации (РФ), необходимо предупреждать распространение ВИЧ-инфекции, особенно тщательно следя за безопасностью компонентов крови.

Не менее актуальным является мониторинг за удельным весом медицинских работников, живущих с ВИЧ. Данная проблема на сегодняшний день слабо освещена. Пик внимания к ней приходился на первые 14 лет XXI века [1–5], после 2015 г. имеются лишь единичные статьи [6,7]. Причем это либо обзоры литературы [2,3,5,6], либо исследования, посвященные анализу чрезвычайных ситуаций в лечебно-профилактических организациях [1,4,8], в то время как информация о заболеваемости медицинских работников ВИЧ-инфекцией позволяет провести оценку эффективности противоэпидемических мероприятий и их своевременную корректировку по предупреждению инфицирования работников сферы здравоохранения.

В связи с вышеизложенным, **целью исследования** стал сравнительный анализ выявляемости ВИЧ-инфекции среди доноров, медицинских работников и населения Дальневосточного федерального округа (ДФО).

Материалы и методы

Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа использовались доступные данные форм федерального государственного статистического наблюдения (№ 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ»,

форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»), а также информация, предоставленная региональными центрами по борьбе и профилактике со СПИДом за десятилетний период (2008–2017 гг.). Статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft Excell (2013) и Statistica 6.0. Вычислялись средние величины (M), ошибка средней величины (m), коэффициент корреляции по Спирмену (ρ), а также критический уровень значимости (p). Достоверными признавались показатели при $p < 0,05$. Средний темп прироста высчитывался методом наименьших квадратов.

Результаты и обсуждение

Первым этапом исследования стало изучение охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию населения ДФО, в том числе на отдельных территориях, а также сравнение полученных результатов с целевым уровнем, который в 2017 г. должен был достигать 21%, (распоряжение Правительства РФ от 20.10.2016 № 2203-р «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»). Целевой уровень был достигнут в целом в ДФО ($22,81 \pm 0,02\%$), на 7 из 9 территорий округа, кроме Приморского края – $20,60 \pm 0,03\%$ и Еврейской автономной области (ЕАО) – $19,06 \pm 0,10\%$. Наиболее высокий охват зарегистрирован в Чукотском автономном округе (ЧАО), Камчатском крае и Магаданской области. На восьми из 9 территорий ДФО, за исключением ЧАО, где с 2008–2013 гг. происходило снижение показателя объема тестирования с последующим увеличением его уровня, регистрируется увеличение охвата скрининговым обследованием на наличие ВИЧ-инфекции (табл. 1).

Таблица 1. Уровни охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию в ДФО и на отдельных его территориях в 2017 г.**Table 1. Medical examination coverage rate concerning citizens HIV-status in the Far Eastern Federal district and constituent entities in 2017**

Территория Constituent entity	Показатель 2017 г., %* Index of 2017, %*	Критерий Стьюдента, T Student t-test, T	Коэффициент достоверности отличий, p p-value	Средний темп прироста (2008- 2017 гг.), % Mean growth rate (2008-2017), %
ДФО Far Eastern Federal District	22,81 ± 0,02			2,5
Хабаровский край Khabarovsk region	23,001 ± 0,04	4,73	2,26*10 ⁻⁶	1,5
Приморский край Primorsky region	20,60 ± 0,03%	65,58	< 0,001	4,1
Амурская область Amur region	22,83 ± 0,05	0,39	0,69	3,9
ЕАО Jewish Autonomous district	19,06 ± 0,10	38,04	< 0,001	1,5
Республика Саха (Якутия) Republic Sakha (Yakutia)	22,52 ± 0,04	6,42	1,35*10 ⁻¹⁰	3,5
ЧАО Chukotka Autonomous district	26,72 ± 0,20	19,62	1,09*10 ⁻⁸⁵	-3,0
Камчатский край Kamchatka region	24,69 ± 0,08	23,85	9,9*10 ⁻¹²⁶	1,5
Сахалинская область Sakhalin region	28,12 ± 0,06	79,85	<0,001	1,6
Магаданская область Magadan region	33,10 ± 0,12	82,45	<0,001	2,4

Примечание: *Показатель указан с ошибкой средней величины (m).
Note: *The index is showed with a standard error (m).

Анализ выявляемости ВИЧ-инфекции среди медицинских работников ДФО показал, что на пяти территориях (Хабаровский край, ЕАО, Камчатский край, Сахалинская область, Магаданская область) на протяжении десятилетнего периода (2008–2017 гг.) не выявлено ни одного случая ВИЧ-инфекции, в Амурской области и ЧАО по одному медицинскому работнику с наличием антител к ВИЧ-инфекции, следует отметить, что в Республике Саха (Якутия) в течение последних двух лет зарегистрировано 5 медицинских работников с впервые поставленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» (2016 г. – 1 случай, 2017 г. – 4 случая). Необходимо подчеркнуть, что в Приморском крае (наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация в отношении ВИЧ-инфекции) среди медицинского персонала среднемноголетний темп убыли впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции составил 2,22%, что безусловно является благоприятным трендом. При этом ни один из случаев инфицирования не был связан с выполнением профессиональных обязанностей.

Следует отметить, что в связи с низким уровнем распространения ВИЧ-инфекции среди медицинских работников, для большей наглядности сравнительного анализа территориального распределения выявляемости ВИЧ-инфекции использовался

среднемноголетний уровень за 10 лет. Однако даже такой приём не позволил выявить статистически значимых региональных различий. В целом в ДФО эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди медицинских работников оставалась относительно стабильной и средний темп прироста составил 0,8% (табл. 2).

Изучение аналогичного показателя среди доноров крови и ее компонентов (далее доноров) показало, что ВИЧ-инфекция в 2008–2017 гг. выявлялась среди доноров на всех территориях ДФО за исключением ЧАО, где не зарегистрировано ни одного донора с антителами к ВИЧ. В среднем в ДФО в 2017 г. уровень выявляемости оказался равен 0,01 ± 0,001%, при этом динамику данного показателя можно охарактеризовать как умеренную, средний темп прироста – 2,86%. В целом статистически значимых отличий от среднего значения по ДФО на территориях в 2017 г. не выявлено. Однако при укрупнении периодов наблюдения (когда использован среднемноголетний показатель за 2008–2017 гг.) отмечено, что в Приморском крае выявляемость ВИЧ-инфекции среди доноров оказалась статистически значимо выше, а в Хабаровском крае, Республике Саха (Якутия) и Амурской области – ниже по сравнению со средним значением по ДФО (табл. 3).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 2. Сравнительный анализ территориального распределения выявляемости ВИЧ-инфекции в ДФО среди медицинских работников в 2008-2017 гг.

Table 2. Comparative analysis of HIV-infection detection frequency among medical staff of the Far Eastern Federal District in 2008-2017

Территория Constituent entity	Показатель за 2017 г., %* Index of 2017, %*	Коэффициент достоверности отличий, р Student t-test, T	Средне-голетний показатель (2008–2017 гг.), %* Long-term annual average rate (2008–2017), %*	Коэффициент достоверности отличий, р p-value	Средний темп прироста (2008–2017 гг.), %** Mean growth rate (2008–2017), %**
ДФО Far Eastern Federal District	0,023 ± 0,01	0,82	0,014 ± 0,003	0,28	0,8
Хабаровский край Khabarovsk region	0,00 ± 0,1	0,67	0,00 ± 0,013	0,30	–
Приморский край Primorsky region	0,016 ± 0,01	0,99	0,020 ± 0,005	0,62	-2,22
Амурская область Amur region	0,00 ± 2,25	0,99	0,029 ± 0,029	0,98	–
ЕАО Jewish Autonomous district	0,00 ± 1,5	0,40	0,00 ± 0,639	0,57	–
Республика Саха (Якутия) Republic Sakha (Yakutia)	0,042 ± 0,02	1,00	0,011 ± 0,005	0,34	9,98
ЧАО Chukotka Autonomous district	0,00 ± 10,26	1,00	0,34 ± 0,34	0,96	–
Камчатский край Kamchatka region	0,00 ± 4,04	1,00	0,00 ± 0,293	0,97	–
Сахалинская область Sakhalin region	0,00 ± 5,19	1,00	0,00 ± 0,376	0,93	–
Магаданская область Magadan region	0,00 ± 4,55	0,82	0,00 ± 0,172	0,28	–

Примечание: * Показатель указан с ошибкой средней величины (m).

** В строках с прочерком расчет среднего темпа прироста/убыли нецелесообразен т.к. показатель был равен нулю, либо регистрировался лишь в одном году.

Note: *The index is showed with a standard error (m).

** In the lines with a dash evaluation of mean growth/decline rate is unnecessary because the index equaled zero or was registered only once during the evaluated period of time.

Интересным оказался анализ среднего темпа прироста/убыли уровня выявляемости ВИЧ-инфекции среди доноров (см. табл. 3). Убыль показателей зарегистрирована в ЕАО, Приморском и Камчатском краях, причем в последних двух территориях она оказалась значительной, что подтверждается следующими данными – в Камчатском крае в 2014–2017 гг. не выявлено ни одного донора с ВИЧ-инфекцией, а в Приморском крае произошло снижение выявления ВИЧ-инфекции более чем в 2 раза (с $0,03 \pm 0,09$ до $0,013 \pm 0,01\%$, $p = 0,15$). При этом, укрупнение периодов все же позволило доказать статистическую достоверность данного утверждения. Так, среднеголетний показатель 2008–2012 гг. составлял $0,02 \pm 0,004\%$, 2013–2017 гг. – $0,009 \pm 0,003\%$, а критический уровень значимости отличий (p) при этом был равен

$0,01$. В Республике Саха (Якутия) и ЧАО ситуация на протяжении изучаемого периода времени оставалась стабильной. Настораживает значительный темп прироста ВИЧ-инфекции среди доноров в Магаданской области – $20,57\%$. Однако даже укрупнение периодов, как было продемонстрировано выше, не позволило подтвердить данный вывод, так как различия между средними значениями 2008–2012 гг. ($0,0 \pm 0,014\%$) и 2013–2017 гг. ($0,015 \pm 0,009\%$) оказались статистически незначимыми ($p = 0,36$).

За последние 10 лет на всех девяти территориях ДФО регистрировались случаи ВИЧ-инфекции среди совокупного населения. Среднее по ДФО значение показателя выявляемости ВИЧ-инфекции в 2017 г. – $0,18 \pm 0,004\%$, средний темп прироста был существенным и составил $8,8\%$. В Приморском

Таблица 3. Выявляемость ВИЧ-инфекции среди доноров в ДФО

Table 3. HIV-infection detection frequency among donors of the Far Eastern Federal District

Территория Constituent entity	Показатель за 2017 г., %* Index of 2017, %*	Коэффициент достоверности отличий, р Student t-test, T	Средне- голетний показатель (2008– 2017 гг.), %* Long-term annual average rate (2008– 2017), %*	Коэффициент достоверности отличий, р p-value	Средний темп прироста (2008– 2017 гг.), % Mean growth rate (2008– 2017), %
ДФО Far Eastern Federal District	0,014 ± 0,003		0,010 ± 0,001		2,86
Хабаровский край Khabarovsk region	0,016 ± 0,01	0,84	0,013 ± 0,001	0,014	10,12
Приморский край Primorsky region	0,013 ± 0,01	0,81	0,015 ± 0,002	0,047	-14,41
Амурская область Amur region	0,005 ± 0,005	0,30	0,006 ± 0,002	0,019	7,80
ЕАО Jewish Autonomous district	0,00 ± 0,08	0,95	0,005 ± 0,006	0,37	-3,11
Республика Саха (Якутия) Republic Sakha (Yakutia)	0,009 ± 0,01	0,91	0,006 ± 0,002	0,013	0,65
ЧАО Chukotka Autonomous district	0,00 ± 0,43	0,98	0,000 ± 0,038	0,79	0
Камчатский край Kamchatka region	0,00 ± 0,09	1,00	0,009 ± 0,004	0,76	-24,09
Сахалинская область Sakhalin region	0,036 ± 0,43	0,93	0,011 ± 0,002	0,77	18,07
Магаданская область Magadan region	0,018 ± 0,07	0,97	0,006 ± 0,004	0,30	20,57

Примечание:* Показатель указан с ошибкой средней величины (m).
Note: * The index is showed a with standard error (m).

крае частота регистрации впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди населения оказалась статистически значимо выше по сравнению со средним значением по ДФО практически в 2 раза и составила $0,342 \pm 0,009\%$ ($p = 5,61 \times 10^{-58}$). Напротив, в Хабаровском крае ($0,12 \pm 0,006\%$, $p = 4,15 \times 10^{-18}$), Амурской области ($0,085 \pm 0,007\%$, $p = 8,37 \times 10^{-37}$), ЕАО ($0,093 \pm 0,017\%$, $p = 4,59 \times 10^{-7}$) и Республике Саха (Якутия) ($0,074 \pm 0,006\%$, $p = 8,95 \times 10^{-57}$) она была достоверно ниже. При этом, практически на всех территориях выявлен значительный прирост (более 5%) уровня выявляемости ВИЧ. Исключение составила Республика Саха (Якутия), где отмечен низкий (0,8%) прирост данного показателя, свидетельствующий об относительно стабильной эпидемической ситуации в данном регионе (табл. 4).

В большинстве территорий ДФО проведенное исследование показало достаточный охват населения тестированием на наличие ВИЧ-инфекции, который соответствует целевым показателям. Лишь в Приморском крае и ЕАО показатели оказались ниже целевых – менее 21%.

В среднем по ДФО удельный вес доноров с наличием ВИЧ-инфекции оказался ниже по сравнению со значениями, выявленными в РФ в целом.

При этом он также значительно ниже по сравнению с Китаем, Южной Америкой (Бразилия), странами ближнего зарубежья, Среднего Востока, но выше, чем в Иордании, Европейском регионе и США.

Обращает на себя внимание тот факт, что распространенность ВИЧ-инфекции среди доноров в различных странах мира значительно варьирует. Неблагоприятная ситуация складывается в Китае, где распространенность ВИЧ среди доноров в зависимости от региона значительно колеблется – от 0,02% в центре переливания крови в Гуанчжоу до 0,22% в аналогичном центре на северо-востоке Китая (провинция Ляонин). По последним данным, выявляемость ВИЧ оказалась на уровне 0,16% на Юге Китая [9,10]. Высокие значения аналогичных показателей ВИЧ-инфицированных среди доноров зарегистрированы в Индии – 0,26%, Саудовской Аравии – 0,13%, Египте – 0,1% [11–13]. В Бразилии ситуация складывалась более благоприятно, распространенность ВИЧ среди доноров – 0,025% [14].

Полученные нами данные о выявляемости ВИЧ среди доноров ДФО оказались несколько большими по сравнению со среднеголетним значением в США в 2009–2014 гг. – соответственно

Таблица 4. Выявляемость и темпы прироста ВИЧ-инфекции среди населения ДФО, проходящего лабораторное освидетельствование

Table 4. HIV-infection detection frequency and growth rate among Far Eastern Federal District population undergoing laboratory examination

Территория Constituent entity	Показатель 2017 г., %* Index of 2017, %*	Критерий Стьюдента, T Student t-test, T	Коэффициент достоверности отличий, p p-value	Средний темп прироста (2008-2017 гг.), % Mean growth rate (2008-2017), %
ДФО Far Eastern Federal District	0,18 ± 0,004			8,8
Хабаровский край Khabarovsk region	0,12 ± 0,006	8,7	4,15 × 10 ⁻¹⁸	7,91
Приморский край Primorsky region	0,34 ± 0,009	16,1	5,61 × 10 ⁻⁵⁸	6,62
Амурская область Amur region	0,09 ± 0,007	12,7	8,37 × 10 ⁻³⁷	10,95
ЕАО Jewish Autonomous district	0,09 ± 0,02	5,04	4,59 × 10 ⁻⁰⁷	9,35
Республика Саха (Якутия) Republic Sakha (Yakutia)	0,07 ± 0,006	15,9	8,95 × 10 ⁻⁵⁷	0,80
ЧАО Chukotka Autonomous district	0,14 ± 0,03	1,2	0,24	8,17
Камчатский край Kamchatka region	0,19 ± 0,02	0,2	0,87	22,04
Сахалинская область Sakhalin region	0,18 ± 0,01	0,2	0,86	19,65
Магаданская область Magadan region	0,2 ± 0,02	0,8	0,45	15,64

* Показатель указан с ошибкой средней величины (m).

* The index is showed with a standard error (m).

10,11 на 100 тыс. доноров ДФО РФ за аналогичный период времени и 8,3 на 100 тыс. американских доноров [15]. Более низкие, чем в ДФО РФ, показатели также регистрировались в Иране – 3,6 на 100 тыс. доноров, в Иордании в 2009–2013 гг. ВИЧ-инфицированные доноры не выявлялись [16,17]. Интересные данные приведены учеными из Сербии, где распространенность ВИЧ среди военных доноров в 2005–2013 гг. оказалась крайне низкой – 0,005%. Однако следует учесть, что в данной работе проводился тщательный отбор людей для кровосдачи, в то время как работы предыдущих авторов включали материалы исследований, проведенных среди первичных и постоянных доноров [18].

К сожалению, в доступной нам литературе не удалось найти свежей информации о распространенности ВИЧ-инфекции среди доноров в странах Центральной и Западной Европы. При этом масштабная работа была проведена в 2006 г., в результате которой было показано, что распространенность ВИЧ-инфекции в Западной Европе в среднем составляла 1,8, в Центральной Европе – 3,8, Восточной Европе – 37,6 на 100 тыс. доноров [19].

Неутешительные выводы представлены в работах коллег из стран ближнего зарубежья.

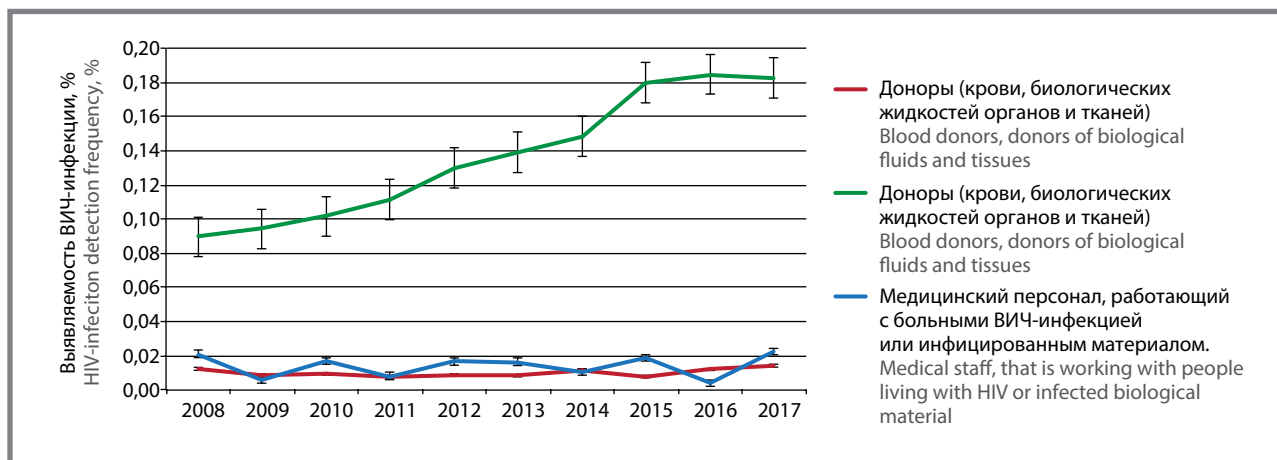
Так, в Украине распространенность ВИЧ среди доноров возросла с 2,1 (2001 г.) до 112,3 на 100 тыс. (2016 г.). В Таджикистане удельный вес ВИЧ-инфицированных доноров в 2014 г. был 1,3%, в Киргизстане эпидемическая ситуация (2013–2015 гг.) оказалась незначительно лучше – 0,78% [20–22]. В РФ, по данным авторов из Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, распространенность ВИЧ среди доноров в 2013 г. составляла 30,1 на 100 тыс. Ученые из Российского НИИ гематологии и трансфузиологии в г. Санкт-Петербурге выявили, что указанный среднемноголетний показатель (2000–2014 гг.) равнялся 0,049 ± 0,016% [23, 24].

Число публикаций об уровне инфицированности ВИЧ-инфекцией медицинских работников оказалось крайне незначительным, и большинство из них посвящены анализу аварийных ситуаций и осведомленности о постконтактной профилактике ВИЧ [1,4,8].

Необходимо отметить, что статистически значимой разницы в среднемноголетних значениях выявляемости ВИЧ-инфекции между медицинскими работниками и донорами в нашем исследовании не выявлено (T = 0,165, p > 0,05). В связи с этим, можно сделать вывод о небольшой распространенности ВИЧ-инфекции

Рисунок 1. Динамика выявляемости ВИЧ-инфекции среди медицинских работников, доноров и совокупного населения ДФО за 2008–2017 гг.

Fig 1. Dynamics of HIV-infection detection frequency among medical staff, donors and general population of the Far Eastern Federal District during 2008–2017



среди медицинского персонала ДФО, которая незначительно превышает таковую среди доноров. При сравнении полученных среднескользящих показателей оказалось, что распространенность ВИЧ среди всего населения ДФО ожидаемо выше аналогичной среди медицинских работников и доноров (соответственно $T = 41,99$; $p < 0,001$ и $T = 95,86$; $p < 0,001$), что наглядно представлено на рисунке 1.

Важно также отметить, что статистически значимой корреляции между выявляемостью ВИЧ среди доноров ($\rho = 0,17$, $p > 0,05$), медицинских работников ($\rho = -0,05$, $p > 0,05$) и совокупного населения округа не выявлено, что свидетельствует об относительной изолированности эпидемиологического процесса ВИЧ-инфекции среди медицинских работников и доноров компонентов крови.

Таким образом, частота выявления ВИЧ-инфекции среди населения ДФО в 7,8 раза превышает таковую среди медицинских работников

и в 12,9 раз среди доноров крови и ее компонентов, однако между этими последними двумя группами населения различия в показателях оказались незначительными. Частота встречаемости ВИЧ-инфекции среди населения в целом имеет выраженную тенденцию к увеличению, среди доноров – умеренную, а среди медицинского персонала значительно варьирует из года в год.

Выявляемость ВИЧ-инфекции среди доноров ДФО оказались значительно ниже чем в среднем по РФ и во многих других странах. Несмотря на это, в ДФО РФ необходимо усилить работу по профилактике ВИЧ-инфекции для того, чтобы снизить темпы прироста ВИЧ-инфекции и стабилизировать эпидемиологическую ситуацию в отношении этого заболевания. Эффективным методом является проведение практикумов и мастер-классов для повышения осведомленности социальных и медицинских работников об актуальных инфекционных заболеваниях и их профилактике.

Литература

1. Воропаева М.О., Воропаев А.В., Малов И.В. и др. Некоторые эпидемиологические аспекты аварий с экспозицией крови у медицинских работников // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. Т. 50, № 1. С. 78–81.
2. Носик Д.Н., Бочкова М.С., Носик Н.Н. Профессиональный травматизм медицинских работников при оказании помощи ВИЧ-инфицированным пациентам // Медицинская сестра. 2008. № 2. С. 20–22.
3. Бектасова М.В., Шепарев А.А., Ластова Е.В. и др. Причины нарушения здоровья медицинских работников лечебно-профилактических учреждений г. Владивостока // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 12. С. 18–20.
4. Гор И.В., Ратникова Л.И. Профилактика профессиональных заражений ВИЧ-инфекцией у медицинских работников // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2014. № 5. С. 138–141.
5. Галимзянова А.Х., Кладова И.В., Дубина Д.Ш. и др. Риск парентеральных инфекций у медицинских работников диализных отделений. Можем ли мы его уменьшить? Фармакоэпидемиологический анализ эритропоэтинов // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5, № 1. С. 106–115.
6. Гатиятуллина Л.Л. Состояние здоровья медицинских работников // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, № 3. С. 69–75.
7. Аббасова В.В., Мазур О.А. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции в медицинских организациях города Челябинска // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 3, № 4 (15). С. 35–37.
8. Vareki P., Tenego T. Assessment of knowledge, attitudes and practices of HIV post exposure prophylaxis among the doctors and nurses in Princess Marina Hospital, Gaborone: a cross-sectional study // The Pan African medical journal. 2018. № 30. P. 233.
9. Li C., Xiao X., Yin H., et al. Prevalence and prevalence trends of transfusion transmissible infections among blood donors at four Chinese regional blood centers between 2000 and 2010 // Journal of translational medicine. 2012. N 10. P. 176.
10. Cao W.W., Zhou R.R., Ou X., et al. Prevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus and Treponema pallidum infections in hospitalized patients before transfusion in Xiangya hospital Central South University, China from 2011 to 2016 // BMC infectious diseases. 2018. Vol. 18, N 1. P. 145.
11. Chandekar S.A., Amonkar G.P., Desai H.M., et al. Seroprevalence of transfusion transmitted infections in healthy blood donors: A 5-year Tertiary Care Hospital experience // Lab Physicians. 2017. Vol. 9, N 4. P. 283–287.
12. Alaidarous M., Choudhary R.K., Waly M.I., et al. The prevalence of transfusion-transmitted infections and nucleic acid testing among blood donors in Majmaah, Saudi Arabia // J Infect Public Health. 2018. Vol. 11, N 5. P. 702–706.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

13. Senosy S.A. Prevalence of HIV among blood donors at Beni-Suef University Hospital Blood Bank, Egypt // *J Egypt Public Health Assoc.* 2015. Vol. 90, N 4. P.157–160.
14. Levi J.E., Lira S.M., Bub C.B., et al. Contrasting HCV and HIV seroepidemiology in 11 years of blood donors screening in Brazil // *Transfus Med.* 2017. Vol. 27, N 4. P. 286–291.
15. Crowder L.A., Steele W.R., Notari E.P., et al. Prevalence, incidence, and risk factors of human immunodeficiency virus infection in blood donors in the Southeastern United States // *Transfusion.* 2017. Vol. 57, N 2. P. 404–411.
16. Zadsar M., Pourfathollah A.A., Rasouli M., et al. Trends in Sero-Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus in Voluntary Blood Donations in Iran, 2008–2013 // *Arch Iran Med.* 2017. Vol. 20, N 3. P. 135–140.
17. Souan L., Tout F., Siag M., et al. Seroprevalence rates of transfusion-transmitted infections among blood donors in Jordan // *J Infect Dev Ctries.* 2016. Vol. 10, N 4. P. 377–383.
18. Vučetić D., Kecman G., Ilić V., et al. Blood donors' positivity for transfusion-transmissible infections: the Serbian Military Medical Academy experience // *Blood Transfus.* 2015. Vol. 13, N 4. P. 569–575.
19. Suligoi B., Raimondo M., Regine V., et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection in blood donations in Europe and Italy // *Blood transfusion.* 2010. Vol. 8, N 3. P. 178–185.
20. Tolstanov O.K., Novak L.V., Chuhriev A.N., et al. The results of screening of donated blood in the Ukraine the presence of markers hemotransmisyvnyh infections in 2010–2012 years // *Lik Sprava.* 2014. Vol. 9, N 10. P. 152–158.
21. Турсунов Р.А., Одинаев Ф.И. Оценка эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан // *Здравоохранение Российской Федерации.* 2017. Т. 61, № 1. С. 35–39.
22. Karabaev B.B., Beisheeva N.J., Satybaldieva A.B., et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, *Treponema pallidum*, and co-infections among blood donors in Kyrgyzstan: a retrospective analysis (2013–2015) // *Infect Dis Poverty.* 2017. Vol. 6, N 1. P. 45.
23. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. ВИЧ, вирусные гепатиты и сифилис у населения и доноров крови // *Поликлиника.* № 8. 2016. С. 46–48.
24. Бубнова Л.Н., Матвеева Т.А., Беркос М.В. и др. Гемотрансмиссивные инфекции у первичных и регулярных доноров крови и ее компонентов. *Трансфузиология.* 2015. Т. 16, № 4. С. 24–32.

References

1. Voropaeva M.O., Voropaev A.V., Malov I.V., Savilov E.D. Some epidemiological aspects of accidents of blood exposition with health care personnel. *Siberian medical journal (Irkutsk).* 2005;50(1):78–81. (In Russ.)
2. Nosik D.N., Bochkova M.S., Nosik N.N. Professionalnii travmatizm meditsinskikh rabotnikov pri okazanii pomoshi VICH-infitsirovannim patsientam. *Meditinskaya sestra.* 2008;2:20–2. (In Russ.)
3. Bektasova M.V., Shepariyov A.A., Lastova E.V., et al. Causes of health disorders in medical personnel in Vladivostok city. *Occupational Health and Industrial Ecology.* 2006;12:18–20. (In Russ.)
4. Gor I.V., Ratnikova L.I. Profilaktika professionalnikh zarazheniy VICH-infektsiei z meditsinskikh rabotnikov. *Izvestiya vischikh uchebnikh zavedeniy. Uralskiy region.* 2014;5:138–41. (In Russ.)
5. Galimzyanova A.H., Kladova I.V., Dubina D.S.H., et al. Risk of parenteral infections among medical workers of dialysis departments: can we decrease it? *Pharmacoepidemiologic analysis of erythropoietins.* *Astrakhan Medical Journal.* 2010;5(1):106–15. (In Russ.)
6. Gatiyatullina L.L. Health status of medical professionals. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016;9(3):69–75. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2016.9(3).69-75
7. Abbasova V.V., Mazur O.A. Post-exposure prophylaxis of HIV infection in medical organizations of the Chelyabinsk city. *Vestnik Soveta molodikh uchlenikh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti.* 2016;3(4):35–7. (In Russ.)
8. Bareki P., Tenego T. Assessment of knowledge, attitudes and practices of HIV post exposure prophylaxis among the doctors and nurses in Princess Marina Hospital, Gaborone: a cross-sectional study. *The Pan African medical journal.* 2018;30:233. doi:10.11604/pamj.2018.30.233.10556
9. Li C., Xiao X., Yin H., et al. Prevalence and prevalence trends of transfusion transmissible infections among blood donors at four Chinese regional blood centers between 2000 and 2010. *Journal of translational medicine.* 2012;10:176. doi:10.1186/1479-5876-10-176
10. Cao W.W., Zhou R.R., Ou X., et al. Prevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus and *Treponema pallidum* infections in hospitalized patients before transfusion in Xiangya Hospital Central South University, China from 2011 to 2016. *BMC infectious diseases.* 2018;18(1):145. doi:10.1186/s12879-018-3051-7
11. Chandekar S.A., Amonkar G.P., Desai H.M., et al. Seroprevalence of transfusion transmitted infections in healthy blood donors: A 5-year Tertiary Care Hospital experience. *Lab Physicians.* 2017;9(4):283–7. doi: 10.4103/0974-2727.214246
12. Alaidarous M., Choudhary R.K., Waly M.I., et al. The prevalence of transfusion-transmitted infections and nucleic acid testing among blood donors in Majmaah, Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2018;11(5):702–6. doi: 10.1016/j.jiph.2018.04.008
13. Senosy S.A. Prevalence of HIV among blood donors at Beni-Suef University Hospital Blood Bank, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc.* 2015;90(4):157–60. doi: 10.1097/01.EPX.0000475668.57932.29
14. Levi J.E., Lira S.M., Bub C.B., et al. Contrasting HCV and HIV seroepidemiology in 11 years of blood donors screening in Brazil. *Transfus Med.* 2017;27(4):286–91. doi: 10.1111/tme.12427
15. Crowder L.A., Steele W.R., Notari E.P., et al. Prevalence, incidence, and risk factors of human immunodeficiency virus infection in blood donors in the Southeastern United States. *Transfusion.* 2017;57(2):404–11. doi: 10.1111/trf.13891
16. Zadsar M., Pourfathollah A.A., Rasouli M., Karimi G. Trends in Sero-Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus in Voluntary Blood Donations in Iran, 2008–2013. *Arch Iran Med.* 2017;20(3):135–40. doi: 0172003/AIM.004
17. Souan L., Tout F., Siag M., et al. Seroprevalence rates of transfusion-transmitted infections among blood donors in Jordan. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(4):377–83. doi: 10.3855/jidc.8160
18. Vučetić D., Kecman G., Ilić V., et al. Blood donors' positivity for transfusion-transmissible infections: the Serbian Military Medical Academy experience. *Blood Transfus.* 2015;13(4):569–75. doi: 10.2450/2015.0314-14
19. Suligoi B., Raimondo M., Regine V., et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection in blood donations in Europe and Italy. *Blood transfusion.* 2010;8(3):178–85. doi: 10.2450/2009.0126-09
20. Tolstanov O.K., Novak L.V., Chuhriev A.N., Ivashchenko I.N. The results of screening of donated blood in the Ukraine the presence of markers hemotransmisyvnyh infections in 2010–2012 years. *Lik Sprava.* 2014;9(10):152–8.
21. Турсунов Р.А., Одинаев Ф.И. The evaluation of epidemiological control of HIV-infection in the republic of Tajikistan. *Healthcare of the Russian Federation.* 2017;61(1):34–9. (In Russ.)
22. Karabaev B.B., Beisheeva N.J., Satybaldieva A.B., et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, *Treponema pallidum*, and co-infections among blood donors in Kyrgyzstan: a retrospective analysis (2013–2015). *Infect Dis Poverty.* 2017;6(1):45. doi: 10.1186/s40249-017-0255-9
23. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. ВИЧ, вирусные гепатиты и сифилис у населения и доноров крови. *Поликлиника.* 2016;8:46–8. (In Russ.)
24. Бубнова Л.Н., Матвеева Т.А., Беркос М.В., et al. Transfusion transmitted infections in regular and first-time donors of blood and blood components // *Трансфузиология.* 2015;16(4):24–32.

Об авторах

- **Елена Анатольевна Базыкина** – аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова 2. 7 (421)246-18-55, +7-929-408-73-83, alyonaf@yandex.ru.
- **Вячеслав Борисович Туркутков** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Хабаровск, ул. Шевченко 2. 680000. +7 (423)244-63-53, epidemiology.dvfo@mail.ru.
- **Ольга Евгеньевна Троценко** – д. м. н., директор Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии. г. Хабаровск, ул. Шевченко 2, 680000. +7 (421)232-52-28, trotsenko_oe@hniiem.ru.

Поступила: 22.02.2019. Принятая печать: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena A. Bazykina** – postgraduate student of the epidemiology and military epidemiology chair of the Pacific state medical university, junior research associate of the Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Vladivostok, Ostryakova avenue, 2, 690002, Russia. +7 (421)246-18-55, +7-929-408-73-83. alyonaf@yandex.ru.
- **Vyacheslav B. Turkutukov** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief of the epidemiology and military epidemiology chair of the Pacific state medical university of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. +7 (423)244-63-53; Vladivostok, Ostryakova avenue, 2, 690002, Russia. epidemiology.dvfo@mail.ru.
- **Olga E. Trotsenko** – Dr. Sci. (Med.), director of the Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing. +7 (421)232-52-28. Shevchenko str., 2, Khabarovsk Russia, 680000. trotsenko_oe@hniiem.ru.

Received: 22.02.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-97-103>.

Национальный календарь профилактических прививок: качество исполнения и определяющие факторы

Т. А. Платонова*^{1,2}, А. А. Голубкова^{1,3}, Е. С. Колтунова⁴,
С. С. Смирнова^{1,3}, В. В. Абдулвалиева¹, О. А. Кузнецова⁵

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

² ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург

³ ФБУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

⁴ МАУ «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург

⁵ ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

Несмотря на значительные успехи вакцинопрофилактики в борьбе с инфекционными заболеваниями, многие стороны организации вакцинации населения в поликлиниках по-прежнему требуют совершенствования. **Цель исследования** – оценить полноту и своевременность вакцинации детей в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения и выявить факторы, влияющие на приверженность прививкам родителей и медицинских сотрудников. **Материалы и методы.** Проведен анализ историй развития ребенка (ф. 112/у) и карт профилактических прививок (ф. 063/у) 631 ребенка в возрасте до 18 месяцев для установления полноты и своевременности прививок против инфекций, включенных в Национальный календарь профилактических прививок. Проанализированы причины отсутствия прививок и нарушения сроков начала и завершения вакцинации. Для оценки отношения населения к вакцинации был проведен опрос 865 родителей и 1325 сотрудников медицинских организаций. С целью изучения активности обсуждения в интернете вопросов, связанных с вакцинацией, были проанализированы количество записей в сети по данной теме и их содержание в 2007–2017 гг. **Результаты.** Установлено, что охват прививками детей декретированных возрастов не соответствует рекомендациям по полноте и своевременности прививок в сроки, регламентированные Национальным календарем профилактических прививок. Причинами непривитости детей в родильном доме были отказы родителей от вакцинации и медицинские противопоказания (недоношенность, низкая масса тела при рождении, дыхательная недостаточность, неонатальная желтуха, ВИЧ-инфекция у матери). В поликлинике ведущими причинами нарушения графика вакцинации были временные медицинские отводы (острые заболевания), несвоевременная явка на прививку и отказы родителей. При оценке отношения родителей к вакцинации установлено, что 79,3% были настроены положительно, 6,4% – негативно и 14,3% – выражали сомнения в эффективности и безопасности прививок. Главным источником информации, формирующим у родителей отношение к прививкам, были медицинские работники, среди которых при опросе было выявлено 187 человек, негативно настроенных к вакцинации. Менее авторитетными относительно вакцинации были мнение родственников, знакомых и информация, размещенная в интернете. При оценке данных мониторинга проблемы в интернете отмечено значительное увеличение количества интересующихся и обсуждающих вопросы вакцинопрофилактики в социальных сетях, также отмечен рост негативного отношения к прививкам. **Заключение.** Для формирования положительного отношения к вакцинации среди населения и увеличения охвата прививками необходимо в первую очередь повышать приверженность к вакцинопрофилактике медицинских работников.

Ключевые слова: вакцинация, охват прививками, приверженность прививкам, источники информации

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Платонова Т. А., Голубкова А. А., Колтунова Е. С. и др. Национальный календарь профилактических прививок: качество исполнения и определяющие факторы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 97–103. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-97-103>.

* Для переписки: Платонова Татьяна Александровна, врач-эпидемиолог ООО «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113. 8(343) 214-86-90, 8-982-691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ©Платонова Т. А. и др.

National Vaccination Schedule: Quality of Performance and Determining FactorsT.A. Platonova**^{1,2}, A.A. Golubkova^{1,3}, E.S. Koltunova⁴, S.S. Smirnova^{1,3}, V.V. Abdulvalieva¹, O.A. Kuznezova⁵¹Federal State Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Ekaterinburg²Limited liability company «European medical centre «UMMC-Health», Ekaterinburg³Federal budget institution of science «Ekaterinburg research institute of viral infections» of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Ekaterinburg⁴Municipal Autonomous institution Children's city clinical hospital № 11, Ekaterinburg⁵Federal State Budgetary Institution «Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care» of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Ekaterinburg**Abstract**

Many issues concerning the organization of vaccination of the population in polyclinics still require improvement. **The aim of the study** is to assess the completeness and timeliness of vaccination of children in an outpatient setting and to identify factors affecting the adherence to vaccination of parents and medical staff. **Materials and methods.** The authors analyzed the history of child development and maps of preventive vaccinations of 631 children under 18 months of age to establish the completeness and timeliness of vaccinations against infections, approved by National immunization schedules. The authors analyzed the reasons for the lack of vaccinations and violations of the start and end of vaccination. To assess the population's attitude to vaccination, a survey of 865 parents and 1325 employees of medical organizations were conducted. In order to study the activity of discussion on the Internet issues related to vaccination, the number of records in the network on this topic and their content for 2007–2017 were analyzed. **Results.** The authors found that the coverage of children with vaccinations in the decreed age is insufficient and does not meet the requirements of National immunization schedules. The reasons for unvaccinated children in the maternity hospital were refusal of vaccination and medical contraindications (prematurity and low birth weight, respiratory failure, neonatal jaundice, HIV infection in the mother). In the clinic the leading causes of violation of the schedule of vaccination was temporary medical branches (the acute diseases), the late turnout at vaccination and refusals of immunization of parents.

In assessing the attitude of parents to vaccination, the authors found that 79.3% of parents were positive, 6.4% – negative and 14.3% expressed doubts about the effectiveness and safety of vaccination. The main source of information was the opinion of health workers, among whom the survey revealed 187 people who are negative about vaccination. The opinion of relatives, friends and information received on the Internet were less authoritative. In assessing the monitoring data on the Internet, there was a significant increase in the number of people interested in and discussing the issues of vaccine prevention in social media, including their negative feedback. **Conclusion.** Authors recommend increasing the compliance of vaccine prophylaxis of medical workers, to form a positive attitude to vaccination among the population and to increase the coverage of vaccinations.

Key words: vaccination, vaccination coverage, vaccination adherence, sources of information**No conflict of interest to declare.**

For citation: Platonova T.A., Golubkova A.A., Koltunova E.S. et al. National Vaccination Schedule: Quality of Performance and Determining Factors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 97–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-97-103>.

Введение

В XX веке благодаря иммунопрофилактике были достигнуты впечатляющие успехи в предупреждении распространения ряда инфекционных заболеваний, и даже ликвидация одного из них [1–3].

Вакцинация населения в рамках Национального календаря профилактических прививок (далее Календарь) и прививок по эпидемическим показаниям стала эффективным средством контроля и управления эпидемическим процессом значительного количества инфекций [4–7].

Однако полноценный эффект вакцинопрофилактики обеспечивается только при достижении иммунной прослойки, препятствующей распространению управляемой инфекции. Недостаточный охват вакцинацией неизбежно приводит к активизации эпидемического процесса и возникновению вспышек инфекционных заболеваний [8,9].

Цель исследования – оценить полноту и своевременность вакцинации детей в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения и выявить факторы, влияющие на приверженность прививкам родителей и медицинских сотрудников.**Материалы и методы**

Исследование выполнено в 2017–2018 гг. на кафедре эпидемиологии Уральского государственного медицинского университета и в пяти медицинских организациях на территории крупного промышленного центра Среднего Урала.

В детской поликлинике по материалам историй развития (ф. 112/у) и карт профилактических прививок (ф. 063/у) 631 ребенка в возрасте до 18 месяцев проведена оценка полноты и своевременности охвата детей прививками против гепатита В, туберкулеза, коклюша, дифтерии,

** For correspondence: Platonova Tatyana A., epidemiologist of Limited liability company «European medical centre «UMMC-Health», 113 Sheinkmana St., Ekaterinburg 620144 Russian Federation. +7(343) 214-86-90, +7-912-617-39-85, fill. 1990@inbox.ru. ©Platonova T.A. et al.

столбняка, полиомиелита, кори, краснухи и эпидемического паротита в сроки, регламентированные Календарём, а также проанализированы причины отсутствия прививок и нарушения сроков начала и продолжения вакцинации.

Для изучения причин отказа родителей от вакцинации было проведено анкетирование. Анкета, разработанная совместно с сотрудниками кафедры психологии и педагогики Уральского государственного медицинского университета, включала 13 вопросов: паспортную часть, ряд вопросов, связанных с отношением родителей к вакцинации и источниками, из которых родители получали информацию о прививках. Опрос родителей проводился в поликлинике на приемах у педиатров при заполнении анкеты на бумажном носителе (486), а также путем размещения в социальных сетях в интернете электронной анкеты, созданной на базе платформы Google (379).

Дополнительно для оценки активности обсуждения вопросов вакцинопрофилактики в интернете был использован сервис IQbuzz (<http://iqbuzz.pro/>), который предназначен для мониторинга социальных сетей и онлайн-СМИ при выполнении маркетинговых исследований. Мы оценивали количество постов, комментариев, сообщений на форумах и в микроблогах, записей в социальных сетях и новостей по теме «Вакцинация», а также характер этих сообщений: положительные, негативные, смешанные и нейтральные. Анализировались данные с 2007 по 2017 г.

Кроме того, был проведен опрос сотрудников пяти медицинских организаций для выявления их отношения к вакцинопрофилактике с использованием специальной анкеты, включавшей 20 вопросов: паспортную часть, вопросы по отношению к вакцинации, о привитости респондента и его детей. Анкета была любезно предоставлена сотрудниками кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Всего было опрошено 1325 сотрудников медицинских организаций. В работе использованы эпидемиологический, социологический и статистический методы. Расчеты проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007. Достоверность различий между фактическим охватом прививками и декретированным оценивали по критерию Фишера.

Результаты и обсуждение

При анализе амбулаторных карт было установлено, что в рамках Календаря охват вакцинацией детей в декретированные сроки не достигал уровня, рекомендованного экспертами Всемирной организации здравоохранения. Охват первой прививкой против гепатита В в первые 24 часа жизни составлял $81,3 \pm 1,6\%$ ($\phi = 7,79$, $p < 0,05$), а третьей в 6-месячном возрасте только $35,5 \pm 2,4\%$ ($\phi = 19,92$, $p < 0,05$). Прививку против туберкулеза на 3–7 сутки жизни получили только

$77,9 \pm 1,6\%$ ($\phi = 9,25$, $p < 0,05$). Прививками против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита в трехмесячном возрасте были своевременно охвачены – $45,5 \pm 2,1\%$ ($\phi = 19,80$, $p < 0,05$), а вовремя, или в 6-месячном возрасте, закончили вакцинальный комплекс только $22,3 \pm 2,2\%$ детей ($\phi = 22,42$, $p < 0,05$). Охват детей прививками против кори, краснухи и эпидемического паротита в декретированный срок (12 мес.) также был недостаточным – $42,5 \pm 3,4\%$ ($\phi = 17,03$, $p < 0,05$).

Причинами непривитости детей против туберкулеза и гепатита В в родильном доме были отказы родителей от вакцинации и медицинские противопоказания (недоношенность, низкая масса тела при рождении, дыхательная недостаточность, неонатальная желтуха, ВИЧ-инфекция у матери).

В поликлинике ведущими причинами нарушения сроков вакцинации были временные медицинские отводы (острые респираторные заболевания, острые кишечные инфекции, аллергический дерматит), несвоевременная явка на прививку и отказы родителей.

Значительная доля отказов от прививок (до 83%) в структуре причин непривитости детей требовала изучения вопроса о мотивах такого решения.

Был проведен опрос 865 родителей. Среди опрошенных преобладали лица молодого возраста 20–39 лет (707 человек, или 71,7%) и среднего возраста 40–49 лет (107 человек, или 12,4%). Доля родителей в возрасте до 20 лет и старше 50 не превышала 2,2 и 3,7% соответственно. В опросе участвовало 777 (89,2%) женщин и 88 (10,2%) мужчин. По уровню образования 616 (71,2%) имели высшее, 211 (24,4%) – среднее специальное и 38 родителей (4,4%) среднее образование.

Большинство из опрошенных считали вакцинацию эффективной мерой профилактики инфекционных заболеваний (686, или 79,3%). Хотя были и те, кто затруднялись с ответом на данный вопрос (124, или 14,3%), либо вообще были настроены категорически против прививок (55, или 6,4%).

Негативное отношение к вакцинации или сомнения в ее эффективности в большинстве случаев родители связывали с неуверенностью в безопасности прививок и риском развития осложнений (45,2%). Часть опрошенных (16,0%) указывала, что привитые также болеют, как и непривитые; другие (11,5%) считали, что используемые вакцины недостаточно качественные. Каждый десятый из опрошенных имел личный негативный опыт вакцинации, у 1,1% опрошенных не прививались родственники, что явилось для них определяющим фактором в принятии решения о вакцинации. Были и такие родители (16,3%), которые затруднялись ответить однозначно, потому что у них нет достаточного опыта, чтобы судить о пользе или вреде прививок.

Очень важно было понять, из каких источников чаще всего родители получали информацию

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 1. Источники получения информации о прививках

Table 1. Sources of information on vaccinations

№	Источники информации Source of information	Родители, относящиеся к вакцинации Parents, pertaining to vaccination		
		положительно positively (n = 686)	негативно negatively (n = 55)	неоднозначно ambiguously (n = 124)
Источники по частоте получения информации из них (%) Sources by frequency of obtaining information from them (%)				
1 место 1 place				
	Медицинские работники Medical worker	81,9	45,5	62,1
	Родственники Kinsfolk	5,2	7,3	16,1
	Родители других детей, знакомые Parents of other children, acquaintances	1,6	16,4	2,4
	Телевидение, радио Television, radio	2,6	3,6	0,8
	Интернет Internet	7,7	25,5	14,5
	Печатная продукция Printed material	0,9	1,8	4,0
2 место 2nd place				
	Медицинские работники Medical worker	7,7	18,2	16,9
	Родственники Kinsfolk	31,6	25,5	21,8
	Родители других детей, знакомые Parents of other children, Acquaintances	17,5	14,5	24,2
	Телевидение, радио Television, radio	14,1	14,5	12,1
	Интернет Internet	23,0	20,0	17,7
	Печатная продукция Printed material	6,0	7,3	7,3
3 место 3rd place				
	Медицинские работники Medical worker	3,9	1,8	7,3
	Родственники Kinsfolk	17,2	18,2	18,5
	Родители других детей, знакомые Parents of other children, acquaintances	29,7	32,7	29,8
	Телевидение, радио Television, radio	17,8	12,7	16,1
	Интернет Internet	24,2	27,3	22,6
	Печатная продукция Printed material	7,1	7,3	5,6
Наиболее авторитетный источник (%) The most authoritative source (%)				
	Медицинские работники Medical worker	78,8	25,8	57,5
	Интернет Internet	10,0	25,8	13,4
	Специализированная медицинская литература Specialized medical literature	4,1	12,9	7,5
	Календарь прививок Immunization schedule	1,1	0,0	0,0
	Знакомые, родственники Friends, relatives	3,2	16,1	8,2
	Собственное мнение Own opinion	2,8	19,4	13,4

о прививках. Мы предложили респондентам проанализировать источники получения информации (медицинские работники, родственники, знакомые, телевидение, радио, интернет, печатная продукция – газеты, журналы, брошюры) по частоте обращения к ним, а также самостоятельно указать наиболее авторитетный источник, которому они доверяют более всего (табл. 1).

По источникам получения информации на первом месте среди всех категорий чаще других были медицинские работники (от 45,5 до 81,9%, $p < 0,05$); на втором и третьем местах – родственники, знакомые, интернет, без значимых различий ($p > 0,05$).

Наиболее авторитетным источником информации для лиц, положительно настроенных к вакцинации или сомневающихся в ней, были медицинские работники (78,8 и 57,5% соответственно $p < 0,05$). Для лиц, негативно относящихся к прививкам, наиболее авторитетными источниками были два: медицинские работники и интернет (по 25,8%), а также ни на чем не основанное, так называемое, собственное мнение (19,4%).

Учитывая установленные источники получения информации о прививках, было необходимо оценить отношение самих медицинских работников к вакцинопрофилактике и изучить активность обсуждения в интернете вопросов, связанных с вакцинацией.

Согласно данным, полученным из сервиса IQbuzz, в течение последних 11 лет произошло резкое увеличение количества сообщений в сети, связанных с вакцинопрофилактикой: с 652 в 2007 г. до 1 352 985 в 2017 г. (табл. 2).

Активное обсуждение регистрировалось в социальных сетях, форумах и микроблогах. В течение анализируемых лет имел место рост количества как положительных, так и негативных, смешанных и нейтральных записей в интернете, с пиком максимальной активности в 2016 г. Однако рост количества негативных отзывов о вакцинации продолжился и в 2017 г., при этом увеличилась доля негативных сообщений, что является неблагоприятным прогностическим признаком, так как может стать важным фактором в формировании отношения к прививкам среди всего населения.

Для оценки отношения к вакцинации медицинского персонала был проведен опрос 1325 сотрудников разнопрофильных медицинских организаций: 501 (37,8%) врача, 557 (42,0%) средних и 66 (5,0%) младших медицинских работников, 201 (15,2%) сотрудника из категории немедицинского персонала (администрация, регистратура, пищеблоки, аптеки и т.д.). Среди опрошенных 300 человек (22,6%) были со стажем работы до 5 лет, 269 (20,3%) – 5–10 лет, 307 (23,2%) – 10–20 лет и 449 сотрудников (33,9%) – со стажем более 20 лет. В опросе участвовало 1179 женщин (89,0%) и 146 мужчин (11,0%).

Большинство сотрудников медицинских организаций (1138, или 85,9%) положительно относились к вакцинопрофилактике и считали ее эффективным мероприятием, влияющим на заболеваемость. Однако следует отметить, что при опросе были выявлены 59 человек, негативно относящихся к вакцинации, и 128 сотрудников, которые не определились в своем отношении к прививкам.

Таблица 2. Данные мониторинга сообщений в социальных сетях по теме «Вакцинация» за 2007–2017 гг.
Table 2. Data of monitoring of social networks on the topic of «Vaccination» for 2007–2017

Годы Years	Количество сообщений Number of messages									
	положительных positive		негативных negative		смешанных mixed		нейтральных neutral		всего total	
	абс.ч. abs.	%	абс.ч. abs.	%	абс.ч. abs.	%	абс.ч. abs.	%	абс.ч. abs.	%
2007	24	3,7	10	1,5	0	0,0	618	94,8	652	100
2008	29	3,0	16	1,7	1	0,1	923	95,2	969	100
2009	74	3,9	36	1,9	2	0,1	1808	94,2	1920	100
2010	115	3,4	52	1,5	27	0,8	3185	94,3	3379	100
2011	363	5,5	142	2,2	8	0,1	6092	92,2	6605	100
2012	615	4,8	295	2,3	33	0,3	11 804	92,6	12 747	100
2013	1562	5,1	739	2,4	59	0,2	28 273	92,3	30 632	100
2014	6351	9,2	3130	4,5	734	1,1	58 955	85,2	69 170	100
2015	24 635	4,5	11 585	2,1	435	0,1	511 208	93,3	547 862	100
2016	118 134	6,5	26 346	1,4	2342	0,1	1 680 228	92,0	1 827 051	100
2017	64 869	4,8	27 746	2,1	1846	0,1	1 258 524	93,0	1 352 985	100
Итого Total	216 771	5,6	70 097	1,8	5487	0,1	3 561 617	92,4	3 853 972	100

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Очень важным было определить социально-профессиональный портрет медицинского работника с негативным отношением к прививкам. Это были: 41 врач (8,2% среди всех врачей), 79 средних и 14 младших медработников (14,2 и 21,2% от соответствующей категории) и 53 немедицинских сотрудника (26,4%).

Среди врачей были стоматологи (10 человек), хирурги (5 человек), педиатры (4 человека), анестезиологи-реаниматологи (3 человека), врачи КДЛ (3 человека), терапевты (2 человека), акушеры-гинекологи (2 человека), неврологи (2 человека), гастроэнтерологи (2 человека) и врачи функциональной диагностики (2 человека). В единичных случаях – врачи-дерматовенерологи, травматологи, эндоскописты, остеопаты, офтальмологи и рентгенологи.

Большинство сотрудников имели стаж работы более 20 лет (39,6%, $p < 0,05$). Среди лиц с меньшим опытом работы и негативно настроенных к прививкам долевое распределение было примерно одинаковым (до 5 лет – 18,7%, 5–10 лет – 24,6%, 10–20 лет – 17,1%; $p > 0,05$).

В гендерной структуре значимых различий установлено не было ($p > 0,05$).

Основной причиной негативного отношения к прививкам у всех опрошенных сотрудников была боязнь возникновения осложнений после вакцинации (36,7%), на втором месте – личный неудачный опыт вакцинации (19,6%), на третьем месте – прочтение специализированной литературы и мнение людей из медицинской научной среды (по 8,2%). В части случаев были указаны такие причины, как

информация, полученная через СМИ, мнение других медицинских работников, с которыми они общались, и недостаток информации.

Выводы

1. При анализе амбулаторных карт выявлен недостаточный охват детей прививками в декретированном возрасте (по всем прививкам Календаря, которые подлежали оценке).
2. Причинами непривитости детей в родильном доме были отказы родителей от вакцинации и медицинские противопоказания; в поликлинике – временные медицинские отводы, несвоевременная явка на прививку и отказы родителей.
3. При оценке отношения родителей к иммунопрофилактике установлено, что 79,3% относились положительно, 6,4% – негативно и 14,3% имели сомнения в эффективности и безопасности вакцинации.
4. Отношение населения к вакцинации формировалось преимущественно под влиянием медицинских работников, на втором месте было мнение родственников, знакомых и информация, полученная из интернета.
5. Среди медицинских работников выявлена значительная когорта лиц, негативно настроенных к вакцинации (14%).

Таким образом, для формирования положительного отношения к вакцинации среди населения и увеличения охвата прививками необходимо в первую очередь повышать приверженность к вакцинопрофилактике медицинских работников.

Литература

1. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики // Медицинский научно-методический портал «Лечащий врач». Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/> Ссылка активна на 29 июля 2018.
2. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Михеева И.В. и др. Вакцинопрофилактика: учебное пособие с симуляционным курсом. М.: GEOTAR-Медиа; 2017.
3. Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада-Х; 2004.
4. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика – 2014 (справочник). М.: ПедиатрЪ; 2014.
5. Фельдблюм И.В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой // Медиаль. 2014. № 3(13). С. 37–55.
6. Фельдблюм И.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2017. №2 (63). С. 20–27.
7. Романенко В.В. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в системе управления здоровьем детского населения субъекта Российской Федерации: Дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург; 2012.
8. Цвиркун О.В. Эпидемический процесс кори в различные периоды вакцинопрофилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2014.
9. Голубкова А.А., Платонова Т.А., Харитонов А.Н. и др. Корь. Характеристика эпидемического процесса и его детерминант в условиях реального времени (на примере вспышки кори в Екатеринбурге в 2016г.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. № 6 (97). С. 54–58.

References

1. Briko NI. Evaluation of the quality and effectiveness of immunoprophylaxis. Medical scientific and methodological portal «Attending physician». Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/> Accessed: 29 Jul 2018. (In Russ.)
2. Briko NI, Feldblyum IV, Mikheeva IV, et al. Vaccination: study guide with simulation course. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
3. Medunitsyn NV. Vaccinology. Moscow: Triada-X; 2004. (In Russ.)
4. Tatchenko VK, Ozeretskovsky NA, Fedorov AM. Immunoprophylaxis – 2014 (Handbook). Moscow: Pediatrician; 2014. (In Russ.)
5. Feldblyum IV. Epidemiological surveillance of vaccine. Medial. 2014;3(13):37–55. (In Russ.)
6. Feldblyum IV. Modern problems of vaccine prophylaxis (scientific review). Prophylactic and clinical medicine. 2017;2(63):20–27. (In Russ.)
7. Romanenko VV. Immunoprophylaxis of infectious diseases in the health management system of the children's population of the subject of the Russian Federation: Dissertation of the doctor of medical Sciences. Ekaterinburg; 2012. (In Russ.)
8. Tsvirkun OV. The epidemic process of measles in different periods of vaccination: Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2014. (In Russ.)
9. Golubkova AA, Platonova TA, Kharitonov AN, et al. Measles. Characteristics of the epidemic process and its determinants in real time (on the example of measles outbreak in Yekaterinburg in 2016). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;6(97):54–58. (In Russ.)

Об авторах

- **Татьяна Александровна Платонова** – аспирант кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; врач-эпидемиолог ООО «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д.113. 8(343) 214-86-90, 8-982-691-88-30, fill.1990@inbox.ru. SPIN-код: 3507-1445. ORCID 0000-0001-5441-854X.
- **Алла Александровна Голубкова** – д. м. н., профессор, профессор кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета; сотрудник Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике ИСМП Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23. 8(343) 214-86-90, 8-912-617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. SPIN-код 6133-2572 ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Екатерина Сергеевна Колтунова** – врач-эпидемиолог МАУ «Детская городская клиническая больница № 11», 620028, г. Екатеринбург, ул. Нагорная, д. 48. 8-922-148-13-38, ekaterinakashina1989@gmail.com.
- **Светлана Сергеевна Смирнова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета; руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике ИСМП Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23. 8(343) 261-99-47, 8-908-917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. SPIN-код: 3127-4296.
- **Вероника Витальевна Абдулвалиева** – ординатор кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. 8(343)214-86-90, 8-927-086-90-75, veronika_27.07.94@gmail.ru.
- **Ольга Алексеевна Кузнецова** – врач-эпидемиолог Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. 8-908-923-68-97, okungurova82@mail.ru.

Поступила: 24.09.2018. Принята к печати: 22.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana A. Platonova** – post-graduate student of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of sanitary-epidemiological service of Ural State Medical University, 3 Repina st., Ekaterinburg 620028 Russian Federation; epidemiologist of limited liability company «European medical centre «UMMC-Health», 113 Sheinkmana st., Ekaterinburg 620144 Russian Federation. +7 (343) 214-86-90, +7-912-617-39-85, fill.1990@inbox.ru. SPIN-code: 3507-1445. ORCID 0000-0001-5441-854X.
- **Alla A. Golubkova** – Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the department of epidemiology, social hygiene and organization of sanitary-epidemiological service of Ural State Medical University, 3 Repina st., Ekaterinburg 620028 Russian Federation; worker of the Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of HCAI of Ekaterinburg research institute of viral infections, 23 Letnyaya st., Ekaterinburg 620030 Russian Federation. +7(343) 214-86-90, +7-912-617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. SPIN-code: 6133-2572 ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Ekaterina S. Koltunova** – epidemiologist of Municipal Autonomous institution Children's city clinical hospital № 11, 48 Nagornaya st., Ekaterinburg 620028 Russian Federation. +7-922-148-13-38, ekaterinakashina1989@gmail.com.
- **Svetlana S. Smirnova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of sanitary-epidemiological service of Ural State Medical University, 3 Repina st., Ekaterinburg 620028 Russian Federation; head of the Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of HCAI of Ekaterinburg research institute of viral infections, 23 Letnyaya st., Ekaterinburg 620030 Russian Federation. +7 (343) 261-99-47, +7-908-917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. SPIN-code: 3127-4296.
- **Veronica V. Abdulvalieva** – resident physician of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of sanitary-epidemiological service of Ural State Medical University, 3 Repina st., Ekaterinburg 620028 Russian Federation. +7(343)214-86-90, +7-927-086-90-75, veronika_27.07.94@mail.ru.
- **Olga A. Kuznetsova** – epidemiologist of Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, 1 Repina st., Ekaterinburg 620028 Russian Federation. +7-908-923-68-97, okungurova82@mail.ru.

Received: 24.09.2018. Accepted: 22.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Туберкулез с лекарственной устойчивостью может стать преобладающей формой туберкулеза в Европе. Пришло время ликвидировать туберкулез

Если не принять меры для того, чтобы исправить сложившуюся ситуацию, то уже в следующем поколении большинство больных туберкулезом (ТБ) будут заражены именно его лекарственно-устойчивой формой. Согласно последнему докладу ВОЗ и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) под названием «Эпиднадзор и мониторинг заболеваемости туберкулезом в Европе, 2019 г. (данные за 2017 г.)», нынешние темпы борьбы с туберкулезом в Европейском регионе могут оказаться недостаточно высокими для того, чтобы добиться окончательной ликвидации ТБ. Главные проблемы заключаются зачастую в несвоевременном выявлении ТБ, что приводит к его дальнейшему распространению, и в малоэффективном лечении. Несмотря на общее снижение числа случаев ТБ, он остается серьезной угрозой для здоровья и жизни населения.

За последние пять лет показатели смертности от ТБ в Европейском регионе ВОЗ сокращались в среднем на 10% в год – это самые быстрые темпы снижения, наблюдаемые в мире. И при этом, каждый час в Европейском регионе туберкулез выявляется у 30 человек.

Восточная часть Европейского региона стала, с точки зрения заболеваемости лекарственно-устойчивым ТБ, самым проблемным регионом в мире. Из 275 тыс. новых и повторных случаев ТБ примерно 77 тыс. – это трудно поддающиеся лечению формы ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Почти 7000 пациентов страдают от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) – еще более тяжелой формой болезни.

Новая надежда для лечения лекарственно-устойчивого ТБ

Еще недавно диагноз «лекарственно-устойчивый ТБ» означал для пациентов необходимость мучительного двухлетнего лечения. Новые рекомендации ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ предусматривают использование более безопасных и эффективных лекарств с меньшей вероятностью наступления побочных эффектов, а также нового, более эффективного режима лечения. В среднем в Европейском регионе показатель успешности лечения составляет 57% для больных МЛУ-ТБ и 35% для больных ШЛУ-ТБ. В странах Европейского союза/Европейской экономической зоны этот показатель достигает всего лишь 47% для МЛУ-ТБ и 28% для ШЛУ-ТБ.

ВОЗ совместно с Глобальным фондом и Партнерством «Остановить туберкулез» начала инициативу «Выявить, лечить всех, ликвидировать ТБ» («Find. Treat All. End TB»), призванную ускорить меры по борьбе с туберкулезом и обеспечить доступ к помощи в рамках общего курса ВОЗ на достижение всеобщего охвата услугами здравоохранения.

Необходимо экспресс-тестирование

Эффективная и оперативная диагностика ТБ имеет важнейшее значение. Чем раньше будет обнаружена болезнь, тем скорее можно начать лечение и облегчить страдания пациента, а также не допустить дальнейшей передачи инфекции. Согласно новому докладу ВОЗ/ECDC, лишь немногим более половины новых зарегистрированных пациентов с ТБ тестировались с использованием рекомендованных ВОЗ диагностических экспресс-тестов. Для того чтобы повысить качество диагностики и применять надлежащие подходы к лечению, также важно обеспечить на уровне стран возможности для оперативного выявления ТБ с лекарственной устойчивостью.

В целом ситуация в Европейском регионе улучшается слишком медленно для того, чтобы ТБ был ликвидирован к 2030 г., как того требует соответствующая задача в рамках Целей в области устойчивого развития. Нужно выработать новые межсекторальные подходы, эффективнее использовать имеющиеся инструменты и неизменно следовать подходу, ориентированному на нужды людей. В сентябре 2018 г. состоялось Совещание высокого уровня ООН по ТБ, на котором мировые лидеры дали новый повод для надежды, подтвердив свою приверженность ликвидации ТБ к 2030 г. Сейчас за этой политической приверженностью должны последовать конкретные действия по ликвидации ТБ.

Туберкулез по-прежнему является ведущей причиной смертности от инфекционных болезней в мире. Каждый день от этой предотвратимой и излечимой болезни умирает почти 4500 человек, а почти 30 тыс. человек заболевают ею. Согласно оценкам, с 2000 г. благодаря глобальным усилиям по борьбе с туберкулезом было спасено 54 млн жизней, а показатель смертности от туберкулеза сократился на 42%.

Источник: <http://www.euro.who.int>

О необходимости изменения подходов к регистрации инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи, и внутриутробных инфекций

М. В. Иванова*, А. Я. Миндлина, А. Б. Серебрий

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

Резюме

Цель исследования. Оценить качество регистрации инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и внутриутробных инфекций (ВУИ) в трех родильных домах (РД) г. Москвы. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости новорожденных ИСМП и ВУИ за длительный период (2008–2017 гг.) в Москве и с 2009–2017 гг. в трех РД Москвы. Оценена заболеваемость родильниц ИСМП в РД с 2009–2017 гг., были выделены случаи, когда заболевание регистрировалось не только у новорожденного, но и у матери и проведен анализ данных на какой день от момента рождения ребенка осуществлялась постановка диагноза ИСМП или ВУИ. Кроме того, качество регистрации было оценено на основании Приказа Роспотребнадзора от 16.03.2018 № 29 «О порядке регистрации случаев инфекционных и паразитарных заболеваний в городе Москве». Выборка данных проводилась из формы федерального статистического наблюдения № 2 по г. Москве и были использованы материалы отдела учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве». Для статистической обработки данных использованы пакеты программ «Microsoft Office Excel 2010». Расчёт темпа прироста/снижения производился методом наименьших квадратов. **Результаты.** На основании проведенного анализа было установлено, что заболеваемость новорожденных ИСМП характеризуется тенденцией к снижению, особенно по сравнению с резким и значительным ростом заболеваемости ВУИ. Данная тенденция наблюдается как в г. Москве, так и в трех описываемых РД. Заболеваемость родильниц ИСМП представлена единичной регистрацией, при этом было выявлено крайне незначительное количество случаев, когда заболевание регистрировалось и у матери, и у ребенка. В результате анализа сроков постановки диагнозов «ВУИ» и «ИСМП» с момента рождения ребенка, было установлено, что около четверти всех случаев ВУИ должны регистрироваться как нозокомиальные инфекции. Также на основании списка нозологий, согласно Приказу Роспотребнадзора от 16.03.2018 № 29 «О порядке регистрации случаев инфекционных и паразитарных заболеваний в городе Москве», которые могут быть зарегистрированы только как ИСМП, было установлено, что около 10% случаев были отнесены к ВУИ ошибочно. Таким образом, проведенный анализ подтверждает некачественную регистрацию ИСМП новорожденных и ВУИ с переводом случаев из одной категории в другую. Выявленная проблема крайне актуальна и требует принятия мер для ее решения. **Заключение.** Анализ нескольких критериев, отражающих качество регистрации ВУИ и ИСМП новорожденных, таких как показатель заболеваемости, соотношение ВУИ и ИСМП новорожденных, количество случаев регистрации заболевания у матери и у ребенка, соответствие нормативной документации, показал, что данные официальной статистики являются недостоверными. Система регистрации описываемых инфекций требует реформирования. Для этого, в первую очередь, необходимо унифицировать процесс диагностики, что подразумевает под собой разработку стандартного определения случая для каждой нозологии ИСМП и ВУИ.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, нозокомиальные инфекции, внутриутробные инфекции, заболеваемость, новорожденные, родильницы

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Иванова М. В., Миндлина А. Я., Серебрий А. Б. О необходимости изменения подходов к регистрации инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи, и внутриутробных инфекций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 104–112. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-104-112>.

* Для переписки: Иванова Марина Витальевна, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. 178. 8-903-963-44-63, marina4849@mail.ru. ©Иванова М. В. и др.

The Necessity to Change the Approaches to the Registration of Healthcare-Associated Infections Newborns and Intrauterine Infections

M. V. Ivanova**, A. Ya. Mindlina, A. B. Serebriy
Sechenov University, Russian Federation

Objective: To estimate the registration quality of neonatal healthcare-associated infections (HAI) and intrauterine infections in separate maternity hospitals in Moscow. **Material and methods:** We carried out a retrospective epidemiological analysis neonates HAIs and intrauterine infections. In this study was conducted patients from Moscow during 2008–2017 and three maternity hospitals in Moscow during 2009–2017. These case study maternity hospitals would be known as MH № X01, № X02 and № X03. Also in this study we assessed postpartum woman's HAIs morbidity in MH during 2009–2017. From these patients we selected cases where not only newborn suffered the disease but mother got sick neither. Then we analyzed on which day after day birth the child got the diagnosis HAIs or intrauterine infections. In addition, the quality of registration was established on the basis on Rospotrebnadzor order № 29 dated on 16.03.2018 «About an order of case registration of infectious and parasitic diseases in the city of Moscow». The data selection was from Statistical Reporting Form № 2 in Moscow. Also, were used data from infectious and parasitic diseases accounting and registration department of The Hygiene and Epidemiology Center in Moscow. The morbidity rate of HAIs and intrauterine infections of newborns was counted on 1,000 births newborns. The morbidity rate of HAIs of postpartum women was counted on 1000 births. For this purpose «Microsoft Office Excel 2010» software packages were used. The calculation of the increase/decrease rate was made by the method of least squares. **Results:** On basis of conducted analysis it was determined that morbidity HAIs newborn has tended to be on the decline, especially compared with a sharp and considerable increase in the intrauterine infections morbidity. This trend can be observed both in Moscow and in the three described MH. The incidence of HAIs of postpartum woman is represented by a single registration. It had been identified a minimal number of cases, when the disease was being recorded in both the mother and the baby. Analyzing the timing of intrauterine infections and HAIs diagnosis from the moment of birth, it was found that about a quarter of all cases of intrauterine infections should have been registered as nosocomial infections. According to the Order № 29 on the basis on the nosology list (diseases which can only be registered as HAIs) it was established that about 10% of cases of intrauterine infections was misdiagnosed. Thus, the analysis indicators once again do not refute, but only proves the poor-quality registration of moving the newborn HAIs and cases of intrauterine infections from one category to another. The identified problem is extremely relevant and requires action to solve it. **Conclusion:** Multi-criteria analysis, revealing the quality of newborns HAIs and intrauterine infections registration, such as an incidence rate, the ratio intrauterine infections and HAIs newborns, the number of the disease in mother and baby's cases registration, compliance with normative documents, showed that official statistics are unreliable. The register system for the described infections is in needed of be reformed. First of all, it is necessary to standardize the diagnostic process, that mean the development of a standard case definition for each nosology among the HAIs and intrauterine infections.

Key words: healthcare-associated infections, nosocomial infections, intrauterine infections, morbidity, newborns, puerperal
No conflict of interest to declare.

For citation: Ivanova M. V., Mindlina A. Ya., Serebriy A. B. The Necessity to Change the Approaches to the Registration of Healthcare-Associated Infections Newborns and Intrauterine Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 104–112 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-104-112>.

Введение

Такие заболевания, как инфекции новорожденных, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и внутриутробные инфекции (ВУИ) должны находится под особым контролем, так как они определяют дальнейшее развитие ребенка. Бесспорно, что для принятия адекватных профилактических мер необходимо располагать реальными цифрами заболеваемости. Сегодня же все чаще звучат предположения о возможном сокрытии части случаев нозокомиальных инфекций и переводом их в категорию ВУИ.

На данный момент в РФ существует ряд проблем, решение которых обязательно для достоверной и качественной регистрации случаев ИСМП. В первую очередь до сих пор стоит вопрос о разработке и законодательном закреплении единого стандартного определения случая ИСМП по каждой нозологии.

Кроме того, опираясь на мировую практику, касательно учета нозокомиальных инфекций,

требуется усовершенствовать систему регистрации случаев ИСМП. В раздел 3 формы статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» необходимо включать информацию о стационаре, кадрах, лабораторной базе, состоянии палат, добавить сбор не только количественных данных об ИСМП, но и учет групп факторов риска развития ИСМП. Зарубежный опыт показывает эффективность использования специализированных программных средств, которые логически контролируют вводимые значения, дают возможность анализа заболеваемости на различных уровнях [1].

Также не стоит забывать о наличии «человеческого фактора». С этой целью в медицинских организациях должна быть внедрена политика, стимулирующая персонал к выявлению и регистрации ИСМП, а также мотивирующая пациентов к активному информированию медицинских работников о признаках ИСМП [2]. Перемены в мышлении медицинского персонала и пациентов, активизация

** For correspondence: Ivanova Marina V., the post-graduate student of Department epidemiology and evidence-based medicine of Sechenov University. st. B-Pirogovskaya, 2/2, Moscow Russia 119435. 8-903-963-44-63, marina4849@mail.ru. ©Ivanova M. V. et al.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

в продвижении такой политики необходима, ведь в данный момент пассивный метод выявления случаев ИСМП практически не работает – добровольное информирование врачами эпидемиолога о возникших случаях ИСМП практически отсутствует [3].

В отношении вопроса о ВУИ, также необходимо стандартное определение случая с разработкой конкретных критериев, что обеспечит унификацию регистрации.

Проблема гипердиагностики ВУИ характерна для большинства субъектов РФ. Так, в Красноярском крае в 2010 г. на каждый случай гнойно-септической инфекции (ГСИ) приходилось 2 случая ВУИ, а в 2016 г. – 1 к 83. В Волгоградской области также наблюдается значительное преобладание случаев ВУИ с 2013–2016 гг. В последние годы все большее значение приобретают ВУИ в связи с негативной тенденцией их к росту и в Москве [4–6].

Цель исследования – оценить качество регистрации инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) и внутриутробной инфекции (ВУИ) в трех родильных домах (РД) Москвы.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели исследования нами был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости новорожденных ИСМП и ВУИ в 2008–2017 гг. в Москве

и в 2009–2017 гг. в трех РД Москвы. В данном исследовании РД будут обозначаться как РД № Х01, № Х02 и № Х03. Кроме того, оценивалась заболеваемость родильниц ИСМП в РД в 2009–2017 гг.

Также с целью оценки качества регистрации описываемых инфекций были выделены случаи, когда заболевание регистрировалось не только у новорожденного, но и у матери. Далее был проведен анализ на какой день от момента рождения ребенка осуществлялась постановка диагноза ИСМП и ВУИ.

Выборка данных проводилась из формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по г. Москве с 2008–2017 гг. Также были использованы данные отдела учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве».

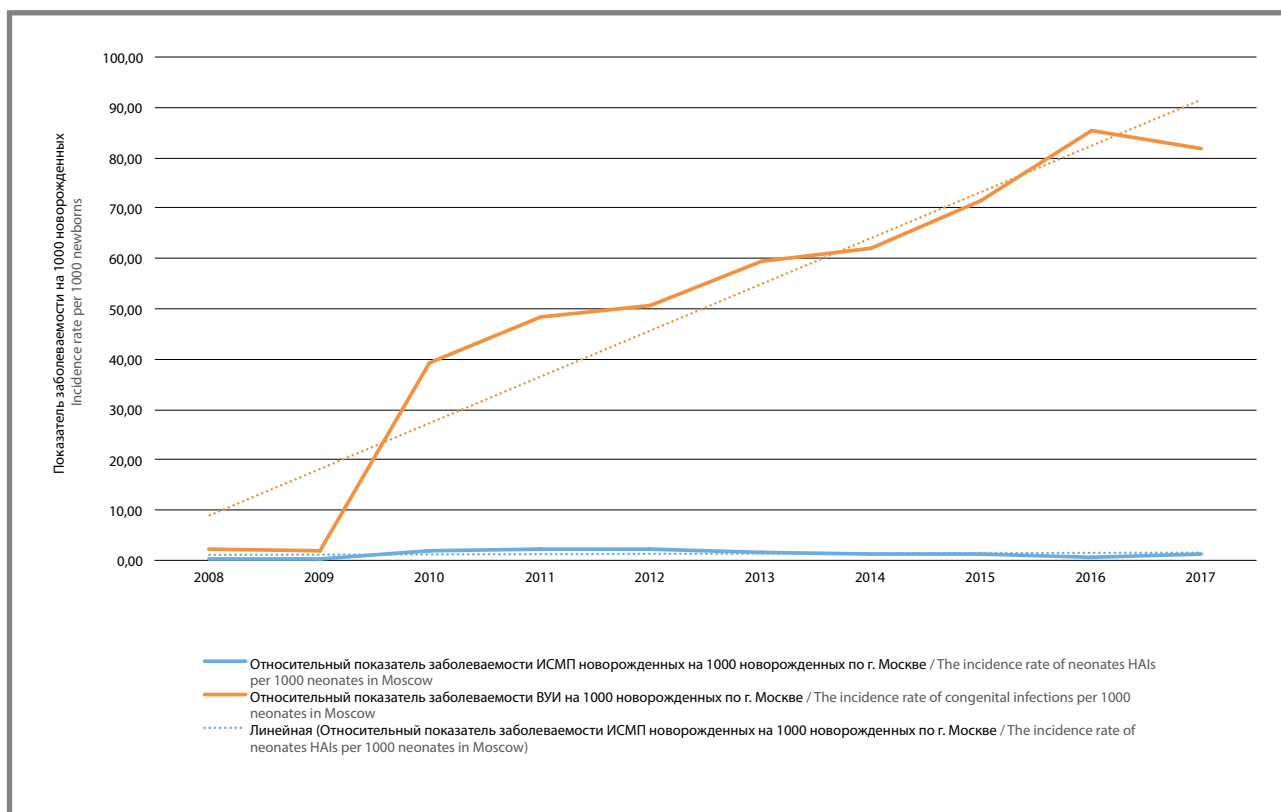
Показатель заболеваемости новорожденных ВУИ и ИСМП рассчитывался на 1000 новорожденных, показатель заболеваемости родильниц ИСМП – на 1000 родов. Расчеты велись с использованием пакетов программ «Microsoft Office Excel 2010», темп прироста/ снижения определялся методом наименьших квадратов.

Результаты и обсуждение

Официальные данные о заболеваемости новорожденных ИСМП и ВУИ отражены в форме

Рисунок 1. Динамика заболеваемости новорожденных ИСМП и ВУИ на 1000 новорожденных в г. Москве в 2008–2017 гг.

Figure 1. The dynamics of the incidence of neonates HAIs and intrauterine infections per 1000 neonates in Moscow in 2008–2017



федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». В соответствии с формой № 2 регистрация количества случаев ИСМП новорожденных осуществляется в целом и по отдельным нозологиям. С 2009 г. и по настоящее время обязательной регистрации в категории ИСМП новорожденных подлежат такие нозологии, как бактериальный менингит, сепсис новорожденных, остеомиелит, омфалит, флебит пупочной вены, пиодермия, импетиго, мастит, панариций, паранихий, конъюнктивит, пневмония. До 2009 г. к обязательным нозологиям для регистрации также относили отит. В форме № 2 регистрация ВУИ отражена только в целом, без подразделения на отдельные нозологии.

Москва относится к регионам с заболеваемостью новорожденных ИСМП (1,47) в пределах средних значений по РФ за 5 лет (2012–2016 гг.) – до 1, 00 на 1000 родившихся. С 2008–2017 гг. наблюдался рост показателя заболеваемости новорожденных ИСМП с темпом прироста 3,79%. При этом, в 2012–2017 гг. отмечено значительное снижение показателя заболеваемости новорожденных ИСМП с темпом снижения – -13,89% (рис. 1)

В настоящее время показатель заболеваемости ВУИ в Москве в несколько раз выше, чем в РФ в целом и характеризуется выраженной тенденцией к росту с темпом 18,26%.

В связи с большим увеличением числа случаев ВУИ в последнее время, во многих статьях, на различных конференциях высказывается предположение о переводе части случаев ИСМП новорожденных во внутриутробные инфекции. Подтверждением этому может служить динамика соотношения ВУИ к нозокомиальным инфекциям в Москве. Максимальное соотношение ВУИ и ИСМП было достигнуто в 2016 г. и составило 112:1 (табл. 1).

В результате анализа статистических данных РД было установлено, что соотношение ВУИ к ИСМП новорожденных повторяет общую картину в Москве. Максимальное соотношение ВУИ и ИСМП в РД и по Москве в целом было достигнуто в 2016 г. и составило в РД № Х01 61:1, в РД № Х02 – 89:1 и в РД № Х03 – 89:1. Статистически значимых различий между РД в данном показателе нет (табл. 2).

Похожая картина была получена при анализе регистрации ВУИ и ИСМП новорожденных в акушерском стационаре ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗМ» в 2014–2016 гг. Показатель соотношения случаев ИСМП новорожденных к случаям ВУИ составил в 2014 г. 1:132, в 2015 г. 1:86, а за 7 месяцев 2016 г. не было ни одного случая ИСМП новорожденных, в то время как диагноз «врожденная инфекция» поставлен 330 новорожденным. Данная тенденция является крайне неблагоприятной [7].

Для оценки качества регистрации ИСМП также была проанализирована заболеваемость родильниц нозокомиальными инфекциями. Во-первых, заболеваемость характеризуется крайне низким количеством случаев, что уже говорит о неполной регистрации, и волнообразными колебаниями с общей тенденцией к снижению. Темп снижения в РД № Х01 в 2009–2017 гг. составил -22,4%, в РД № Х02 – -25,57% и в РД № Х03 – -31,94% (рис. 2).

Аналогичная тенденция к снижению заболеваемости родильниц ИСМП была выявлена и в целом по РД ЦАО г. Москвы в 2012–2016 гг. Так, в 2016 г. было зарегистрировано всего 6 случаев ГСИ родильниц (в 2012 г. – 35 случаев, в 2013 г. – 13 случаев, в 2014 г. – 13 случаев; в 2015 г. – 8 случаев) [8].

Основываясь на положении, что ребенок может заразиться ВУИ только от матери во время беременности или в родах, из данных регистрации

Таблица 1. Соотношение случаев ВУИ к ИСМП новорожденных в Москве в 2008–2017 гг.
Table 1. The ratio of the intrauterine infections to the neonates HAIs in Moscow in 2008–2017

Год Year	Абсолютное число случаев ВУИ The absolute number of cases of intrauterine infections	Абсолютное число случаев ИСМП новорожденных The absolute number of cases of neonates HAIs	Соотношение случаев ВУИ к ИСМП новорожденных The ratio of cases of intrauterine tal infections to neonates HAIs
2008	225	17	13
2009	209	29	7
2010	4832	231	21
2011	6025	278	22
2012	6832	289	24
2013	8068	230	35
2014	8519	181	47
2015	10 161	200	51
2016	12 419	111	112
2017	10 933	172	64

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 2. Соотношение случаев ВУИ к ИСМП новорожденных в РД № X01, № X02 и № X03 в 2009–2017 гг.
Table 2. The ratio of cases of the intrauterine infections to the neonates HAIs in maternity hospital № X01, № X02 and № X03 in 2009–2017

Год Year	Абсолютное число случаев ВУИ The absolute number of cases of intrauterine infections	Абсолютное число случаев ИСМП новорожденных The absolute number of cases of neonates HAIs	Соотношение случаев ВУИ к ИСМП новорождённых The ratio of cases of intrauterine infections to neonates HAIs
Родильный дом № X01 Maternity hospital № X01			
2009	52	4	13
2010	35	4	9
2011	52	3	17
2012	75	4	19
2013	74	5	15
2014	100	3	33
2015	178	4	45
2016	182	3	61
2017	135	5	27
Родильный дом № X02 Maternity hospital № X02			
2009	98	6	16
2010	78	2	39
2011	55	2	28
2012	67	6	11
2013	86	4	22
2014	101	3	34
2015	122	2	61
2016	177	2	89
2017	115	3	38
Родильный дом № X03 Maternity hospital № X03			
2009	11	6	2
2010	32	0	-
2011	45	4	11
2012	29	8	4
2013	167	17	10
2014	231	4	58
2015	418	13	32
2016	439	5	88
2017	381	7	54

инфекций в РД были выделены случаи, когда заболевание регистрировалось и у новорожденного, и у матери (табл. 3).

Случаи регистрации заболевания и у матери, и у ребенка практически отсутствуют. Удельный вес данных случаев среди всех ВУИ в трех РД менее

0,5%, что, безусловно, говорит о некачественной регистрации.

Кроме того, нами был проведен анализ сроков, на какой день был поставлен первичный диагноз «ИСМП новорожденного» или «ВУИ» от дня рождения ребенка. В соответствии с ФКР «Организация

Рисунок 2. Динамика заболеваемости родильниц ИСМП на 1000 родов в РД № Х01, № Х02, № Х03 в 2009–2017 гг.
Figure 2. The dynamics of the incidence of HAIs of postpartum woman per 1000 births in maternity hospitals № Х01, № Х02, № Х03 in 2009–2017



и проведение эпидемиологического наблюдения и микробиологического мониторинга в учреждениях родовспоможения» диагноз ВУИ должен ставиться в течение первых 3 суток жизни ребенка. В свою очередь, постановка диагноза ИСМП новорожденного возможна только на 4 день с момента рождения. Практически все случаи ИСМП были зарегистрированы согласно рекомендациям. Только в РД № Х03 в 2015 г. один диагноз был поставлен ранее 4 дня от момента рождения ребенка.

В РД № Х01 и № Х02 по сравнению с РД № Х03 наблюдается меньшее число случаев ВУИ и высокий процент неверно поставленных диагнозов. Средний удельный вес ложных диагнозов в РД № Х01 в 2009–2017 гг. составил 32,69%, в РД № Х02 – 21,56%, РД № Х03 – 12,5%.

Таким образом, практически четверть случаев, а в более ранний рассматриваемый период (2009–2010 гг.) и до половины диагнозов должны были быть зарегистрированы как ИСМП, что в очередной раз подтверждает многочисленные предположения о возможном переводе части случаев нозокомиальных инфекций во внутриутробные.

Важный шаг был сделан в направлении решения проблемы качества регистрации описываемых инфекций Управлением Роспотребнадзора по г. Москве, издавшим Приказ № 29 от 16.03.2018 г. «О порядке регистрации случаев инфекционных и паразитарных заболеваний в городе Москве». В пункте 2.12. данного Приказа «Порядок регистрации и оперативного оповещения об инфекциях, связанных

с оказанием медицинской помощи» представлен список заболеваний новорожденных, которые должны регистрироваться только как внутрибольничные гнойно-воспалительные инфекции, что существенно должно отразиться на валидности регистрации ИСМП [9].

В РД в качестве ВУИ были зарегистрированы: омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него, конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного, неонатальная инфекция мочевых путей, импетиго, абсцесс кожи, фурункул и карбункул, бактериальный менингит и пиодермия.

Таким образом, около 10% всех случаев «ВУИ» должны были быть зарегистрированы как ИСМП новорожденных.

Выводы

1. Заболеваемость новорожденных ИСМП характеризуется тенденцией к снижению на фоне резкого и значительного роста заболеваемости ВУИ. Количество случаев ВУИ в десятки раз превышает случаи ИСМП. Данная тенденция наблюдается как по Москве в целом, так и в трех описываемых РД.
2. На фоне низкой заболеваемости родильниц ИСМП с тенденцией к снижению было выявлено крайне незначительное количество случаев, когда заболевание регистрировалось и у матери, и у ребенка. Данный показатель несомненно свидетельствует об искаженности данных официальной статистики.
3. Анализ сроков постановки диагнозов «ВУИ» и «ИСМП» с момента рождения ребенка показал,

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 3. Удельный вес случаев заболеваний, зарегистрированных у матери и у ребенка в РД № X01, № X02 и № X03 в 2009–2017 гг.

Table 3. The proportion of cases of diseases registered in both the mother and the child in maternity hospital № X01, № X02 and № X03 in 2009–2017

Год Year	Количество случаев заболеваний, зарегистрированных, как у матери, так и у ребенка The number of cases of diseases registered in both the mother and the child	Количество случаев ВУИ The number of cases of intrauterine infections	Удельный вес случаев заболеваний, зарегистрированных, как у матери, так и у ребенка из всех ВУИ (%) The proportion of cases of diseases registered in both the mother and the child from all cases of intrauterine infections (%)
Родильный дом № X01 Maternity hospital № X01			
2009	1	52	1,92
2010	0	35	0,00
2011	0	52	0,00
2012	1	75	1,33
2013	0	74	0,00
2014	1	100	1,00
2015	0	178	0,00
2016	0	182	0,00
2017	0	135	0,00
Всего Total	3	883	0,34
Родильный дом № X02 Maternity hospital № X02			
2009	0	98	0,00
2010	2	78	2,56
2011	0	55	0,00
2012	0	67	0,00
2013	2	86	2,33
2014	0	101	0,00
2015	0	122	0,00
2016	0	177	0,00
2017	0	115	0,00
Всего Total	4	899	0,44
Родильный дом № X03 Maternity hospital № X03			
2009	1	11	9,09
2010	0	32	0,00
2011	0	45	0,00
2012	0	29	0,00
2013	0	167	0,00
2014	0	231	0,00
2015	0	418	0,00
2016	0	439	0,00
2017	0	381	0,00
Всего Total	1	1753	0,06

Таблица 4. Удельный вес ложных диагнозов ВУИ и ИСМП новорожденных на основании сроков постановки диагнозов в РД № X01, № X02 и № X03 в 2009–2017 гг.

Table 4. The proportion of false diagnoses of intrauterine infections and neonates HAIs basis on the timing of diagnosis in maternity hospitals № X01, № X02 and № X03 in 2009–2017.

Год Year	Кол-во случаев ВУИ всего The number of cases of intrauterine infections, in all	Кол-во случаев с первичным диагнозом после 3 дня с момента рождения The number of cases with the primary diagnosis after 3 days from the birth	Удельный вес ложных диагнозов, % The proportion of false diagnoses, %	Кол-во случаев ИСМП новорожденных всего The number of cases of neonates HAIs, in all	Кол-во случаев с первичным диагнозом до 3 дня с момента рождения The number of cases with the primary diagnosis after 3 days from the birth	Удельный вес ложных диагнозов, % The proportion of false diagnoses, %
Родильный дом № X01 Maternity hospital № X01						
2009	52	30	57,69	4	0	0,00
2010	35	14	40,00	4	0	0,00
2011	66	18	27,27	3	0	0,00
2012	75	14	18,67	4	0	0,00
2013	74	19	25,68	5	0	0,00
2014	100	38	38,00	3	0	0,00
2015	178	45	25,28	4	0	0,00
2016	182	65	35,71	3	0	0,00
2017	135	35	25,93	5	0	0,00
Родильный дом № X02 Maternity hospital № X02						
2009	98	26	26,53	6	0	0,00
2010	78	23	29,49	2	0	0,00
2011	55	8	14,55	2	0	0,00
2012	67	10	14,93	6	0	0,00
2013	86	16	18,60	4	0	0,00
2014	101	16	15,84	3	0	0,00
2015	122	27	22,13	2	0	0,00
2016	177	52	29,38	2	0	0,00
2017	115	26	22,61	3	0	0,00
Родильный дом № X03 Maternity hospital № X03						
2009	11	6	54,55	6	0	0,00
2010	32	4	12,50	0	0	0,00
2011	45	5	11,11	4	0	0,00
2012	29	2	6,90	8	0	0,00
2013	167	10	5,99	17	0	0,00
2014	231	9	3,90	4	0	0,00
2015	418	23	5,50	13	1	7,69
2016	439	27	6,15	5	0	0,00
2017	387	23	5,94	7	0	0,00

Таблица 5. Удельный вес ложных диагнозов ВУИ на основании Приказа №29 от 16.03.2018 в РД № Х01, № Х02 и № Х03 в 2009–2017 гг.

Table 5. The proportion of false diagnoses of intrauterine infections on the basis of Order № 29 dated on 16.03.2018 in maternity hospitals № Х01, № Х02 and № Х03 in 2009–2017

	РД № Х01 Maternity hospital № Х01	РД № Х02 Maternity hospital № Х02	РД № Х03 Maternity hospital № Х03
Кол-во ложных случаев ВУИ The number of false cases of intrauterine infections	15	83	290
Кол-во случаев ВУИ всего The number of cases of intrauterine infections in all	897	899	1751
Удельный вес ложных случаев ВУИ The proportion of false cases of intrauterine infections	1,90	9,45	16,68

что около четверти всех случаев ВУИ должны были быть зарегистрированы, как нозокомиальные инфекции. На основании списка нозологий, согласно Приказу №29, которые могут быть зарегистрированы только как ИСМП было установлено, что около 10% диагнозов «ВУИ» были ошибочными.

Таким образом, проведенный нами анализ данных о регистрации ИСМП и ВУИ в подтверждает достоверную регистрацию ИСМП новорожденных

и ВУИ с переводом случаев из одной категории в другую. Система регистрации описываемых инфекций требует реформирования. Для этого, в первую очередь, необходимо унифицировать процесс диагностики, что подразумевает под собой разработку стандартного определения случая для каждой нозологии ИСМП новорожденных и ВУИ. Выявленная проблема крайне актуальна и требует принятия мер для ее решения.

Литература

1. Алимов А.В., Жуйков Н.Н., Чалова В.И. Перспективы совершенствования эпиднадзора за ИСМП с учетом зарубежного опыта // Дезинфекционное дело. 2017. № 4 (102). С. 52.
2. Андреева Е.Е. Управление рисками, связанными с оказанием медицинской помощи, на примере г. Москвы // Профилактическая и клиническая медицина. 2016. Т. 61, № 4. С. 4–10.
3. Бражникова Е.В. Использование медицинской информационной системы для оптимизации работы по выявлению и учету инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в многопрофильном стационаре // Журнал Медиаль. 2015. № 3 (17). С. 37.
4. Дмитриева Г.М., Капустина Ю.Э., Сорокина О.В. Об эпидемиологической ситуации по инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи среди новорожденных и внутриутробным инфекциям на территории Красноярского края // Дезинфекционное дело. 2017. № 4 (102). С. 58–59.
5. Краснова Е.М. О проблемах регистрации ИСМП и роли персонала медицинских организаций // Дезинфекционное дело. 2017. № 4 (102). С. 60–61.
6. Шулакова Н.И. и др. ИСМП в мегаполисе // Дезинфекционное дело. 2017. № 4 (102). С. 77–78.
7. Гладкова Л.С., Тихонова И.А., Восканян Ш.Л. Эпидемиологическая оценка показателя отношения случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, новорожденных к случаям внутриутробной инфекции // Московская Медицина. 2016. № 51 (12). С. 97.
8. Груздева О.А., Яковлева Е.Н., Лопухов П.Д. Заболеваемость новорожденных и родильниц в акушерских стационарах Центрального административного округа г. Москвы // Материалы XII Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. 2017. Т. 1. С. 158–159.
9. Приложение 1 к приказу Управления Роспотребнадзора по г. Москве № 29 от 16.03.2018. Инструкция о порядке регистрации случаев инфекционных и паразитарных заболеваний в г. Москве; 2018. Доступно по: <http://www.mossanexpert.ru/files/Prilozhenie%20E2%84%96%201.%20Instrukciya%20o%20porядke%20registracii.pdf> Ссылка активна на 09 января 2019.

References

1. Alimov AV, Zhuykov NN, Chalapa VI. Perspectives of improvement of the epidemiological surveillance over healthcare associated infections (HCAI) taking the foreign experience into account. *Disinfection affairs*. 2017;4(102):52. (In Russ.)
2. Andreeva EE. Health care-associated infections risk management — the case of Moscow. *Preventive and clinical medicine*. 2016;4(61):4–10. (In Russ.)
3. Brazhnikova YeV. Ispol'zovanie meditsinskoy informatsionnoy sistemy dlya optimizatsii raboty po vyvayleniyu i uchetu infektsiy, svyazannykh s okazaniyem meditsinskoy pomoshchi, v mnogoprofil'nom stacionare. *Zhurnal Medial*. 2015;3(17):37. (In Russ.)
4. Dmitrieva GM, Kapustina YuE, Sorokina OV. On epidemiologic situation with healthcare associated infections of newborn children and congenital infections on the territory of Krasnoyarsk region. *Disinfection affairs*. 2017;4(102):58–59. (In Russ.)
5. Krasnova EM. On the problems of registration of healthcare associated infections (HCAI) and the role of personnel in healthcare organizations. *Disinfection affairs*. 2017;4(102):60–61. (In Russ.)
6. Shulakova NI, Nozdrevatykh IV, Trushkina EV, Drozdova NE. Healthcare associated infections (HCAI) in metropolises. *Disinfection affairs* 2017;4(102):77–78. (In Russ.)
7. Gladkova LS, Tikhonova IA, Voskanyan ShL. Epidemiologicheskaya otsenka pokazatelya otnosheniya sluchayev infektsiy, svyazannykh s okazaniyem meditsinskoy pomoshchi, novorozhdennykh k sluchayam vnutritrubnoy infektsii. *Moskovskaya Meditsina*. 2016;51(12):97. (In Russ.)
8. Gruzdeva OA, Yakovleva EN, Lopukhov PD. Zabolevayemost' novorozhdennykh i rodil'nits v akusherskikh stacionarakh Tsentral'nogo administrativnogo okruga Moskv. *Materials of the XII Russian Congress of Hygienists and Sanitary Physicians*. 2017;51:158–159. (In Russ.)
9. Prilozheniye 1 k prikazu Upravleniya Rospotrebнадзора po Moskve № 29 ot 16.03.2018. *Instruktsiya o poryadke registratsii sluchayev infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniy v Moskve*; 2018. Available at: <http://www.mossanexpert.ru/files/Prilozhenie%20E2%84%96%201.%20Instrukciya%20o%20porядke%20registracii.pdf>

Об авторах

- **Марина Витальевна Иванова** – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. 178. 8-903-963-44-63, marina4849@mail.ru.
- **Алла Яковлевна Миндлина** – д.м.н., доцент по кафедре, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Сеченовского Университета, 119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. 8(499)248-69-70, mindlina@1msmu.ru. <http://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.
- **Алёна Борисовна Серебри** – студентка 6 курса Сеченовского Университета, 119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2.

Поступила: 21.02.2019. Принята к печати: 4.04.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Marina. V. Ivanova** – post-graduate student of Department epidemiology and evidence-based medicine, st.B-Pirogovskaya, 2/2, Moscow Russia 119435. +7-903-963-44-63, marina4849@mail.ru.
- **Alla Ya. Mindlina** – Dr. Sci. (Med.), assistant professor in the department, professor of Department epidemiology and evidence-based medicine, 2 B-Pirogovskaya st., Moscow, Russia 119435. +7(499)248-69-70, mindlina@1msmu.ru. <http://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.
- **Alyona B. Serebriy** – 6th year student Sechenov University. +7(916)524-90-83, serebriy1@mail.ru.

Received: 21.02.2019. Accepted: 4.04.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122>.

Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Е. А. Тюгаева*, В. И. Корчагин, К. О. Миронов, А. Е. Платонов

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва

Резюме

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь, возбудителем которой является вирус семейства *Hantaviridae* рода *Orthohantavirus*. В статье представлен краткий обзор современных отечественных и зарубежных исследований генетических факторов, определяющих особенности реакции организма человека на хантавирусную инфекцию. В настоящий момент изучены ассоциации полиморфизмов в генах белков иммунной системы (МНС, TNF, IL1), эндотелиальной системы (VE-кадгерин), гемостаза (SERPINE1, ITGA2B, NOS), детоксикации (CYP1A1, GSTP1), и их ассоциации с тяжестью течения заболевания. Гаплотипы B*08-DRB1*03 и B*46-DRB1*09, B*51-DRB1*09 в гене HLA связаны с более тяжелой формой ГЛПС-PUUV и ГЛПС-HTNV соответственно, аллели B*27 и DRB1*15 – с легкой формой ГЛПС-PUUV. Аллель A и генотип AA полиморфизма -308G>A (rs1800629) в гене TNF, генотип TT 1550T>C гена CDH5 (rs1049970), аллель G в полиморфизме -844A>G (rs2227631) гена SERPINE1, аллели HPA3 b, NOS2A*11 и генотип NOS2A*11/NOS2A*12, генотипы 1A2C и AG полиморфных локусов rs1048943 гена CYP1A1 и rs1695 гена GSTP связаны с повышенным риском более тяжелого протекания ГЛПС. Имеются данные об изменении уровня экспрессии генов GATA3, T-BET, CD3, IFN β , NF κ B, STAT1 и MxA в клеточных культурах при инфицировании хантавирусом. При тяжелых формах ГЛПС экспрессия гена GATA3 оказалась выше, чем при легкой форме болезни. И наоборот, экспрессия гена MxA значительно выше в клетках от пациентов с легкой формой ГЛПС-PUUV, чем с тяжелой. Таким образом, учет индивидуальных генетических особенностей позволит своевременно определить тактику лечебных и профилактических мероприятий при ведении ГЛПС, что в перспективе при внедрении данных подходов в клиническую практику позволит снизить количество неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: хантавирус, PUUV (Puumala virus), DOBV (Dobrava virus), ГЛПС (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), однонуклеотидные полиморфизмы, экспрессия генов, экспрессия мРНК

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Тюгаева Е. А., Корчагин В. И., Миронов К. О. и др. Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 113–122. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122>.

Genetic Factors in Individual Predisposition toward Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

E. A. Tyugayeva**, V. I. Korchagin, K. O. Mironov, A. E. Platonov

Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

Abstract

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a zoonotic infection disease caused by Orthohantavirus which belongs to Hantaviridae family. This article is a brief review of recent data about genetic factors which play a role in individual predisposition toward HFRS. There are reports discovered associations of polymorphic sites with HFRS severity and risk complications. Polymorphic sites in genes which code proteins of immune (MHC, TNF, IL1) and endothelial (VE-cadherin) systems, blood coagulation (SERPINE1, ITGA2B, NOS) and detoxification (CYP1A1, GSTP1) systems and their links with disease are described in this article. HLA haplotypes B*08-DRB1*03 and B*46-DRB1*09, B*51-DRB1*09 are associated with severe forms of HFRS-PUUV and HFRS-HTNV respectively. TNF A-allele and AA-genotype in -308G>A SNP (rs1800629), CDH5 TT-genotype in 1550T>C SNP, SERPINE1 G-allele in -844A>G SNP (rs2227631), alleles HPA3 b, NOS2A*11 and NOS2A*11/NOS2A*12-genotype, CYP1A1 1A2C-genotype in SNP (rs1048943) and GSTP AG-genotype in SNP (rs1695) demonstrated associations with severe HFRS. Differences in the expression levels of GATA3, T-BET, CD3,

* Для переписки: Тюгаева Екатерина Андреевна, лаборант-исследователь научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии. 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (495) 305-54-24 – 2244, tyugaeva@cmd.su. ©Тюгаева Е. А. и др.

** For correspondence: Tyugayeva Ekaterina A., laboratory researcher assistant of department for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7 (495) 305-54-24 – 2244, tyugaeva@cmd.su. ©Tyugayeva E. A. et al.

IFN, *NfκB*, *STAT1* and *MxA* genes in cell cultures stimulated by hantavirus. Expression of *GATA3* was significantly higher in cell cultures of patients with severe HFRS than with a mild form. In contrast, *MxA* gene expression was up-regulated in cell cultures of patients with mild HFRS-PUUV. Considering individual genetic factors of HFRS patients would allow defining the best tactic of therapy and prophylaxis in this way. And as a result of applying this treatment in the clinical practice decrease of unfavorable disease outcome would occur.

Key words: Hantavirus, PUUV (Puumala virus), DOBV (Dobrava virus), HFRS (hemorrhagic fever with renal syndrome), SNP (single nucleotide polymorphism), gene expression, mRNA expression

No conflict of interest to declare.

For citation: Tyugaeva E. A., Korchagin V. I., Mironov K. O. et al. Genetic Factors in Individual Predisposition toward Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 113–122 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122>.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозное природно-очаговое заболевание, возбудителем которого является вирус семейства *Hantaviridae* рода *Orthohantavirus* [1–3]. Согласно материалам Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) на данный момент насчитывается 35 видов ортохантавирусов, из которых в России обнаружены следующие виды: *Puumala orthohantavirus* (PUUV), *Dobrava-Belgrade orthohanta virus* (DOBV), *Hantaan orthohantavirus* (HTNV), *Seoul orthohantavirus* (SEOV), *Khabarovsk orthohantavirus* (KBRV), *Tula orthohantavirus* (TULV), и другие. При этом к патогенным видам относят PUUV, DOBV, распространенные в Европейской части России, и HTNV, AMRV, SEOV, встречающиеся на Дальнем Востоке. Патогенность видов KBRV, Taimur, Adler, TULV не установлена [4–6].

Переносчиками и резервуарами вируса в основном выступают представители отряда грызунов: различные виды мышей, полевок, крыс, также хантавирусы были выделены из насекомых (бурозубок, летучих мышей, землероек), птиц, кошек, телят [6,7]. Какое-либо влияние хантавирусов на жизнедеятельность животных не выявлено. Однако показано, что зимняя выживаемость у инфицированных полевок ниже, чем у неинфицированных [8]. Инфекция у переносчиков протекает бессимптомно, вирус попадает в окружающую среду через экскременты, что представляет опасность заражения для человека [9]. Инфицирование хантавирусом происходит преимущественно воздушно-пылевым, алиментарным и контактно-бытовым путями (укусы инфицированных животных, работа без перчаток и т.д.) [9,10]. Наиболее часто заражение происходит в условиях сельскохозяйственных (с сеном, соломой, фуражом) и садово-огородных работ, при посещении леса [11]. До настоящего времени случаи заражения от людей, больных ГЛПС, не зарегистрированы. Описан случай переноса PUUV при переливании инфицированной крови [12].

Выделяют несколько стадий патогенеза ГЛПС. В начальный (лихорадочный) период ГЛПС происходит активация иммунной системы, начинаются процессы деструкции тканей, вазопатия, нарушения

микроциркуляции, наблюдается резкое повышение температуры тела до 39–40 °С, озноб, головная боль, миалгия, сухость во рту [3,4,10]. Температура снижается на 3–4 сутки болезни. В конце данного периода ГЛПС развивается тромбоцитопения. В олигурический период (разгар болезни) ГЛПС продолжается нарушение кровообращения, могут развиваться гипоксия органов, отеки, геморрагия, некробиотические поражения паренхиматозных органов (почки, надпочечники). Появляются тошнота, боли в пояснице и животе, возможны петехиальные высыпания, помутнение зрения, носовые, желудочно-кишечные кровоизлияния. Вероятны осложнения, выражающиеся в острой почечной недостаточности (ОПН), инфекционно-токсическом шоке (ИТШ), синдроме диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдром), дыхательной недостаточности, желудочно-кишечном кровотечении, подкапсульном разрыве почек, кровоизлиянии в гипофиз, надпочечники, брюшную полость [14].

На 9–13 сутки наступает полиурический период ГЛПС, происходит улучшение состояния, нормализуется работа органов, формируется специфический иммунитет [3]. На 21–24 сутки начинается период реконвалесценции [15].

Клинически выделяют следующие степени тяжести ГЛПС: легкую, среднетяжелую (артериальное давление около 100 мм ртутного столба, кровотечения, не угрожающие жизни, уровень креатинина сыворотки 0,22–0,88 мкмоль/л) и тяжелую (артериальное давление менее 80 мм ртутного столба, клиника шока, кровотечения, угрожающие жизни, анурия (< 50 мл/сут.), уровень креатинина сыворотки > 0,88 мкмоль/л, разрыв почки, мозговая симптоматика, отек легких) [15]. Степень тяжести ГЛПС зависит от вида хантавируса [9]. Отмечено, что при заражении PUUV ГЛПС протекает в более легкой форме, нежели чем в случаях заражения другими видами хантавирусов, вызывающих ГЛПС [8,16].

Виды хантавирусов, вызывающие ГЛПС, и их распространение в России

Территориально более 90% всех заражений ГЛПС в России происходит на территории Центральной части страны – по Предуралью и Среднему Поволжью [17]. По результатам

статистического наблюдения Роспотребнадзора, максимальная заболеваемость регистрируется в Приволжском федеральном округе (ФО), достигая ежегодно чуть больше 80% от общего числа случаев в РФ. Летальность составляет ежегодно менее 1%. Около 1% заболеваемости приходится на Дальневосточный ФО, однако количество смертельных случаев может достигать 7% от общего количества заболевших ГЛПС в округе. Причиной такой разницы может быть распространенность разных видов хантавируса. Эндемичные районы в большинстве случаев определяются ареалом обитания основных переносчиков PUUV и DOBV – рыжей полевкой и полевой мышью соответственно [18]. Максимальная заболеваемость регистрируется в республиках Башкортостан и Удмуртия.

Основное количество заражений PUUV приходится на июль–октябрь, что связано с сезонной активностью основного хозяина вируса – рыжей полевки. Пик заболеваемости наблюдается с июля по сентябрь [19]. Инфицирование вирусом DOBV регистрируется с ноября по март. Это обусловлено миграцией полевой мыши ближе к сельскохозяйственным постройкам и деревенским домам на время холодов [20].

Влияние генетических факторов на тяжесть течения ГЛПС

Тяжесть течения и вероятные осложнения ГЛПС могут быть связаны в том числе и с генетическими особенностями инфицированного человека. **Целью данного обзора** современных отечественных и зарубежных публикаций является анализ проведенных исследований, посвященных генетическим особенностям реакции организма человека на хантавирусную инфекцию.

В настоящий момент несколько научных групп в России, Финляндии, Словении, Китае и других странах работают по направлениям, связанным с изучением патогенеза, совершенствованием диагностики и лечения ГЛПС, обусловленной различными видами хантавируса. Публикации, посвященные поиску и изучению генетических особенностей человека, предопределяющих различную степень тяжести течения ГЛПС, строятся на исследованиях ассоциации заболевания преимущественно с полиморфными генами, кодирующими белки, участвующими в патогенезе ГЛПС. Большую часть белков, кодируемых генами в изучаемых работах по данной проблеме, можно разделить на несколько групп:

- 1) белки иммунной системы (MHC, TNF, IL1);
- 2) функциональные белки эндотелиальных клеток (VE-кадгерин);
- 3) белки системы гемостаза (SERPINE1, ITGA2B, NOS);
- 4) белки детоксикации (CYP1A1, GSTP1).

Основные результаты анализа публикаций представлены в таблицах 1 и 2.

Белки иммунной системы

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС)

Молекулы MHC (ГКГС – англ. MHC, major histocompatibility complex) I и II классов являются объектами распознавания чужеродных пептидов Т-клетками и инициируют иммунный ответ. MHC кодируется генами HLA-A, HLA-B, HLA-C (MHC I класса) и HLA-DR, -DP, и DQ (MHC II класса). Существует несколько сотен аллелей HLA-генов, в зависимости от чего предполагается, что вирусные пептиды будут по-разному распознаваться Т-клетками [8].

Установлено, что полиморфизм HLA-DR-гена, оказывающего влияние на корецептор CD4+ Т-клеток, связан с разной степенью тяжести протекания ГЛПС, вызванной HTNV [21].

В различных популяциях показана ассоциация между аллелями, генотипами и гаплотипами генов HLA-B и HLA-DRB1 и тяжестью течения ГЛПС, риском заболевания и возможными осложнениями. Обнаружена связь тяжелой формы ГЛПС, вызванной PUUV (ГЛПС-PUUV), с аллелями В*08 и DRB1*03 у жителей Финляндии и Словении [16,22]. Также, гаплотип В*08-DRB1*03 ассоциирован с более тяжелой формой ГЛПС-PUUV в Финляндии, при этом у всех пациентов с данными аллелями наблюдался ИТШ [22,23]. Однако в аналогичном исследовании с большей выборкой, данная связь со статистической значимостью обнаружена только у детей [24]. Известно, что этот же гаплотип ассоциирован с развитием ВИЧ-инфекции в организме человека [25].

Замечено, что пациенты из Финляндии и Словении, являющиеся носителями аллеля В*27, переносят ГЛПС, вызванную PUUV и DOBV, легче, чем В*27-негативные пациенты [16,26]. Аллель DRB1*15 статистически значимо ассоциирован с легкой формой протекания ГЛПС в Словении у пациентов, инфицированных PUUV [16]. Исходя из чего, M. Korva et al. делают вывод о защитной функции аллелей В*27 и DRB1*15 при ГЛПС, обусловленной соответствующими видами хантавируса [16].

Наличие аллеля В*46 и гаплотипов В*46-DRB1*09 и В*51-DRB1*09 у жителей Китая связывают с тяжелой формой протекания ГЛПС-HTNV и развитием осложнений [21,27].

Цитокины

Полиморфизм генов, кодирующих цитокины, может повлечь изменения уровня цитокинов при воспалительном процессе и, следовательно, повлиять на риск заболевания и степень тяжести болезни [28].

Важную роль в регуляции иммунного ответа при ГЛПС играют следующие цитокины: TNF, IL1, IL6, IL10 и IL1RA (антагонист рецептора IL1), классифицируемые на провоспалительные (TNF, IL1, IL6) и противовоспалительные (IL10 и IL1RA) молекулы [28]. Несбалансированное или повышенное

Таблица 1. Ассоциация различных аллелей гена HLA с формой заболевания и риском развития осложнений при ГЛПС
Table 1. HLA gene alleles association with HFRS severity and complications risk

Вид хантавируса Hantavirus species	Аллель/ гаплотип Allele/ haplotype	Связь с формой болезни Association with disease severity	Осложне- ния Complica- tions	Статисти- ческий по- казатель Statistical test	p	Количество Amount		Ссылка Reference
						Инфициро- ванные Infected	Контроль Control	
PUUV	B*08- DRB1*03:01	T S	ИТШ TSS	ИЛП LF ¹	0,01– 0,0001	74	93	[22]
	B*08	T S	ИТШ TSS					
	DRB1*03:01	T S	ИТШ TSS					
PUUV	B*27	Л М	НД ND	ДГ DHT		74	93	[26]
PUUV	B*08- DR*03	T S	НД ND	ИЛП ² LF	0,001– 0,035	116	400	[23]
HTNV	DRB1*09	Чаще, чем в контроле More often than in control	НД ND	OR = 3,57	0,002	77	83	[27]
	B*46- DRB1*09		НД ND	OR = 3,76	0,018			
PUUV	B*07	Л	НД ND	RR = 0,392	0,049	88	131	[16]
	B*08	T S	НД ND	RR = 1,797	0,09			
	DRB1*15	Л М	НД ND	RR = 1,703	0,09			
	B*56	T S	НД ND	RR = 2,471	0,073			
	DRB1*03	T S	НД ND	Не значимо Non-significant				
HTNV	B*46	T S	+	OR = 3,44	< 0,001	76	370	[21]
	B*46- DRB1*09	T S	+	OR = 3,41	0,002			
	B*51- DRB1*09	T S	+	OR = 4,92	0,002			

Примечание: Примечание: Т - тяжелая, Л – легкая, ДГ – длительность госпитализации, НД – нет данных, OR – отношение шансов, RR – относительный риск.

1) Измерение лабораторных показателей (ИЛП): уровень креатинина, лейкоцитов в крови, гематокрита, тромбоцитов, мочевины;

2) ИЛП: уровень креатинина, лейкоцитов в крови, диастолического артериального давления.

Note: S – severe, M – mild, DHT – duration of hospital treatment, ND – no data, OR – odds ratio, RR – relative risk.

1) Laboratory finding (LF): concentration of serum creatinine, blood leukocyte count, hematocrit, platelet count and urea;

2) LF: concentration of serum creatinine, blood leukocyte count, diastolic blood pressure.

образование данных цитокинов может стать причиной начала иммунопатологического процесса [8]. На ранних сроках развития ГЛПС в периферической крови зафиксировано повышенное содержание провоспалительных цитокинов TNF, IL1, IL6 (в 4–6 раз) и оксида азота (NO) [8,13]. При этом высокое содержание IL2, IL6, IL8 и TNF отмечается во время развития ГЛПС, а повышенное содержание TGF- β – в период реконвалесценции [29].

TNF

TNF (фактор некроза опухоли) – провоспалительный цитокин, повышающий активность эндотелиальных клеток и проницаемость капилляров. На сегодняшний день известно несколько полиморфизмов в промоторе гена TNF, среди них SNP -308G>A (rs1800629). Обнаружено, что аллель А и генотип АА связаны с повышенным риском более тяжелого протекания ГЛПС-PUUV [28,30,31], риском возникновения заболевания и развития ИТШ

Таблица 2. Ассоциация полиморфных генов с различным протеканием и риском развития осложнений при ГЛПС
Table 2. Polymorphic genes association with HFRS severity and complications risk

Вид хантавируса Hantavirus species	Ген Gene	Полиморфизм Polymorphic locus	rs accession number	Алель/ генотип Allele/ genotype	Связь с формой болезни Association with disease severity	Осложнения Complications	Статистический показатель Statistical test	p	Количество Amount		Ссылка Reference		
									Инфицированных Infected	Контроль Control			
1) Белки иммунного ответа (Proteins of immune system)													
PUUV	TNF	-308G > A	rs1800629	A	T S	НД ND	p = 0,006		59	40	[30]		
PUUV	TNF	-308G > A	rs1800629	AA	T S	НД ND	Не значимо Non significant		87	400	[28]		
PUUV	TNF	-308G > A	rs1800629	AA	T S	НД ND	OR = 5,03	0,005					
					НД ND	ИТШ ITS	OR = 2,13					0,01	
	IL1B	-511C > T	rs16943	CT	T S	НД ND	OR = 3,88	0,03		335	300		[31]
					НД ND	ДВС DIC	OR = 6,4					0,009	
	IL1B, IL1RN	-511C > T VNTR	-	CT-/I	НД ND	ИТШ ITS	OR = 2,67	0,02					
2) Функциональные белки эндотелиальных клеток (Proteins of endothelial system)													
PUUV	CDH5	1550T > C	rs1049970	TT	T S	+	OR = 10,8	0,002	345	156	[34]		
3) Белки системы гемостаза (Proteins of blood coagulation)													
PUUV	NOS2	STR (CCTT) _n	-	NOS2A*11	T S	ОПН ARF	OR = 2,85	0,005					
					T, CT S, MH	НД ND	OR = 2,05						0,002
					T S	НД ND	OR = 3,78						
					CT MH	НД ND	OR = 1,75						0,001

Вид хантавируса Hantavirus species	Ген Gene	Полиморфизм Polymorphic locus	rs accession number	Алель/ генотип Allele/ genotype	Связь с формой болезни Association with disease severity	Осложнения Complications	Статистический показатель Statistical test	p	Количество Amount		Ссылка Reference											
									Инфицированных Infected	Контроль Control												
PUUV	SERPINE1	-844A>G	rs2227631	G	T S	НД ND	ИЛП ¹ LF	0,01	172	0	[38]											
												HTNV	GP2b	HPA3	-	b	T S	НД ND	p < 0,001	104	100	[39]
PUUV	NOS3	G894T	rs1799983	TT	T S	НД ND	ИЛП ² LF	0,018– 0,032	167	0	[43]											
												NOS2A	G2087A	rs2297518	A	T S	НД ND	ИЛП ³ LF	0,019– 0,003			
4) Белки детоксикации (Proteins of detoxification)																						
НД ND	CYP1A1	2455A>G	rs1048943	1A2C	T S	НД ND	OR = 4,47	0,001														
												GSTP1	313A>G	rs1695	AG	T S	НД ND	OR = 1,72	0,03	292	426	[45]

Примечание: Т – тяжелая, СТ – средняя-тяжелая, Л – легкая, ДГ – длительность госпитализации, НД – нет данных, ИТШ – инфекционно-токсический шок, ОПН – острая почечная недостаточность, ДВС-синдром – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, OR – отношение шансов.

1) Измерение лабораторных показателей (ИЛП): уровень креатинина, количество тромбоцитов;

2) ИЛП: уровень креатинина,

3) ИЛП: систолическое и диастолическое артериальное давление.

Note: S – severe, MH – medium heavy, M – mild, DHT – duration of hospital treatment, ND – no data, ITS – infectious toxic shock, ARF – acute renal failure, DIC – disseminated intravascular coagulation, OR – odds ratio.

1) Laboratory finding values (LF): creatinine level, platelet count;

2) LF: level of serum creatinine

3) LF: systolic and diastolic blood pressure.

[31]. Однако, по данным S. Makela et al., полиморфизм в гене TNF является менее показательным фактором риска при ГЛПС-PUUV, нежели гаплотип HLA-B*08-DR*03 [23].

IL

Семейство генов IL1 кодирует три белка: IL1A, IL1B и IL1RA. Гены IL1A, IL1B, IL1RN, кодирующие соответствующие перечисленные белки, являются полиморфными.

В исследовании Д. Х. Хунафиной и соавт. было показано, что генотип СТ гена IL1B, а также комбинация генотипа СТ (rs16944) гена IL1B и аллеля с четырьмя повторами VNTR в гене IL1RN ассоциирована с более тяжелой формой ГЛПС-PUUV и риском развития ИТШ. В этом же исследовании обнаружена связь сочетания генотипов ТТ-СТ полиморфизмов 511С>Т, 3953С>Т гена IL1B с проявлением осложнения ГЛПС-PUUV в виде ДВС-синдрома [31]. Напротив, в исследовании S. Makela et al. значимых различий между частотами встречаемости аллелей генов IL1RN, IL1B, IL1A не выявлено. Однако наблюдалась тенденция к связи аллеля Т гена IL1B и аллеля с двумя повторами участка гена IL1RN*VNTR с риском заболеваемости ГЛПС-PUUV [28].

Функциональные белки эндотелиальных клеток VE-кадгерин

Эндотелий играет одну из ключевых ролей в патогенезе ГЛПС [32,33]. Кальцийсвязывающий белок VE-кадгерин (vascular endothelial cadherin) выполняет функции контроля миграции лейкоцитов, регуляции барьерной функции эндотелия, образования адгезивных соединений и взаимодействия между эндотелиальными клетками [34,35]. При качественном или количественном изменении его экспрессии вероятны изменения в функционировании эндотелиальных клеток [36]. Считается, что осложнения ГЛПС в виде ИТШ и ДВС-синдрома могут быть следствием повышенной проницаемости эндотелия и его дезинтеграции [34].

VE-кадгерин кодируется геном CDH5. В работе А. А. Байгильдиной и соавт. в качестве генетического маркера выбран SNP 1550Т>С гена CDH5 (rs1049970). Носительство генотипа ТТ связано с развитием тяжелой формы ГЛПС-PUUV и с вероятностью осложнений [34].

Белки системы гемостаза

Повреждение эндотелия при ГЛПС, причины которого описаны выше, приводит к тромбообразованию [37]. Поэтому в патогенезе ГЛПС белки системы гемостаза выполняют значимую функцию, так как при дисбалансе системы появляются сосудистые и геморрагические признаки болезни [37].

SERPINE1

Белок SERPINE1 (plasminogen activator inhibitor-1, SERine Proteinase INhibitor) является

главным регулятором тканевого и урокиназного активатора плазминогена и фибринолиза. Секретируется многими клетками, включая тромбоциты и эндотелиальные клетки, в ответ на воспалительный процесс. Выявлена ассоциация аллеля G в полиморфизме -844A>G (rs2227631) гена SERPINE1 с более тяжелым течением болезни. У пациентов с аллелем G уровень креатинина был выше, чем в контрольной группе. Носители гомозиготного генотипа GG отличались самыми высокими значениями креатинина [38].

Гликопротеины (GP)

При осложнении ГЛПС в некоторых случаях наблюдается тромбоцитопения, выражающаяся пониженным уровнем тромбоцитов. Гликопротеин IIIa и IIb – белки, относящиеся к семейству интегринов, располагаются на мембране тромбоцитов и участвуют в их активации, агрегации и адгезии. В работе Z. Liu et al. изучалась ассоциация полиморфизмов HPA1 и HPA3 (human platelet alloantigenes) со степенью тяжести протекания ГЛПС-HTNV. Обнаружено, что среди пациентов из Китая, больных ГЛПС-HTNV, аллель HPA3 b встречался при тяжелой форме болезни чаще, чем при легкой [39].

NO-синтаза

NO-синтаза – фермент, синтезирующий оксид азота из L-изомера аргинина. NO снижает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, уменьшает тромбообразование. При ГЛПС NOS влияет на тонус почечных сосудов, экскрецию натрия [40]. Известны три изоформы NOS: нейрональная (nNOS), макрофагальная (или индуцибельная (iNOS)) и эндотелиальная (eNOS). По мнению В. И. Старостиной с соавт., по причине повреждения эндотелиальных клеток при ГЛПС основными продуцентами NO являются преимущественно макрофаги, активируемые провоспалительными цитокинами [37]. Три изоформы nNOS, iNOS и eNOS кодируются генами: NOS1, NOS2A и NOS3 [41].

В работе Т. А. Хабеловой и соавт. изучалась связь STR полиморфизма в промоторе гена NOS2A с тяжестью течения ГЛПС-PUUV. В данном полиморфизме увеличение числа ССТТТ-повторов пропорционально повышает транскрипционную активность гена. По результатам исследований было обнаружено, что повышенный риск развития тяжелой формы ГЛПС-PUUV обуславливается аллелем NOS2A*11 и генотипом NOS2A*11/NOS2A*12, среднетяжелая форма – аллелем NOS2A*12 и генотипом NOS2A*12/NOS2A*14 [42].

Группа S. Koskela et al. исследовала 894G>Т (rs1799983) в гене NOS3 и 2087G>А в гене NOS2A. Обнаружено, что пациенты с гомозиготами ТТ в гене NOS3 находятся в группе риска тяжелой формы ГЛПС-PUUV и более продолжительного периода госпитализации, чем носители гетерозигот GT и GG. Также выявлена связь полиморфизма

894G>T в гене NOS3 с риском развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [43].

Аллель А в полиморфизме 2087G>A (rs2297518) гена NOS2A связан с проявлением артериальной гипотензии в острые фазы ГЛПС-PUUV. Не удалось выявить ассоциацию данного полиморфизма с какими-либо другими клиническими или лабораторными проявлениями тяжести течения ГЛПС-PUUV [43].

Белки детоксикации

Цитохромы CYP1A1, GSTP1

Известно, что при ГЛПС выраженность интоксикации наряду с другими критериями определяет степень тяжести заболевания. Интоксикационный синдром может быть следствием нарушения в работе системы ферментов детоксикации, т.к. они контролируют трансформацию и выведение эндогенных токсических соединений из организма, которые в большом количестве отмечаются в крови человека при ГЛПС. Г. М. Хасановой и соавт. была изучена прогностическая значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков среди пациентов ГЛПС. В работе [44] исследованы гены ферментов детоксикации: цитохромы CYP1A1 (1 фаза детоксикации) и глутатион S-трансферазы GSTP1 (2 фаза детоксикации). Выявлено, что генотипы 1A2C и AG полиморфных локусов rs1048943 и rs1695 генов CYP1A1 и GSTP1 (и их сочетание) ассоциированы с тяжелой формой протекания ГЛПС. Также AG-генотип гена GSTP1 связывают с повышенным риском заболевания ГЛПС [44].

Экспрессия генов

При очевидном преобладании работ, посвященных изучению генетической предрасположенности к ГЛПС на основании анализа полиморфных генов, существует ограниченное число работ по исследованию связи развития болезни с уровнем экспрессии генов *in vitro* и *in vivo*.

В работе D. H. Libraty et al. изучали экспрессию генов, ассоциированных с Т-клетками (GATA3, T-BET, CD3), в серии образцов осадка мочи больных ГЛПС-PUUV. Статистически значимая связь с тяжестью протекания ГЛПС была обнаружена только для гена GATA3. Фактор транскрипции GATA3 регулирует врожденный и приобретенный иммунные ответы [45]. В отличие от других генов семейства GATA, уровень экспрессии GATA3 очень высок в клетках лимфоидного ростка и играет значимую роль в развитии и функционировании Т-, В-, НК- и других клеток иммунного ответа [46].

Выявлено, что при тяжелых формах ГЛПС содержание мРНК гена GATA3 выше, чем при легкой форме болезни [47].

Также экспрессию различных генов исследовали *in vitro*. В работе K. R. Rus et al. изучали экспрессию генов IFN β , NF κ B, STAT1 и MxA в клеточной культуре мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных от больных ГЛПС-PUUV и DOBV с тяжелой (тромбоцитопения $<50 \times 10^9$ /л, необходимость в гемодиализе или наличие более двух из следующих критериев: кровотечение, олигурия/анурия, превышение максимально допустимого уровня мочевины и/или креатинина, как минимум, в четыре раза) и легкой (отсутствие вышеперечисленных критериев) формами заболевания. Клетки дополнительно стимулировались теми же видами хантавирусов, которыми были инфицированы изначально [47]. Было отмечено значительное повышение уровня мРНК NF κ B в клетках от пациентов с тяжелой формой ГЛПС-PUUV. PUUV и DOBV ингибировали индукцию IFN β . Измерения уровня экспрессии мРНК гена STAT1, активирующего транскрипцию генов белков противовирусного ответа, показали увеличение значений спустя 48 часов после инфицирования клеточной культуры PUUV. Экспрессия гена MxA была значительно выше в клетках от пациентов с легкой формой ГЛПС-PUUV, чем с тяжелой. Исследователи связывают повышенное значение экспрессии с меньшим количеством вируса в крови пациентов с легкой формой. Из чего следует, что повышенная активация системы противовирусного ответа INF типа I может привести к более легкой форме ГЛПС-PUUV [47].

Заключение

Таким образом, анализ современного состояния исследований генетических особенностей реакции организма человека на хантавирусную инфекцию свидетельствует о значительном вкладе генетических факторов в тяжесть течения заболевания и риск развития осложнений. Также перспективным направлением являются эпигенетические исследования, направленные на изучение экспрессии генов, которые могут служить генетическими маркерами прогнозирования течения ГЛПС.

Поэтому для данного заболевания встает остро вопрос о развитии профилактических подходов, основанных на генетических особенностях конкретного пациента. Учет индивидуальных особенностей, определяющих форму ГЛПС и вероятность возникновения осложнений, позволит своевременно определить тактику лечебных и профилактических мероприятий, что в перспективе при внедрении данных подходов в клиническую практику позволит снизить количество неблагоприятных исходов заболевания.

Литература

1. Adams M.J., Lefkowitz E.J., King A.M.Q., et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses // Arch. Virol. 2017. Vol. 162, N 8. P. 2505–2538.
2. Siddell S.G., Walker P.J., Lefkowitz E.J., et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses // Arch. Virol. 2019. P. 1–4.

3. Черкасский Б.Л. Лихорадки геморрагические с почечным синдромом. В кн.: Инфекционные и паразитарные болезни человека. Справочник эпидемиолога. М.: Издательство «Медицинская газета»; 1994. С. 359–361.
4. Mir M.A. Hantaviruses // *Clin. Lab. Med.* 2010. Vol. 30, N 1. P. 67–91.
5. 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. № 3 (88). С. 23–34.
6. Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г. и др. Характеристика хантавирусов – возбудителей зоонозных геморрагических лихорадок // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. №3 (94). С. 26–32.
7. Milholland M.T., Castro-Arellano I., Suzan G., et al. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts // *EcoHealth*. 2018. Vol. 15. P. 163–208.
8. Thanberg T. Study of pathogenesis and immune response in human Puumala virus infection [dissertation]. Umea: Umea University; 2013.
9. Онущенко Г.Г., Кутырев В.В., ред. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В кн.: Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. Изд. 2-е. М.: ЗАО «Шико»; 2013. С. 384–393.
10. Иванис В.А., Попов А.Ф., Томилка Г.С. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема здравоохранения настоящего времени. Современные представления об этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенезе, клинике и терапии // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015. № 1. С. 21–25.
11. Чумаков М.Э. Эколого-эпидемиологическая характеристика природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в республике Мордовия // *Казанский медицинский журнал*. 2003. Т. 84, № 5. С. 388–392.
12. Sinisalo M., Vapalahti O., Ekblom-Kullberg S., et al. Headache and low platelets in a patient with acute leukemia // *Journal of Clinical Virology*. 2010. № 48. P. 159–161.
13. Иванис В.А., Маркелова Е.В., Компанец Г.Г. и др. Вопросы иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) // *Медицинская иммунология*. 2003. Т. 5, № 1–2. С. 129–132.
14. Багильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Т. 9, № 1. С. 98–107.
15. Валишин Д.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых: клинические рекомендации. Уфа: ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России; 2014.
16. Korva M., Saksida A., Kunilo S., et al. HLA-Associated Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Disease Progression in Slovenian Patients // *Clinical and vaccine immunology*. 2011. Vol. 18, N 9. P. 1435–1440.
17. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века // *Вестник РАЕН*. 2012. № 1. С. 48–54.
18. Гаранина С.Б. Молекулярно-генетические методы и компьютерные технологии в системе эпидемиологического надзора за хантавирусными инфекциями: Дис. докт. биол. наук. Москва; 2009.
19. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе // *Вестник Башкирского университета*. 2007. Т. 12, № 4. С. 45–47.
20. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К. и др. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Добrava/Белерад // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005. № 4. С. 28–34.
21. Ma Y., Yuan B., Yi J., et al. The Genetic Polymorphisms of HLA A are Strongly Correlated with the Disease Severity after Hantaan Virus Infection in the Chinese Han Population // *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Vol. 2012.
22. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M., et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus // *Kidney International*. 1996. Vol. 49, N 1. P. 217–221.
23. Makela S., Mustonen J., Ala-Houhala I., et al. Human Leukocyte Antigen–B8-DR3 Is a More Important Risk Factor for Severe Puumala Hantavirus Infection than the Tumor Necrosis Factor–α(308) G/A Polymorphism // *The Journal of Infectious Diseases*. 2002. Vol. 186. P. 843–846.
24. Mustonen J., Huttunen N.-P., Partanen J., et al. Human leukocyte antigens B8-DRB1*03 in pediatric patients with Nephropathia Epidemica caused by Puumala Hantavirus // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004. Vol. 23, № 10. P. 959–971.
25. McNeil A.J., Yap P.L., Gore S.M., et al. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease // *QJM: An International Journal of Medicine*. 1996. Vol. 89, N 3. P. 177–186.
26. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M., et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of Nephropathia Epidemica caused by Puumala Hantavirus // *Scandinavian Journal of Immunology*. 1998. Vol. 47. P. 277–279.
27. Wang M.L., Lai J.H., Zhu Y. Genetic susceptibility to haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus in Chinese Han population // *Int. J. Immunogenet.* 2009. № 36. P. 227–229.
28. Makela S., Hurme M., Ala-Houhala I., et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infections // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. P. 1368–1373.
29. Sadeghi M., Eckerle I., Daniel V., et al. Cytokine expression during early and late phase of acute Puumala hantavirus infection // *BMC Immunol.* 2011. Vol. 12, N 1. P. 65–75.
30. Kanerva M., Vaheri A., Mustonen J., et al. High-producer allele of tumour necrosis factor-α is part of the susceptibility MHC haplotype in severe Puumala virus-induced Nephropathia Epidemica // *The Journal of Infectious Diseases*. 1998. Vol. 30, N 5. P. 532–534.
31. Хунафина Д.Х., Хабелова Т.А., Кутырев О.И. и др. Полиморфизм генов TNFA, IL1B и IL1-RN у больных ГЛПС // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2008. Т. 3, № 5. С. 77–82.
32. Mackow E.R., Gavrilovskaya I.N. Hantavirus regulation of endothelial cell functions // *Infections of the Endothelium*. 2009. Vol. 102. P. 1030–1041.
33. Нехаев С.Г., Мельник Л.В. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*. 2018. № 1. С. 152–158.
34. Багильдина А.А., Исламулов Д.В. Генетическая детерминированность изменения экспрессии VE-кадгерина и повышенной дезэндоотелизации сосудов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2012. № 4. С. 23–27.
35. Wheelock M.J., Johnson K.R. Cadherins as modulators of cellular phenotype // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2003. Vol. 19. P. 207–235.
36. Bazzoni G., Dejana E. Endothelial Cell-to-Cell Junctions: Molecular Organization and Role in Vascular Homeostasis // *Physiological Reviews*. 2004. Vol. 84. P. 869–901.
37. Старостина В.И., Валишин Д.А., Мурабаева Р.Т. и др. Патофизиологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. 2016. № 4. С. 142–150.
38. Laine O., Jouts-Korhonen L., Makela S., et al. Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection // *Thrombosis Research*. 2012. Vol. 129. P. 611–615.
39. Liu Z., Gao M., Han Q., et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (HPA-1 and HPA-3) polymorphisms in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // *Human Immunology*. 2009. N 70. P. 452–456.
40. Перевертьев Л.Ю., Иванис В.А., Соколов О.А. Значение оксида азота в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В сб.: VI Российский съезд врачей-инфекционистов «Материалы съезда»; 29–31 октября 2003. Санкт-Петербург; 2003. С. 295–296.
41. Michel T., Feron O. Nitric Oxide Synthases: Which, Where, How, and Why? // *Journal of Clinical Investigation*. 1997. Vol. 100, N 9. P. 2146–215.
42. Хабелова Т.А., Валишин Д.А., Кутырев О.И. и др. Значение полиморфизма гена индуцибельной синтазы оксида азота в патогенезе ГЛПС. В сб.: Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии»; 18–19 мая 2017. Уфа; 2017.
43. Koskela S., Laine O., Makela S., et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism Associates with Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection // *PLoS one*. 2015. P. e0142872.
44. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. и др. Прогностическая значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 1. С. 73–78.
45. Libraty D.H., Makela S., Vlk J., et al. The Degree of Leukocytosis and Urine GATA-3 mRNA Levels Are Risk Factors for Severe Acute Kidney Injury in Puumala Virus Nephropathia Epidemica // *PLoS one*. 2012. Vol. 7, № 4. P. e35402.
46. Wan Y.Y. GATA3: a master of many trades in immune regulation // *Trends in immunology*. 2014. Vol. 35, N 6. P. 233–242.
47. Rus K.R., Korva M., Bogovic P., et al. Delayed IFN type 1-Induced Antiviral State is a Potential Factor for HFRS Severity // *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 217, N 6. P. 926–932.

References

1. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol*. 2017;162(8):2505–2538. doi: 10.1007/s00705-017-3358-5
2. Siddell SG, Walker PJ, Lefkowitz EJ, et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol*. 2019;1–4. doi: 10.1007/s00705-018-04136-2
3. Cherkasskiy BL. Likhoradki gemorragicheskiye s pochechnym sindromom. In: *Infectious and parasitic diseases. Epidemiologist reference book*. Moscow: Izdatel'stvo Meditsinskaya gazeta; 1994:359–361. (In Russ.)
4. Mir MA. Hantaviruses. *Clin Lab Med*. 2010;30(1):67–91.
5. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Bernshtein AD, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (History, Problems and research perspectives). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;3(88):23–34. (In Russ.)
6. Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Morozov VG, et al. Characteristics of Hantaviruses as Causative Agents of the Zoonotic Hemorrhagic Fevers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;3(94):26–32. (In Russ.)
7. Milholland MT, Castro-Arellano I, Suzan G, et al. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. *EcoHealth*. 2018;15:163–208. doi: 10.1007/s10393-017-1305-2
8. Thanberg T. Study of pathogenesis and immune response in human Puumala virus infection [dissertation]. Umea: Umea University; 2013
9. Onishchenko GG, Kutuyev VV, editors. Laboratornaya diagnostika opasnykh infektsionnykh bolezney. Prakticheskoye rukovodstvo. 2nd ed. In: *Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom*. Moscow: ZAO Shiko; 2013. P. 384–393. (In Russ.)
10. Ivanis VA, Popov AF, Tomilka GS, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome – a healthcare problem of present. Current concepts of etiology, epidemiology, immunopathogenesis, clinical picture and therapy. *Pacific Medical Journal*. 2015;1:21–25. (In Russ.)
11. Chumakov ME. Ekologo-epidemiologicheskaya kharakteristika prirodnykh ochagov gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom v respublike Mordoviya. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;84(5):388–392. (In Russ.)

12. Sinisalo M, Vapalahti O, Ekblom-Kullberg S, et al. Headache and low platelets in a patient with acute leukemia. *Journal of Clinical Virology*. 2010;48:159–161. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.015
13. Ivanis VA, Markelova EV, Kompanets GG, et al. Some aspects of pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). *Medical Immunology (Russia)*. 2003; 5 (1–2):129–132. (In Russ.)
14. Baygildina AA. Modern conception of hemorrhagic fever with renal syndrome pathogenesis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014;9(1):98–107. (In Russ.)
15. Valishin DA. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii. Ufa: GBOU VPO BGMU Minzdrava Rossii; 2014. (In Russ.)
16. Korva M, Saksida A, Kunilo S, et al. HLA-Associated Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Disease Progression in Slovenian Patients. *Clinical and vaccine immunology*. 2011;18(9):1435–1440. doi: 10.1128/CVI.05187-11
17. Tkachenko EA, Dzagurova TK. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia – problem of XXI century. *Vestnik RAEN*. 2012;1:48–54. (In Russ.)
18. Garanina SB. Molekulyarno-geneticheskiye metody i komp'yuternyye tekhnologii v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za khantavirusnymi infektsiyami [dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ.)
19. Hasanova GM. Osobennosti zabolevayemosti, techeniya, oslozhneniy i iskhodov gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom v krupnom promyshlennom gorode. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2007;12(4):45–47. (In Russ.)
20. Tkachenko EA, Bernshtejn AD, Dzagurova TK, et al. Sravnitel'nyy analiz epidemicheskikh vospyshek gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom, vyzvannykh virusami Puumala i Dobrava/Belgrad. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2005;4:28–34. (In Russ.)
21. Ma Y, Yuan B, Yi J, et al. The Genetic Polymorphisms of HLA Are Strongly Correlated with the Disease Severity after Hantaan Virus Infection in the Chinese Han Population. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012. doi: 10.1155/2012/308237
22. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney International*. 1996;49(1):217–221.
23. Makela S, Mustonen J, Ala-Houhala I, et al. Human Leukocyte Antigen–B8-DR3 Is a More Important Risk Factor for Severe Puumala Hantavirus Infection than the Tumor Necrosis Factor–α(308) G/A Polymorphism. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;186:843–846. doi: 10.1086/342413
24. Mustonen J, Huttunen N-P, Partanen J, et al. Human leukocyte antigens B8-DRB1*03 in pediatric patients with Nephropathia Epidemica caused by Puumala Hantavirus. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):959–971. doi: 10.1097/01.inf.0000141737.45047.99
25. McNeil AJ, Yap PL, Gore SM, et al. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1996;89(3):177–186. doi:10.1093/qjmed/89.3.177
26. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of Nephropathia Epidemica caused by Puumala Hantavirus. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1998;47:277–279.
27. Wang ML, Lai JH, Zhu Y. Genetic susceptibility to haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus in Chinese Han population. *Int J Immunogenet*. 2009;36:227–229. doi: 10.1111/j.1744-313X.2009.00848.x
28. Makela S, Hurme M, Ala-Houhala I, et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infections. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1368–1373. doi: 10.1093/ndt/16.7.1368
29. Sadeghi M, Eckerle I, Daniel V, et al. Cytokine expression during early and late phase of acute Puumala hantavirus infection. *BMC Immunol*. 2011;12(1):65–75. doi: 10.1186/1471-2172-12-65
30. Kanerva M, Vaheri A, Mustonen J, et al. High-producer allele of tumour necrosis factor-α is part of the susceptibility MHC haplotype in severe Puumala virus-induced Nephropathia Epidemica. *The Journal of Infectious Diseases*. 1998;30(5):532–534.
31. Nephaphina DCh, Chabelova TA, Kutuev OI, et al. Polymorphism of genes TNFA, IL1B u IL1-rn in patients with HFRS. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2008;3(5):77–82. (In Russ.)
32. Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Infections of the Endothelium*. 2009;102:1030–1041. doi: 10.1160/TH09-09-0640
33. Nehaev SG, Melnic LV. Relevant pathogenesis aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of new medical technologies, eEdition*. 2018;1:152–158. (In Russ.) doi: 10.24411/2075-4094-2018-15980
34. Baygildina AA, Islamgulov DV. Genetic determinacy of the change in the VE-cadherin expression and intensified vessel deendothelisation at hemorrhagic fever with renal syndrome. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2012;4:23–27. (In Russ.)
35. Wheelock MJ, Johnson KR. Cadherins as modulators of cellular phenotype. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2003;19:207–235. doi: 10.1146/annurev.cellbio.19.011102.111135
36. Bazzoni G, Dejana E. Endothelial Cell-to-Cell Junctions: Molecular Organization and Role in Vascular Homeostasis. *Physiological Reviews*. 2004;84:869–901. doi: 10.1152/physrev.00035.2003
37. Starostina VI, Valishin DA, Murzabaeva RT, et al. Patofiziologicheskiye aspekty patogeneza gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom. *The transbaikalian medical bulletin*. 2016;4:142–150. (In Russ.)
38. Laine O, Joutsu-Korhonen L, Makela S, et al. Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection. *Thrombosis Research*. 2012;129:611–615. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.007
39. Liu Z, Gao M, Han Q, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (HPA-1 and HPA-3) polymorphisms in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Human Immunology*. 2009;70:452–456. doi: 10.1016/j.humimm.2009.03.009
40. Perevertin LY, Ivanis VA, Sokotun OA. Znachenie oksida azota v patogeneze gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom [Abstract]. In: VI Rossiyskiy s'yezd vrachey-infektsionistov «Materialy s'yezda»; 29–31 Okt 2003. Saint Petersburg; 2003. P. 295–296. (In Russ.)
41. Michel T, Feron O. Nitric Oxide Synthases: Which, Where, How, and Why? *Journal of Clinical Investigation*. 1997;100(9):2146–2152.
42. Khabelova TA, Valishin DA, Kutuev OI, et al. The significance of polymorphism of inducible nitric oxide in synthase pathogenesis of HFRS [Abstract]. In: *Sbornik nauchnykh statey uchastnikov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Fundamental'nyye i prikladnyye aspekty sovremennoy infektsiologii»; 18–19 May 2017; Ufa; 2017. (In Russ.)*
43. Koskela S, Laine O, Makela S, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism Associates with Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection. *PLoS one*. 2015;10(11):e0142872.
44. Hasanova GM, Valishin DA, Tutel'jan AV, et al. Forecasting Model of Gene Enzyme Polymorphism Detoxification in Patients Suffered from HFRS. *Journal infectology*. 2016;8(1):73–78. (In Russ.)
45. Libraty DH, Makela S, Vlk J, et al. The Degree of Leukocytosis and Urine GATA-3 mRNA Levels Are Risk Factors for Severe Acute Kidney Injury in Puumala Virus Nephropathia Epidemica. *PLoS one*. 2012;7(4):e35402.
46. Wan YY. GATA3: a master of many trades in immune regulation. *Trends in immunology*. 2014;35(6):233–242. doi: 10.1016/j.it.2014.04.002
47. Rus KR, Korva M, Bogovic P, et al. Delayed IFN type 1-Induced Antiviral State is a Potential Factor for HFRS Severity. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;217(6):926–932. doi: 10.1093/infdis/jix650

Об авторах

- **Екатерина Андреевна Тюгаева** – лаборант-исследователь научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии. 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (495) 305-54-24 – 2244, tyugaeva@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-3741-2474>.
- **Виталий Иванович Корчагин** – к. б. н., научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (903) 559-18-80, vitaly_korchagin@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>.
- **Константин Олегович Миронов** – д. м. н., руководитель научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (495) 305-54-24 – 2387, mironov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>.
- **Александр Евгеньевич Платонов** – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального НИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (495) 305-54-24 – 1125, platonov@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>.

Поступила: 4.02.2019. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Ekaterina A. Tyugaeva** – laboratory researcher assistant of department for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7 (495) 305-54-24 – 2244, tyugaeva@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>.
- **Vitaly I. Korchagin** – Cand. Sci. (Biol.), researcher of department for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7(903) 559-18-80, Vitaly_korchagin@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>.
- **Konstantin O. Mironov** – Dr. Sci. (Med.), head of department for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7 (495) 305-54-24 – 2387, mironov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>.
- **Alexander E. Platonov** – Dr. Sci. (Biol.), professor, head of laboratory of zoonoses of Central Research Institute of Epidemiology 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7 (495) 305-54-24 – 1125, platonov@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>.

Received: 4.02.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эпидемиология Вакцинопрофилактика

- ООО «Нумиком» доводит до сведения подписчиков, что для своевременного получения вами журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» в 2019 году необходимо оплатить квитанцию, приведенную ниже, и прислать в редакцию по электронной почте (epidemvac@yandex.ru) скан оплаченной квитанции, ФИО (полностью) и полный почтовый адрес получателя.
- Если подписчик – юридическое лицо, необходимо сообщить в редакцию по электронной почте полные реквизиты для выставления счета по безналичной оплате подписки на журнал на 2019 год. После оплаты счета прислать по электронной почте скан документа, подтверждающего оплату.

Доставка журналов включена в стоимость подписки.

Стоимость подписки на 2019 год через редакцию с учетом почтовых расходов и НДС: одного экземпляра – 400 рублей, на полугодие – 1200 рублей, на год – 2400 рублей.

Извещение	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Плательщик (подпись) _____
	Кассир
Квитанция	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Плательщик (подпись) _____

Информация о плательщике:

(ФИО, адрес доставки)

(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(ФИО, адрес доставки)

(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

24-25 МОСКВА
октября КОНГРЕСС ЦЕНТР
2019 Сеченовского
университета



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГАОУ ВО «ПЕРВЫЙ МГМУ им. И. М. СЕЧЕНОВА» (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ,
СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НП НАСКИ)



**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ»

совместно с проведением заседания профильной комиссии МЗ РФ

Официальные мероприятия:

- Пленарные заседания, секционные заседания, семинары
- Школа НАСКИ
- Заседание профильной комиссии по эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ
- Общее собрание членов НП «НАСКИ»
- Заседание УМК по эпидемиологии Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки»



2019 М П

www.nasci.ru

Основные вопросы научной программы:

- История, достижения и перспективы развития эпидемиологии
- Актуальные вопросы общей эпидемиологии и доказательной медицины
- Проблемы вакцинопрофилактики инфекционных болезней на современном этапе
- Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней
- Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных болезней
- Технологии обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности
- Риск-менеджмент ИСМП у пациентов и медицинских работников
- Проблема устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам и ее преодоление
- Иммунопрофилактика ИСМП. Роль бактериофагов в борьбе с инфекциями
- Риски здоровью различных социально-возрастных и профессиональных групп населения
- Медико-профилактические направления укрепления здоровья различных социально-возрастных и профессиональных групп населения
- Гигиенические основы первичной профилактики заболеваний
- Популяционная генетика как основа превентивной профилактики
- Современные технологии, формы и методы преподавания, эпидемиологии, гигиены и общественного здоровья

Организационный комитет: НП НАСКИ ✉ info_nasci@mail.ru

Организационный партнер: ✉ nn_remedium@medalmanac.ru
Медицинское издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»

Техническая поддержка: ООО «Триалог» ✉ trialog@inbox.ru

г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F; индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых Streptococcus pneumoniae серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту; - в рамках национального календаря профилактических прививок; - у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплегией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурльщиками.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.
Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммунотенезность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2°С – 25°С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8°С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Претензии потребителей направлять по адресу:

- 1) ООО «Пфайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- 2) ООО «НПО Петровак Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1
Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- 3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1
Тел.: (495) 698-4538; (495) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



PP-PNA-RUS-0089 Декабрь 2017
На правах рекламы