

2019

МАЙ–ИЮНЬ
MAY–JUNE

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Том 18, № 3

Vol. 18, No 3

Epidemiology and Vaccinal Prevention Научно-практический журнал

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

Эпидемиологическая ситуация
по туляремии в Дальневосточном
Федеральном округе (2000–2017 гг.)

40

Опыт формирования и реализации
региональной программы дополнительной
иммунизации детского населения Санкт-
Петербурга против папилломовирусной
инфекции

65

Эффективность эпидемиологического
мониторинга в профилактике инфекций,
связанных с оказанием медицинской
помощи

84

12+

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

www.epidemvac.ru

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» ✉ trialogue@inbox.ru

г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

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); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Львов Д. К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер Линден М., к. м. н. (Аахен, Германия); Малов И. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Медуницын Н. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); 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); Тотолян 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

Временная нетрудоспособность при гриппе и ОРВИ в Российской Федерации и Москве
Б. А. Жигарловский..... 4

Оригинальные статьи

Активность вирусов гриппа в сезон 2017–2018 гг. в России и странах Северного полушария: конфликт по В-вирусному компоненту вакцин
Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, Е. А. Мукашева с соавт.13

Адгезивные и инвазивные свойства токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*
Г. Г. Харсеева, А. А. Алиева, А. В. Челусова с соавт.22

Безопасность и иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Нйв у здоровых детей 1-го года жизни в Российской Федерации
Л. С. Намазова-Баранова, С. М. Харит, О. А. Перминова с соавт.28

Эпидемиологическая ситуация по туляремии в Дальневосточном Федеральном округе (2000–2017 гг.)
Т. Н. Демидова, В. П. Попов, Т. В. Михайлова с соавт.40

Риски профессионального заражения ВИЧ. Постконтактная профилактика (на примере Свердловской области)
А. С. Подымова, А. А. Голубкова, В. А. Кукаркина с соавт.54

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Особенности поствакцинального иммунитета к коклюшу у детского населения г. Липецка, новые возможности управления инфекцией
Т. В. Тимофеева, Э. Г. Гоог, Н. М. Фатина60

Опыт формирования и реализации региональной программы иммунизации детского населения Санкт-Петербурга против папилломавирусной инфекции
А. С. Симаходский, М. Ф. Ипполитова65

Эпидемиологические проявления крымской геморрагической лихорадки (на примере Астраханской области)
С. В. Углева, В. Г. Акимкин71

Информация НАСКИ

Резолюция Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, – междисциплинарный подход к профилактике» совместно с проведением заседания Профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России82

Эффективность эпидемиологического мониторинга в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи
Т. П. Желнина, Е. Б. Брусина84

Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы
Т. В. Припутневич, Е. Н. Ачкасова, В. В. Чубаров с соавт.89

Предикторы преждевременных родов: исследование «случай – контроль»
А. В. Сергеева, О. В. Ковалишена, Н. Ю. Каткова с соавт.98

Информация ЕРБ ВОЗ

Корь-Европейский Регион12

Информация ВОЗ

Заседание Стратегической консультативной группы экспертов по иммунизации21

Информация Роспотребнадзора

Полиомиелит и другие энтеровирусные инфекции27

Выступление руководителя Роспотребнадзора А. Ю. Поповой на сессии «Life-course Immunization: инвестиции в будущее», проходившей в рамках Петербургского международного экономического форума81

Информация для авторов:

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

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Comparative Characteristics of Morbidity with Temporary Disability due to Influenza and AURI in the Russian Federation and Moscow in Recent Years
B. A. Zhigarlovsky 4

Original Articles

- The Activity of Influenza Viruses during 2017–2018 Season in Russia and Countries of the Northern Hemisphere: Conflict by the B-virus Vaccine Component
D. K. Lvov, E. I. Burtseva, E. A. Mukasheva et al. 13
- Corynebacterium diphtheria, Adhesion, Type and Biofilm Cultures
G. G. Kharseeva, A. A. Alieva, A. V. Chepusova et al. 22
- Safety and Immunogenicity of Fully Liquid Hexavalent DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine in Healthy Infants in Russian Federation
L. S. Namazova-Baranova, S. M. Kharit, O. A. Perminova et al. 28
- Epidemiological Situation on Tularemia in the far Eastern Federal District (2000–2017)
T. N. Demidova, V. P. Popov, T. V. Mikhailova et al. 40
- Risks of HIV Infection for Medical Staff. Postexposure Prophylaxis (by the Example of the Sverdlovsk Region)
A. S. Podymova, A. A. Golubkova, V. A. Kukarkina et al. 54

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Post-Vaccination Immunity to Pertussis in Children of Lipetsk, New Management Capabilities to Infection
T. V. Timofeeva, E. G. Googe, N. M. Fatina 60
- Experience of Formation and Implementation of the Regional Program of Immunization of Children's Population of St. Petersburg against Papillomavirus Infection
A. S. Simakhodsky, M. F. Ippolitova 65

- Epidemiological Manifestations of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (on the Example of Astrakhan Region)
S. V. Ugleva, V. G. Akimkin 71

NASC Information

- Resolution All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Health Care-Associated Infections – an interdisciplinary approach to prevention» with the meeting of the Profile Commission on Epidemiology of the Ministry of Healthcare of Russia 82
- Efficiency of Epidemiological Monitoring in Prevention of Helicobacter-Associated Infections
T. P. Gelnina, E. B. Brusina 84
- Acute Respiratory Diseases and Influenza in Modern Obstetrics: Epidemiological Features and Diagnostic Problems: Literature Review
T. V. Pripitnevich, E. N. Achkasova, V. V. Chubarov et al. 89
- Predictors of Preterm Labor: Case–Control Study
A. V. Sergeeva, O. V. Kovalishena, N. Yu. Katkova et al. 98

WHO/Europe Information

- Measles – European Region 12

WHO Information

- Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2019 21

Rospotrebnadzor information

- Poliomyelitis and other Enteroviral Infections 27
- Speech by the Head of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, A. Yu. Popova, at the session «Life-course Immunization: Investing in the Future» held in the Framework of the St. Petersburg International Economic Forum 81

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. Websites: 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.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-4-12>

Временная нетрудоспособность при гриппе и ОРВИ в Российской Федерации и Москве

Б. А. Жигарловский*

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

Резюме

Актуальность. Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРИВДП) ежегодно наносят огромный экономический ущерб, обусловленный заболеваемостью работающего населения. **Цель.** Выявить особенности заболеваемости с временной утратой трудоспособности, вызванной ОРИВДП и гриппом на территории РФ и Москвы. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности, обусловленной ОРИВДП и гриппом, в РФ и Москве по данным формы федерального статистического наблюдения № 16-ВН за 2009–2016 гг. В связи с изменениями формы № 16-ВН, отдельно проведен анализ заболеваемости острыми фарингитом и тонзиллитом (МКБ-10: J02 и J03). Расчет числа случаев и дней временной нетрудоспособности проводился с учетом численности занятых в экономике. Обработка данных производилась в Microsoft Excel 2013. **Результаты.** В 2009–2016 гг. в РФ на долю ОРИВДП приходилось до 73,6% случаев временной нетрудоспособности (ВН) и 66,6% дней ВН от всех болезней органов дыхания, как причины ВН. В Москве – до 77,9 и 69,3% соответственно. При этом и в РФ, и в Москве отмечается сокращение числа дней ВН по причине ОРИВДП и гриппа, которое обусловлено снижением числа случаев ВН по данным инфекциям. Средняя длительность случая ВН, вызванной ОРИВДП, в целом не изменилась и составляет 7,9 (РФ) и 7,3 дня (Москва), а средняя продолжительность ВН по причине гриппа увеличилась в РФ с 8,5 дней (2009 г.) до 9,3 дней (2016 г.), а в Москве – с 8,4 (2009 г.) до 9,1 дней (2016 г.). **Выводы.** В связи с изменениями формы № 16-ВН в среднем ежегодно в РФ не учитывается 498 440 случаев и 4 382 631 день ВН, а в Москве 25 834 случаев и 223 006 дней ВН, обусловленных ОРИВДП. **Ключевые слова:** ОРВИ, ОРИВДП, грипп, заболеваемость, временная нетрудоспособность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Жигарловский Б. А. Временная нетрудоспособность при гриппе и ОРВИ в Российской Федерации и Москве. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-4-12>.

Comparative Characteristics of Morbidity with Temporary Disability due to Influenza and AURI in the Russian Federation and Moscow in Recent Years

B. A. Zhigarlovsky**

Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Acute upper respiratory infections (AURIs) annually cause enormous economic damage due to the incidence of the working population. **Aim.** Identify the features of morbidity with temporary disability (TD) due to AURIs and influenza in Russia and in Moscow. **Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis of morbidity with TD due to AURIs and influenza was carried out for the period 2009–2016. Data processing was performed in Microsoft Excel 2013. **Results.** For the period 2009–2016 in Russia, the proportion of AURIs is up to 73.6% of cases and 66.6% of days of TD from all diseases of the respiratory system, as the cause of TD. In Moscow, the proportion of AURIs for all diseases of the respiratory system accounts is up to 77.9% of cases and 69.3% of TD days. The average duration of a case of TD due to AURIs is 7.9 days (Russia) and 7.3 days (Moscow), and the average duration of a case of TD due to influenza increased in Russia from 8.5 days (2009) to 9.3 days (2016), and in Moscow from 8.4 days (2009) to 9.1 day (2016). **Conclusions.** Annually, on average, 498,440 cases and 4,382,631 days of TD due to diseases of the respiratory system are not counted in Russia.

Key words: ARVI, AURI, influenza, morbidity, temporary disability

No conflict of interest to declare.

For citation: Zhigarlovsky BA. Comparative Characteristics of Morbidity with Temporary Disability due to Influenza and AURI in the Russian Federation and Moscow in Recent Years. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 4–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-4-12>.

* Для переписки: Жигарловский Бронислав Андреевич, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7-985-649-31-90 e-mail: bron2004@bk.ru. ©Жигарловский Б. А.

** For correspondence: Zhigarlovsky BA, postgraduate student of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine of Sechenov University, Russian Federation 119991, Moscow, Trubetskaya street. 8, 2. +7-985-649-31-90, Bron2004@bk.ru ©Zhigarlovsky BA

Введение

Изучение заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) является крайне актуальным направлением исследований. Так, по некоторым оценкам, экономические потери от ЗВУТ составляют от 2 до 5% валового внутреннего продукта (ВВП) страны [1,2]. По прогнозам, к 2030 г. произойдет уменьшение численности занятых в экономике, а также увеличение возраста работающих, и самой многочисленной возрастной группой станет группа 41–45 лет [3]. Анализ показателей ЗВУТ позволяет оценить не только состояние здоровья работающего населения, но и выявить группы риска развития заболевания, а также разработать меры для профилактики.

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, на территории РФ ежегодно регистрируется от 27,7 до 33,8 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей и гриппа, а по данным ВОЗ, в среднем во всем мире ежегодно заболевает только гриппом около 1 млрд человек [4]. Уже на протяжении многих лет острые респираторные заболевания занимают первое место в рейтинговой оценке инфекционных заболеваний по величине экономического ущерба. Так, с 2014 по 2017 г. экономический ущерб от этих инфекций увеличился с 376 до 513 млрд руб., в то же время ущерб от гриппа уменьшился с 2,93 (2014 г.) до 1,39 млрд руб. (2017 г.) [5–7].

Стоит отметить, что большинство отечественных исследований посвящено оценке эффективности вакцинации против гриппа, а также лечению и профилактике ОРВИ и гриппа и в меньшей степени анализу трудопотерь от них.

Цель исследования – выявить особенности заболеваемости с временной утратой трудоспособности, обусловленной острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей и гриппом на территории РФ и г. Москвы.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный эпидемиологический анализ с использованием данных формы федерального государственного статистического наблюдения № 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (утверждена Постановлением Госкомстата России от 29.06.99, №4) по РФ и Москве за 2009–2016 гг.

С 2014 г. из формы № 16-ВН были исключены острый фарингит и острый тонзиллит (коды по МКБ-10: J02 и J03) и с этого времени учет острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей (далее ОРВДП) ведется только по кодам J00 (острый назофарингит (насморк)), J01 (острый синусит), J04 (острый ларингит и трахеит), J05 (острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит) и J06 (острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации). Показатели ЗВУТ по причине

J02 и J03 рассчитаны отдельно за 2009–2014 гг. При расчете показателей числа случаев и дней временной нетрудоспособности (далее ВН) использовалась численность занятого населения (по полу и виду поселения) по данным статистического бюллетеня Росстата «Обследование населения по проблемам занятости» за 2009–2016 гг. Показатели числа случаев и дней ВН рассчитывались на 10 тыс. соответствующего населения. Оценка достоверности различия показателей определялась при помощи расчета и сравнения доверительных интервалов (95% ДИ). При наличии трансгрессии дополнительно рассчитывался критерий t . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных производилась в Microsoft Excel 2013.

Результаты и обсуждение

На территории Российской Федерации в 2009–2016 гг. на долю острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей приходилось от 22,9 (2009 г.) до 23,7% (2016 г.) случаев от всех причин ВН и от 13,9 (2009 г.) до 15,1% (2016 г.) дней ВН. При этом в структуре всех заболеваний, приведших к ВН, на долю ОРВДП приходилось от 27,7 (2009 г.) до 29,7% (2016 г.) случаев ВН и от 15,7 (2009 г.) до 17,5 % (2016 г.) дней ВН. В структуре ВН от болезней органов дыхания на долю ОРВДП приходилось от 70,3 (2009 г.) до 73,6% (2016 г.) случаев ВН, и от 61,6 (2009 г.) до 66,6% (2016 г.) дней ВН.

В Москве за анализируемый период на долю острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей в общей совокупности причин временной нетрудоспособности приходилось от 32,7 (2009 г.) до 34% (2016 г.) случаев ВН и от 19,8 (2009 г.) до 21,8% (2016 г.) дней ВН. В структуре всех заболеваний доля ОРВДП составляла от 38,8 (2009 г.) до 40,6% (2016 г.) случаев ВН и от 22,3 (2009 г.) до 24,7% (2016 г.) дней ВН. Среди всех болезней органов дыхания доля ОРВДП составляла от 75,2 (2009 г.) до 77,9% (2016 г.) случаев ВН, и от 65,1 (2009 г.) до 69,3% (2016 г.) дней ВН.

На территории РФ в среднем ежегодно регистрируется 6 188 249 случаев ВН, обусловленной ОРВДП, из которых 2 562 647 (41,4%) регистрируется среди работающих мужчин и 3 625 575 (58,6%) среди работающих женщин. При этом в Москве в среднем каждый год фиксируется 550 888 случаев ВН по причине ОРВДП: 226 322 (41,1%) – среди мужчин и 324 566 (58,9%) – среди женщин.

На территории РФ и Москвы среди работающего населения в 2009–2016 гг. отмечается умеренная тенденция к снижению числа случаев ВН, обусловленной ОРВДП, на 10 тыс. работающих со среднегодовым темпом снижения (СТС) -2,6% и -4,4% соответственно. Так, в РФ число случаев ВН снизилось с 1 008,1 (2009 г.) до 800,3 (2016 г.) на 10 тыс. работающих,

а в Москве – с 1 062 (2009 г.) до 780,6 (2016 г.) на 10 тыс. работающих (табл. 1).

Умеренная тенденция к снижению числа случаев ВН по причине ОРИВДП отмечается среди работающих мужчин: СТС -3,3% (РФ) и -4,0% (Москва). При этом, в отличие от РФ, где среди женщин отмечается умеренная тенденция к снижению числа случаев ВН (СТС -2,5%), в Москве эта тенденция носит выраженный характер (СТС -5,1%).

При сравнении количественного показателя числа случаев ВН, обусловленной ОРИВДП, то в Москве с 2009 по 2012 г. он был достоверно выше, чем по РФ. В 2013 г. показатели не различались (ДИ 95% [821,6–825,7] и [820,7–821,9]; $p < 0,05$; $t = 1,09$ соответственно), а с 2014 по 2016 г. число случаев ВН в целом по России достоверно было выше, чем Москве как среди всех работающих, так и среди мужчин и женщин. При этом среднелетний показатель числа случаев ВН у работающих мужчин в Москве и РФ был сходным (ДИ 95% [672,6–677,9] и [671,3–672,9]; $p < 0,05$; $t = 1,14$). Стоит отметить, что за весь период наблюдения, наибольшее число случаев ВН, как в РФ, так и в Москве регистрировалось среди женщин.

В рассматриваемый период (2009–2016 гг.) при оценке динамики продолжительности ВН, обусловленной ОРИВДП, установлено, что для работающего населения РФ и Москвы характерна умеренная тенденция к снижению числа дней ВН: СТС -2,5% и -4,9% соответственно (табл. 2). В РФ показатель снизился с 7 891,4 (2009 г.) до 6 365,3 (2016 г.) дней ВН на 10 тыс. работающих, в Москве – с 7 953,4 (2009 г.) до 5 603,7 (2016 г.).

Таблица 1.

Число случаев ВН, обусловленной ОРИВДП, среди работающего населения РФ и Москвы в 2009–2016 гг. (на 10 тыс. работающих)

Table 1. The number of cases of TD due to AURIs in Russia and Moscow in 2009–2016 (per 10 ths workers)

Год Year	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)
	Всего (Total)	Всего (Total)	Мужчины (Male)	Мужчины (Male)	Женщины (Female)	Женщины (Female)
2009	1 008,1	1 062,0	831,4	833,0	1 189,1	1 321,3
2010	846,0	921,4	697,3	715,0	999,8	1 153,2
2011	884,1	966,0	742,5	772,8	1 030,7	1 177,9
2012	748,7	795,4	614,8	655,4	888,0	938,4
2013	821,3	823,7	671,5	680,8	977,7	967,7
2014	735,7	705,4	592,5	575,2	885,8	834,0
2015	773,4	712,5	610,5	568,3	945,3	857,3
2016	800,3	780,6	626,3	629,1	984,3	932,1
Среднелетний показатель (long-time average annual)	826,2	838,4	672,1	675,3	986,9	1 008,2
СТП/СТС (%) (average annual rate)	-2,6	-4,4	-3,3	-4,0	-2,5	-5,1

В Москве среди женщин отмечается выраженная тенденция к снижению числа дней ВН (СТС -5,5%), а в целом по РФ для работающих женщин характерна умеренная тенденция к снижению (СТС -1,9%). Так, в Москве среди женщин показатель снизился с 10 105,5 (2009 г.) до 6 898,6 (2016 г.) дней ВН на 10 тыс. работающих, а в РФ – с 9 616,8 (2009 г.) до 8 101,4 (2016 г.).

Стоит отметить, что до 2011 г. среди всего работающего населения и работающих женщин Москвы показатель числа дней ВН был достоверно выше, чем по РФ в целом, и наоборот, с 2012 по 2016 г. он был в РФ выше, чем в Москве. Среди работающих мужчин Москвы число дней ВН за весь период наблюдения ниже, чем в целом по РФ и составляло от 6 052 (2009 г.) до 4 308,4 дней (2016 г.) на 10 тыс. работающих.

За изучаемый период в РФ по причине ОРИВДП всего было пропущено 370 938 131 рабочий день (в среднем каждый год 46 367 266 дней), а в Москве – 32 312 546 дней (в среднем каждый год 4 039 068 дней). Средний годовой показатель на 10 тыс. работающих – 6 519 (РФ) и 6 146,8 дней ВН (Москва).

Средняя длительность случая ВН по причине ОРИВДП в РФ в 2009–2016 гг. не изменялась и составляла 7,9 дней, в то время как в Москве – снизилась с 7,5 (2009 г.) до 7,2 дней (2016 г.). При этом в городе в среднем за весь период наблюдения средняя длительность случая ВН у мужчин составляла $7,1 \pm 0,13$, у женщин – $7,5 \pm 0,1$ дней, в РФ у мужчин – $7,6 \pm 0,08$ дней, у женщин – $8,2 \pm 0,08$ дней (табл. 3).

Таблица 2.

Число дней ВН, обусловленной ОРВДП, среди работающего населения РФ и г. Москвы в 2009–2016 гг. (на 10 тыс. работающих)

Table 2. Number of days of TD due to AURIs in Russia and Moscow in 2009–2016 (per 10 ths workers)

Год Year	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)
	Всего (Total)	Всего (Total)	Мужчины (Male)	Мужчины (Male)	Женщины (Female)	Женщины (Female)
2009	7 891,4	7 953,4	6 207,0	6 052,0	9 616,8	10 105,5
2010	6 641,5	6 788,1	5 206,8	5 075,8	8 126,4	8 711,1
2011	7 008,2	7 126,8	5 631,2	5 492,9	8 434,5	8 919,4
2012	5 903,9	5 835,7	4 732,7	4 630,8	7 121,9	7 065,5
2013	6 545,4	6 140,9	5 061,3	4 896,6	8 096,1	7 394,7
2014	5 740,6	5 149,6	4 419,0	4 042,7	7 125,4	6 243,7
2015	6 114,0	5 056,7	4 674,8	3 862,2	7 632,9	6 256,7
2016	6 365,3	5 603,7	4 722,9	4 308,4	8 101,4	6 898,6
Среднеголетний показатель (long-time average annual)	6 519,0	6 146,8	5 073,0	4 767,7	8 026,7	7 583,0
СТП/СТС (%) (average annual rate)	-2,5	-4,9	-3,2	-4,6	-1,9	-5,5

Таблица 3.

Средняя длительность случая ВН, обусловленной ОРВДП, в РФ и Москве в 2009–2016 гг. (в днях)

Table 3. The average duration of a case of TD due to AURIs in Russia and Moscow in 2009–2016 (in days)

Год Year	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)
	Всего (Total)	Всего (Total)	Мужчины (Male)	Мужчины (Male)	Женщины (Female)	Женщины (Female)
2009	7,9	7,5	7,5	7,3	8,1	7,6
2010	7,9	7,4	7,5	7,1	8,2	7,6
2011	8,0	7,4	7,6	7,1	8,2	7,6
2012	8,0	7,3	7,7	7,1	8,3	7,5
2013	8,0	7,5	7,6	7,2	8,3	7,6
2014	7,8	7,3	7,5	7,0	8,0	7,5
2015	7,9	7,1	7,7	6,8	8,1	7,3
2016	8,0	7,2	7,5	6,8	8,2	7,4
Среднеголетний показатель (long-time average annual)	7,9	7,3	7,6	7,1	8,2	7,5

По причине того, что в 2014 г. из формы № 16-ВН были исключены диагнозы J02 (острый фарингит) и J03 (острый тонзиллит), нами проведен анализ ЗВУТ по этим нозологиям. В РФ и Москве в 2009–2013 гг. для ЗВУТ по диагнозам J02 и J03 характерна умеренная тенденция к снижению как числа случаев ВН со СТС -4,4% и -3,8% соответственно, так и числа дней ВН – СТС = -4,7% (РФ) и -3,7 (Москва).

В отличие от других ОРВДП для многолетней динамики числа дней ВН, обусловленной J02 и J03, среди работающих мужчин в РФ характерна выраженная тенденция к снижению со СТС -5,1%

(с 473,7 (2009 г.) до 392,8 (2013 г.) дней на 10 тыс. работающих). В то же время для мужчин в Москве характерна умеренная тенденция со СТС= -3,9% (с 22,6 (2009 г.) до 19,3 (2013 г.) дней на 10 тыс. работающих).

В целом по РФ за пятилетний период (2009–2013 гг.) по причине J02 и J03 в среднем ежегодно регистрировалось 498 440 случаев ВН (среднеголетний показатель числа случаев ВН – 70,6 на 10 тыс. работающих) и 4 382 631 дней ВН (среднеголетний показатель числа дней ВН – 621,2 на 10 тыс. работающих). Наряду с этим, в Москве ежегодно в среднем регистрировалось

25 834 случая ВН (среднемноголетний показатель числа случаев ВН – 3,6 на 10 тыс. работающих) и 223 006 дней ВН (среднемноголетний показатель числа дней ВН – 31,6 на 10 тыс. работающих). При этом показатель числа случаев и дней ВН, по причине J02 и J03 среди всего работающего населения РФ в среднем в 19,3 и 19,7 раза выше такового в Москве, среди мужчин в 19,9 и 19,8 раза и среди женщин в 18,9 и 19,6 раза соответственно.

В 2009–2013 гг. как в РФ, так и в Москве отмечалось снижение средней длительности случая ВН, обусловленной J02 и J03, среди всех работающих: в РФ – с 8,7 (2009 г.) до 8,4 дней (2013 г.), в Москве – с 8,8 (2009 г.) до 8,5 дней (2013 г.). Вместе с этим в среднем за период в РФ длительность одного случая ВН, вызванной J02 и J03, у мужчин составляет $8,2 \pm 0,15$ дней, а у женщин – $9,2$ дней $\pm 1,24$, в Москве соответственно – $8,3 \pm 0,1$ и $8,9 \pm 0,29$ дня.

При анализе заболеваемости с временной утратой трудоспособности, обусловленной гриппом, в 2009–2016 гг. установлено, что в целом по РФ доля гриппа в структуре болезней органов дыхания, как причины временной нетрудоспособности, снизилась с 2,1% (2009 г.) до 0,4% (2016 г.) от случаев ВН и с 2,2% (2009 г.) до 0,3% (2016 г.) от дней ВН. В Москве доля гриппа сократилась с 1,9% (2009 г.) до 0,03% (2016 г.) от случаев ВН и от 1,8% (2009 г.) до 0,04% (2016 г.) от дней ВН.

В РФ также, как и в Москве среди работающих отмечается выраженная тенденция к снижению числа случаев ВН по причине гриппа – СТС -26,7% и -34,5% соответственно. В РФ за рассматриваемый период (2009–2016 гг.) число случаев ВН сократилось

в 8,3 раза (с 31,5 (2009 г.) до 3,8 (2016 г.) на 10 тыс. работающих), в Москве же намного значительно – в 66,3 раза (с 26,5 (2009 г.) до 0,4 (2016 г.) на 10 тыс. работающих, табл. 4).

Среди женщин также отмечается выраженная тенденция к сокращению числа случаев ВН, обусловленной гриппом, СТС -26,8% (РФ) и -35,1% (Москва), соответственно снижение в общем – в 8,4 раза (с 36 (2009 г.) до 4,3 (2016 г.) на 10 тыс. работающих) и в 77 раз (с 30,8 (2009 г.) до 0,4 (2016 г.) на 10 тыс. работающих). Среди работающих мужчин в РФ показатель снизился в 8,5 раза (с 27,2 (2009 г.) до 3,2 (2016) на 10 тыс. работающих), в Москве – в 76 раз (с 22,8 (2009 г.) до 0,3 (2016 г.) на 10 тыс. работающих).

За весь период наблюдения (2009–2016 гг.) показатель числа случаев ВН по причине гриппа на территории РФ был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в Москве, как среди всех работающих, так среди мужчин и женщин. При этом среднемноголетний показатель ЗВУТ по причине гриппа на территории РФ составлял 9,0 на 10 тыс. работающих, против 7,0 в Москве.

Стоит отметить, что в Москве число случаев ВН по причине гриппа среди всего работающего населения, мужчин и женщин достоверно ($p < 0,05$) различались друг от друга до 2012 г. При этом, с 2009 по 2011 г. число случаев было максимальным среди женщин и самым низким среди мужчин. В 2012 г. достоверные различия числа случаев ВН наблюдаются только между мужчинами и женщинами (табл. 5).

В 2013 г. и 2015 г. количество случаев ВН по причине гриппа у всего населения, мужчин

Таблица 4.
Число случаев ВН, обусловленной гриппом, среди работающего населения РФ и Москвы в 2009–2016 гг. (на 10 тыс. работающих)

Table 4. The number of cases of TD due to influenza in Russia and Moscow in 2009–2016. (per 10K workers)

Год (Year)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)
	Всего (Total)	Всего (Total)	Мужчины (Male)	Мужчины (Male)	Женщины (Female)	Женщины (Female)
2009	31,5	26,5	27,2	22,8	36,0	30,8
2010	4,5	2,9	4,0	2,7	5,0	3,2
2011	19,1	21,9	17,4	19,3	20,9	24,8
2012	2,7	3,4	2,4	3,2	3,0	3,6
2013	7,1	3,6	6,2	3,5	8,1	3,7
2014	1,3	0,6	1,1	0,5	1,4	0,7
2015	3,0	0,4	2,5	0,4	3,5	0,4
2016	3,8	0,4	3,2	0,3	4,3	0,4
Среднемноголетний показатель (long-time average annual)	9,0	7,0	7,9	6,3	10,2	7,6
СТП/СТС (%) (average annual rate)	-26,7	-34,5	-26,9	-33,9	-26,8	-35,1

Таблица 5.

Различия числа случаев ВН, обусловленной гриппом, между работающими в Москве в 2012–2016 гг. (на 10 тыс. работающих, 95% доверительный интервал)

Table 5. Differences in the number of cases of TD due to influenza among workers in Moscow in 2012–2016. (per 10 ths workers, 95% CI)

Год (Year)	Всего (Total)	Мужчины (Male)	Женщины (Female)
2012	[3,24–3,51]	[2,97–3,35]	[3,39–3,80]
2013	[3,45–3,75]	[3,32–3,71]	[3,46–3,87]
2014	[0,56–0,67]	[0,47–0,63]	[0,59–0,77]
2015	[0,37–0,46]	[0,34–0,48]	[0,35–0,49]
2016	[0,31–0,39]	[0,24–0,35]	[0,34–0,47]

и женщин статистически достоверно не различалось. В 2014 г. и 2016 г. различия отмечались только между мужчинами и женщинами. При этом среднемноголетний показатель числа случаев ВН у мужчин составил 6,3 на 10 тыс. работающих, а у женщин – 7,6. Таким образом, среди работающих женщин число случаев ВН было статистически достоверно выше, чем среди мужчин (ДИ (95%) [7,3–7,9] и [6,0–6,6] соответственно).

В то же время на территории РФ за весь изучаемый период число случаев ВН, обусловленной гриппом, среди работающих женщин достоверно выше, чем среди работающих мужчин и всех работающих. Среднемноголетний показатель числа случаев ВН у женщин составляет 10,2 на 10 тыс. работающих (ДИ (95%) [10,1–10,3]) против 7,9 (ДИ (95%) [7,8–8,0]) у мужчин.

На фоне снижения числа случаев ВН по причине гриппа, как на территории РФ, так и в Москве отмечается выраженная тенденция к снижению

числа дней ВН, обусловленной гриппом со СТС -25,2 и -34,3% соответственно (табл. 6).

В РФ показатель числа дней ВН, обусловленной гриппом, во всех группах работающих, снизился в целом в 7,6 раза: среди всех работающих – с 267,8 (2009 г.) до 35 дней (2016 г.) на 10 тыс. работающих, среди женщин – с 313,7 (2009 г.) до 41,1 дней (2016 г.) на 10 тыс. работающих женщин и среди мужчин – с 223 (2009 г.) до 29,2 дней (2016 г.) на 10 тыс. работающих мужчин.

Тем временем в Москве число дней ВН по причине гриппа в целом снизилось в 70 раз – с 224,1 (2009 г.) до 3,2 (2016 г.) на 10 тыс. работающих. Среди женщин этот показатель снизился в 68 раз – с 267,2 (2009 г.) до 3,9 (2016 г.) на 10 тыс. работающих женщин, а среди мужчин – в 74 раза с 186 (2009 г.) до 2,5 (2016 г.) на 10 тыс. работающих мужчин. За весь период наблюдения различия между показателями числа дней ВН среди мужчин, женщин и всем работающим населением

Таблица 6.

Число дней ВН, обусловленной гриппом, в Москве и РФ в 2009–2016 гг. (на 10 тыс. работающих)

Table 6. The number of days of TD due to influenza in Russia and Moscow in 2009–2016. (per 10 ths workers)

Год (Year)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)
	Всего (Total)	Всего (Total)	Мужчины (Male)	Мужчины (Male)	Женщины (Female)	Женщины (Female)
2009	267,8	224,1	223,0	186,1	313,7	267,3
2010	43,1	27,3	37,2	24,1	49,3	30,8
2011	169,1	191,9	149,1	163,4	189,8	223,1
2012	24,0	31,2	20,6	27,5	27,6	35,0
2013	62,4	30,0	52,4	28,9	72,7	31,2
2014	11,6	5,3	9,9	4,5	13,4	6,1
2015	26,6	3,3	21,9	3,2	31,7	3,5
2016	35,0	3,2	29,2	2,5	41,1	3,9
Среднемноголетний показатель (long-time average annual)	33,7	16,3	28,5	14,8	39,3	17,8
СТП/СТС (%) (average annual rate)	-25,2	-34,3	-26,2	-33,7	-26,2	-34,9

были статистически достоверны ($p < 0,05$), за исключением 2015 г., когда различия отсутствовали.

В 2009–2016 гг. отмечалось увеличение средней длительности ВН по причине гриппа. Так, в целом по РФ продолжительность ВН увеличилась с 8,5 (2009 г.) до 9,3 дней (2016 г.) Среди женщин средняя длительность случая ВН увеличилась на 9% – с 8,7 (2009 г.) до 9,5 дней (2016 г.), а среди мужчин на 10% – с 8,2 (2009 г.) до 9,1 дней (2016 г.) (табл.7).

В Москве средняя длительность случая ВН, обусловленной гриппом увеличилась с 8,4 (2009 г.) до 9,1 дней (2016 г.). При этом у женщин отмечается увеличение длительности на 9% – с 8,7 (2009 г.) до 9,5 дней (2016 г.), а у мужчин на 3,6% – с 8,2 (2009 г.) до 8,5 дней (2016 г.).

Стоит отметить, что в РФ в структуре случаев и дней ВН по причине гриппа, как в РФ, так и в Москве преобладают женщины. За анализируемый период в РФ их доля в случаях ВН незначительно снизилась с 56,4% (2009 г.) до 55,9% (2016 г.) и в днях ВН с 57,9% (2009 г.) до 57,1% (2016 г.). В то же время в Москве была противоположная ситуация: доля женщин увеличилась с 54,4% (2009 г.) до 58,2 % (2016 г.), а в структуре дней ВН – с 56% (2009 г.) до 60,9% (2016 г.).

Как указывалось выше, в 2014 г. из формы № 16-ВН были исключены диагнозы J02 (острый фарингит) и J03 (острый тонзиллит), в среднем ежегодно в целом по РФ не учитывается 498 440 случаев ВН и 4 382 631 день ВН, обусловленных данными инфекциями. При этом среди работающих мужчин не учитывается в среднем 196 171 случай ВН и 1 616 390 дней ВН, а среди работающих женщин – 302 268 случаев ВН и 2 766 241 день ВН.

В то же время в Москве ежегодно среди всего работающего населения в среднем

не учитывается 25 834 случая ВН и 223 006 дней ВН. Среди работающих мужчин не учитывается в среднем 9 882 случая ВН и 81 758 дней ВН, а среди работающих женщин – 15 951 случай ВН и 141 248 дней ВН.

Снижение числа дней ВН, как по причине ОРВИ/ДП, так и по причине гриппа в основном обусловлено снижением числа случаев ВН, вызванных данными заболеваниями [8].

Наблюдаемое выраженное снижение числа случаев ВН по причине гриппа, в первую очередь обусловлено увеличением охвата населения профилактическими прививками. С 2009 по 2016 гг. уровень вакцинации против гриппа увеличился по РФ с 24% (2009 г.) до 38% (2016 г.) [9], а в Москве – с 24,9% (2009 г.) до 47,7% (2016 г.).

Увеличение средней продолжительности случая ВН по причине гриппа обусловлено появлением в 2009 г. нового вируса гриппа A(H1N1)pdm09, который протекает с развитием тяжелых форм инфекции, осложнений и обострений хронической патологии, требующих длительного лечения. Так, в 2016 г., в сравнении с 2015 г., среди всего работающего населения отмечается увеличение средней длительности ВН на 5,7% (РФ) и на 13% (Москва), и составляет соответственно 9,3 и 9,1 дня. Такое увеличение связано с абсолютным доминированием в 2016 г. вируса гриппа A(H1N1)pdm09, который определил увеличение заболеваемости, числа осложнений и неблагоприятных исходов [10,11]

Стоит отметить, что средняя продолжительность случая ВН, обусловленной гриппом, у женщин больше, чем у мужчин, как в целом по РФ, так и в Москве. Данная особенность может указывать на более тяжелое течение заболевания у работающих женщин.

Таблица 7.

Средняя длительность случая ВН, обусловленной гриппом, в Москве и РФ в 2009–2016 гг. (в днях)

Table 7. The average duration of a case of TD due to influenza in Russia and Moscow in 2009–2016. (in days)

Год (Year)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)	РФ (Russia)	Москва (Moscow)
	Всего (Total)	Всего (Total)	Мужчины (Male)	Мужчины (Male)	Женщины (Female)	Женщины (Female)
2009	8,5	8,4	8,2	8,2	8,7	8,7
2010	9,6	9,3	9,2	8,9	9,8	9,6
2011	8,8	8,7	8,6	8,5	9,1	9,0
2012	8,9	9,3	8,6	8,7	9,2	9,7
2013	8,8	8,4	8,4	8,2	9,0	8,5
2014	9,1	8,6	8,6	8,2	9,4	9,0
2015	8,8	8,0	8,6	7,7	9,0	8,2
2016	9,3	9,1	9,1	8,5	9,5	9,5
Среднегоголетний показатель (long-time average annual)	8,8	8,6	8,5	8,3	9,0	8,9

Учитывая то, что оценка экономического ущерба от ОРВИ [5–7] рассчитывается по нозологической форме J06 (острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации, код по МКБ-10), реальный уровень заболеваемости и ущерба от острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей намного выше, чем учитывается в официальной статистике.

Не только различия в используемых кодировках по МКБ-10 искажают реальную статистику по заболеваемости с временной утратой трудоспособности по причине ОРВИДП и гриппа, но и отношение самих работающих к состоянию своего здоровья. Так, по результатам проведенного Росстатом опроса, в целом по РФ 32,1% лиц старше 15 лет, занятых в экономике (работающих), в 2016 г., несмотря на необходимость, не обращались за медицинской помощью, а 54% занимались самолечением [12]. В Москве 32,4% работающих не обращались за медицинской помощью, из них 52,1% занимались самолечением. В 2018 г. в РФ 32,9% опрошенных работающих не обращались за медицинской помощью, из них 51% занимался самолечением [13]. В то же время в Москве 32,8% опрошенных не обращались за медицинской помощью, из них 55,3% занимались самолечением.

Стоит отметить, что Росстат проводит комплексное наблюдение условий жизни населения с января по первую половину сентября, т.е. начало исследования приходится на пик заболеваемости ОРВИ и гриппом (январь–февраль).

Результаты опроса, проведенного в январе 2016 г. (пик эпидемии гриппа и ОРВИ пришелся на 4–5 неделю 2016 г. [14]), в рамках которого было опрошено 2000 человек, показали, что 18% опрошенных никогда не берут листок нетрудоспособности при плохом самочувствии, продолжая

ходить на работу [15]. При этом 63% редко оформляют листок нетрудоспособности, и только 8% опрошенных оформляют.

Заключение

Проведенное исследование показало, что среди работающих в РФ и Москве, на долю ОРВИДП в структуре болезней органов дыхания приходится более 70% случаев ВН и более 60% дней ВН. При этом за исследуемый период (2009–2016 г.) удельный вес ОРВИДП в структуре болезней органов дыхания увеличился.

В форме № 16-ВН по ОРВИДП нет разделения на нозологические формы и потому не представляется возможным оценить вклад каждой инфекции в структуру случаев и дней ВН.

Стоит также отметить, что в связи с изменением в 2014 г. формы № 16-ВН, а именно с исключением из статистического наблюдения нозологий острый фарингит (J02) и острый тонзиллит (J03), реальная заболеваемость с временной утратой трудоспособности по причине ОРВИДП намного выше.

В структуре случаев и дней ВН, как по причине ОРВИДП, так и гриппа, большая доля приходится на работающих женщин. Данная особенность может свидетельствовать, как о том, что у женщин больше риск заболеть данными инфекциям, так и о том, что женщины внимательнее относятся к своему здоровью и чаще, чем мужчины, обращаются за медицинской помощью.

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает актуальность изучения заболеваемости ОРВИДП и гриппом, с временной утратой трудоспособности, для улучшения качества и эффективности профилактики этой группы инфекций в различных группах населения с целью укрепления здоровья и сокращения трудопотерь.

Литература

- Петров А.А. Россия ежегодно теряет почти 2% ВВП из-за неудовлетворительных условий труда // Трудовое право. 2008. № 9. С. 47–52.
- Леонов С.А., Сон И.М., Моравская С.В. Динамика заболеваемости с временной утратой трудоспособности в Российской Федерации в 2007–2011 годах // Менеджер здравоохранения. 2013. № 8. С. 6–14.
- Гимпельсон В.Е., Зудина А.А. Демографические проблемы рынка труда // Демоскоп Weekly. 2017. 729–730. Доступно по: <http://demoscope.ru/weekly/2017/0729/teta01.php> Ссылка активна на 30 марта 2019.
- Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2014. 144 с.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2015. 206 с. Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf Ссылка активна на 30 марта 2019.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. 200 с. Доступно по: http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/486/gd_2015_ds.pdf Ссылка активна на 30 марта 2019.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. 220 с. Доступно по: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyu-doklad-2016.pdf> Ссылка активна на 30 марта 2019.
- Лебедева-Несевья Н.А., Костарев В.Г., Никифорова Н.В. и др. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности работающего населения: федеральные и региональные показатели и тенденции 2005–2014 гг. // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 11. С. 1054–1059.
- Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 4. С. 4–13.
- Карпова Л.С., Столярова Т.П., Поповцева Н.М. и др. Различия характера эпидемий гриппа 2014–2017 годов в зависимости от их этиологии // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 1. С. 13–19.
- Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Кружкова И.С. и др. Грипп-2016: клинико-эпидемиологические особенности и современные возможности эффективной терапии (по данным ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы») // Пульмонология. 2016. Т. 26, № 4. С. 444–452.
- Комплексное наблюдение условий жизни населения 2016. Росстат. Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ16/index.html Ссылка активна на 30 марта 2019.
- Комплексное наблюдение условий жизни населения 2018. Росстат. Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ18/index.html Ссылка активна на 30 марта 2019.

14. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 20 июня 2016 г. N 01/7783-16-27: «Об итогах эпидемии по гриппу и ОРВИ 2015–2016 годов».
15. Горелова Л. Сотрудники российских компаний предпочитают болеть на ногах // Вестник. № 4007. Доступно по: <https://www.vedomosti.ru/management/articles/2016/02/03/626540-sotrudniki-rossiiskih-kompanii-predpochitayut-bolet-nogah> Ссылка активна на 30 марта 2019.

References

- Petrov AYa. Russia annually loses almost 2% of GDP due to unsatisfactory working conditions. *Trudovoe pravo*. 2008;(9):47–52. (In Russ.)
- Leonov SA, Son IM, Moravskaya SV. Dynamics of morbidity with a temporary disability in Russian Federation in the period of 2007–2011 years. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2013;(8):6–14. (In Russ.)
- Gimpel'son VE, Zudina AA. Demographic problems of the labor market. *Demoskop Weekly*; 2017. P. 729–730. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2017/0729/tema01.php> Accessed 30 Mar 2019. (In Russ.)
- Kalyuzhin OV. Acute respiratory viral infections: contemporary challenges, antiviral response, immunization и immunotherapy. Moscow: OOO Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2014. (In Russ.)
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2015. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf Accessed 30 Mar 2019. (In Russ.)
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2016. Available at: http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/486/gd_2015_ds.pdf Accessed 30 Mar 2019. (In Russ.)
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2017. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf> Accessed 30 Mar 2019. (In Russ.)
- Lebedeva-Neseyra NA, Kostarev VG, Nikiforova NV, et al. Morbidity with temporary loss of work capacity in working population: federal and regional indices and trends over 2005–2014. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(11):1054–1059. (In Russ.). doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1054-1059
- Briko NI, Saltykova TS, Gerasimov AN, et al. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in 2015–2016 and 2016–2017. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2017;(4):4–13. (In Russ.)
- Karpova LS, Stolyarova TP, Popovtseva NM, et al. Differences Depending on the Etiology of Influenza Epidemics in 2014–2017. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(1):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-13-19>
- Kolobukhina LV, Burtseva EI, Kruzhkova IS, et al. Influenza epidemics: clinical and epidemiological features and current abilities for effective treatment (according to data from the Clinical Infectious Diseases Hospital No. 1, Moscow). *Russian Pulmonology*. 2016;26(4):444–452. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-444-452>
- Comprehensive monitoring of living conditions 2016; 2016. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ16/index.html Accessed 30 Mar 2019. (In Russ.)
- Comprehensive monitoring of living conditions 2018; 2018. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ18/index.html Accessed 30 Mar 2019. (In Russ.)
- Pis'mo Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka ot 20 iyunya 2016 g. N 01/7783-16-27: «Ob itogakh epidemii po grippu i ORVI 2015–2016 godov»; 2016. (In Russ.)
- Gorelova L. Sotrudniki rossiyskikh kompaniy predpochitayut bolet' na nogakh. *Vedomosti*. 2016 Feb 02. №4007. Available at: <https://www.vedomosti.ru/management/articles/2016/02/03/626540-sotrudniki-rossiiskih-kompanii-predpochitayut-bolet-nogah> Accessed 30 Mar 2019. (In Russ.)

Об авторе

- Бронислав Андреевич Жигарловский – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 2. +7-985-649-31-90, bron2004@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2982-0112>.

Поступила: 22.04.2018. Принята к печати: 28.05.2018.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- Bronislav A. Zhigarlovskiy – postgraduate student of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine of Sechenov University. 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, 2. +7-985-649-31-90, bron2004@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2982-0112>

Received: 22.04.2018. Accepted: 28.05.2018.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Корь-Европейский Регион

Новости о вспышках заболеваний – обновление от 6 мая 2019

За первые два месяца 2019 г. в 42 странах Европейского региона ВОЗ было зарегистрировано 34 300 случаев заболевания корью, в том числе 13 случаев смерти от кори в трех странах (Албании, Румынии и Украине). Большинство случаев зарегистрировано в Украине, более 25 000 (>70%).

По состоянию на 28 марта 2019 года Европейский регион ВОЗ сообщил в общей сложности о 83 540 случаях кори и 74 случаях смерти в 2018 г. Это по сравнению с 25 869 случаями и 42 смертями в 2017 г., и 5 273 случаями и 13 смертями в 2016 г. В 2018 г. восемь стран сообщили о более чем 2 000 случаях, включая Украину (n = 53 218), Сербию (n = 5 076), Израиль (n = 3 140), Францию (n = 2 913), Италию (n = 2 686), Российскую Федерацию (n = 2 256), Грузию (n = 2 203) и Грецию (n = 2 193).

Хотя Европейский регион достиг самого высокого уровня охвата второй прививкой против кори в 2017 г. (90%), страны, в которых отмечены вспышки кори в последние годы, столкнулись с рядом проблем, включая в некоторых случаях снижение или стагнацию общего охвата плановой иммунизацией, низкий охват на субнациональном уровне или среди некоторых маргинальных групп и сниженный иммунитет у пожилых людей. Большинство заболевших не вакцинированы или привиты по неполной схеме.

Согласно последнему докладу Европейской региональной контрольной комиссии по элиминации кори и краснухи (РВК), основанному на данных за 2017 г., элиминация кори была верифицирована в 37 (из 53) странах Европейского региона ВОЗ, где зафиксирована прерванная передача инфекции в течение, по меньшей мере, 36 месяцев. Пять стран представили доказательства прерывания передачи кори в течение, как минимум, 24 месяцев, но менее 36 месяцев, а одна – о прерывании передачи в течение 12 месяцев. Десять стран, включая Бельгию, Боснию и Герцеговину, Францию, Грузию, Германию, Италию, Румынию, Российскую Федерацию, Сербию, Украину и Францию, по-прежнему являются эндемичными кори. РВК соберется в июне 2019 г. для рассмотрения отчетов национальных комитетов по проверке элиминации кори и краснухи, документирующих статус каждой страны к концу 2018 г. Все страны, сообщающие о случаях кори непрерывно в течение 12 месяцев или более, должны будут предоставить подробный эпидемиологический и молекулярно-эпидемиологический анализ (генотипы и линии вируса кори) для документирования отсутствия непрерывной передачи кори или восстановления эндемической передачи.

Источник: <http://www.euro.who.int>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-13-21>

Активность вирусов гриппа в сезон 2017–2018 гг. в России и странах Северного полушария: конфликт по В-вирусному компоненту вакцин

Д. К. Львов¹, Е. И. Бурцева^{*1}, Е. А. Мукашева¹, Л. В. Колобухина¹, С. В. Трушакова¹, Н. В. Бреслав¹, Е. Л. Феодоритова¹, Л. Н. Меркулова¹, К. Г. Краснослободцев¹, Е. О. Морозова¹, И. Т. Федякина¹, В. А. Аристова¹, Р. В. Вартанян¹, Л. Б. Кистенева¹, А. Г. Прилипов¹, С. В. Альховский¹, А. Г. Росаткевич¹, И. С. Кружкова¹, А. Л. Беляев¹, Э. В. Аксельрод¹, М. В. Базарова², С. В. Сметанина²

¹Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского, ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

²«Инфекционная клиническая больница №1» Департамента Здравоохранения г. Москвы

Резюме

Актуальность. Вирусы гриппа, обладая чрезвычайно высокой изменчивостью генома и существенной экологической пластичностью, продолжают сохранять потенциальную угрозу биологической безопасности человечества. **Цель работы** – анализ особенностей эпидемического сезона 2017–2018 гг. **Материалы и методы.** Сбор данных по заболеваемости и лабораторной диагностике гриппа и ОРВИ осуществлялся в рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в РФ. Период наблюдения составил с 40 недели (октябрь) 2017 г. по 25 неделю (июнь) 2018 г. Типирование изолятов проводили в реакции торможения гемагглютинирующей активности (РТГА) по общепринятой методике с диагностическими сыворотками к эталонным и эпидемическим вирусам гриппа. **Результаты и обсуждение.** Представлены особенности циркуляции вирусов гриппа с октября 2017 г. по май 2018 г. на отдельных территориях России, сотрудничающих с Институтом вирусологии им. Д. И. Ивановского. Эпидемический сезон имел свои особенности: отсроченная и длительная активность трех вирусов гриппа, долевое участие которых было практически равнозначным, с некоторым доминированием к концу сезона вируса гриппа A(H1N1)pdm09. Показатели заболеваемости по совокупному населению были сравнимы с прошлым эпидемическим сезоном в тоже время заболеваемость у школьников была значительно выше. Число госпитализаций и летальных случаев было меньше и в основном их регистрировали в возрастной группе 65 лет и старше. У пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) более часто детектировали грипп A(H1N1)pdm09 (58%). Вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) имели близкое родство со штаммами, входившими в состав гриппозных вакцин, в тоже время, 96% выделенных штаммов вируса гриппа В принадлежали другой эволюционной линии. Эпидемические штаммы проявили чувствительность к препаратам с антинейраминидазной активностью, за исключением 5 штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, выделенных от беременных. **Выводы.** Долевое участие возбудителей ОРВИ не гриппозной этиологии было сравнимо с предыдущими эпидемическими сезонами. Представлены рекомендации экспертов ВОЗ по составу гриппозных вакцин для стран Северного полушария на 2019–2020 гг.

Ключевые слова: эпидемический сезон 2017–2018, вирусы гриппа, антигенные свойства, генетические свойства, чувствительность к антинейраминидазным препаратам, рекомендации по составу гриппозных вакцин в сезоне 2019–2020 гг.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Львов Д. К., Бурцева Е. И., Мукашева Е. А. и др. Активность вирусов гриппа в сезон 2017–2018 гг. в России и странах Северного полушария: конфликт по В-вирусному компоненту вакцин. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 13–21. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-13-21>.

Благодарности

Авторы благодарны за многолетнее сотрудничество в надзоре за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации сотрудникам региональных управлений Роспотребнадзора и Центрам гигиены и эпидемиологии, сотрудничающим с ЦЭЭГ

* Для переписки: Бурцева Елена Ивановна, д.м.н., заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д. И. Ивановского НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. +7 499-190-30-46, elena-burtseva@yandex.ru. ©Львов Д. К. и др.

Новгородской, Ярославской, Владимирской, Томской, Липецкой, Пензенской, Оренбургской областей, Чувашской Республики, Еврейской автономной области, Приморского края, а также сотрудникам Инфекционной клинической больницы № 1 Москвы за предоставление данных и образцов клинических материалов, необходимых в проведении мониторинга циркуляции вирусов гриппа в сезоне 2017–2018 гг. в России; коллегам из Сотрудничающих центров по гриппу ВОЗ – Всемирный Крик Центр по гриппу, Милл Хилл, Лондон, Великобритания и Центров по контролю за заболеваемостью и профилактике (CDC&P), Атланта, США.

The Activity of Influenza Viruses during 2017–2018 Season in Russia and Countries of the Northern Hemisphere: Conflict by the B-virus Vaccine Component

D. K. Lvov¹, E. I. Burtseva^{**1}, E. A. Mukasheva¹, L. V. Kolobukhina¹, S. V. Trushakova¹, N. V. Breslav¹, E. L. Feodoritova¹, L. N. Merkulova¹, K. G. Krasnoslobotsev¹, E. O. Morozova¹, I. T. Fedyakina¹, A. V. Aristova¹, R. V. Vartanian¹, L. B. Kisteneva¹, A. G. Prilipov¹, S. V. Alkhovskiy¹, A. G. Rosatkevich¹, I. S. Kruzhkova¹, AL Belyaev², EV Axselrod², MV Bazarova², SV Smetanina²

¹D. I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Healthcare Russia

²Clinical Hospital for Infectious Diseases № 1 Department of Healthcare of Moscow

Abstract

Relevance. Influenza viruses, having an extremely high variability of the genome and significant environmental plasticity, continue to maintain a potential threat to the biological safety of mankind. The purpose **Aims** of the work is to analyze the features of the epidemic season of 2017–2018. **Materials and methods.** The collection of data on the incidence and laboratory diagnosis of influenza and ARVI was carried out in the framework of the epidemiological surveillance of the circulation of influenza viruses in the Russian Federation. The observation period was from 40 weeks (october) 2017 to 25 weeks (june) 2018. The typing of the isolates was performed in the reaction of inhibition of hemagglutination activity (HI) according to the standard technique with diagnostic sera to reference and epidemic influenza viruses.

Results and discussion. The article presents the features of the influenza virus circulation in for the period from october 2017 to may 2018 in some territories of Russia, collaborating with D. I. Ivanovsky Institute of Virology. The epidemic season had its own peculiarities: delayed and long-term activity of three influenza viruses, the share participation of which was almost equal, with some dominance of the influenza A(H1N1)pdm09 virus by the end of the season. Morbidity rates for the total population were comparable with the last epidemic season, meantime the morbidity among schoolchildren was higher. The number of hospitalizations and lethal outcomes was lower and mostly was found in patients of 65 years and older. In patients with severe acute respiratory infection (SARI) influenza A(H1N1)pdm09 was detected more frequently (58%). The influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses were antigenically similar to strains included in influenza vaccines, at the same time, 96% of the isolated strains of influenza B virus belonged to a different evolutionary line. Epidemic strains were sensitive to neuraminidase inhibitors, except for 5 strains of influenza A(H1N1)pdm09 virus, isolated from pregnant women.

Conclusions. The activity of non-influenza ARI viruses was similar to preliminary epidemic seasons. Recommendations on the influenza vaccines composition for the Northern hemisphere for 2019–2020 season are presented as well.

Key words: epidemic season 2017–2018, influenza viruses, antigenic properties, genetic properties, sensitivity to neuraminidase inhibitors, recommendations for influenza vaccines composition in the season 2019–2020

No conflict of interest to declare

For citation: Lvov DK, Burtseva EI, Mukasheva EA et al. The Activity of Influenza Viruses during 2017–2018 Season in Russia and Countries of the Northern Hemisphere: Conflict by the B-virus Vaccine Component. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 13–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-13-21>.

Acknowledgments

The authors are grateful for the long-term cooperation in the supervision of the circulation of influenza viruses in the Russian Federation to employees of regional departments of Rospotrebnadzor and the Centers for Hygiene and Epidemiology, collaborating with the Centers for Ecology and Epidemiology of Influenza of the Novgorod, Yaroslavl, Vladimir, Tomsk, Lipetsk, Penza, Orenburg Regions, Chuvash Republic, Jewish Autonomous Region, Primorsky Krai, as well as the staff of the Infectious Clinical Hospital № 1. Moscow for providing data and samples of clinical materials required for monitoring the circulation of influenza viruses in the 2017–2018 season. in Russia; colleagues from WHO Collaborating Centers for Influenza – World Creek Influenza Center, Mill Hill, London, UK and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC & P), Atlanta, USA.

Введение

Вирусы гриппа, обладая чрезвычайно высокой изменчивостью генома и существенной экологической пластичностью, продолжают сохранять потенциальную угрозу биологической безопасности

человечества. В последние годы это нашло отражение в появлении вируса гриппа A(H1N1)pdm09, вызвавшего в мире обширные эпидемии с высокой летальностью (в России в 2009–2010 гг. и 2015–2016 гг.). Вирус, являясь реассортантом

* For correspondence: Burtseva Elena I., Dr. Sci. (Med.), lead researcher of influenza etiology and epidemiology laboratory of D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Healthcare, Russia, Russia 123098, Moscow, Gamaleya str. 18. +7499-190-30-46, elena-burtseva@yandex.ru. ©Lvov DK et al.

двух свиных вирусов американского и евроазиатского генотипов, сменив рецепторную специфичность с $\alpha 2$ -3 на $\alpha 2$ -6 сиалозиды, получив возможность репродукции в верхнем отделе респираторного тракта, приобрел тем самым уникальную способность к ограниченному распространению среди людей и сохранению повышенной вирулентности.

С 2009 г. эпидемические подъемы заболеваемости в зимне-весенние периоды года в Российской Федерации определяли три вируса гриппа – A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B (представлен эволюционными линиями В/Ямагата- и В/Виктория-подобными). Их активность и долевое участие в эпидемическом процессе различались и во многом определялись скоростью их эволюционной изменчивости, а также состоянием популяционного иммунитета, на уровень которого могла повлиять вакцинация. Так, например, охват прививками населения Российской Федерации в период последнего десятилетия увеличился с 22,0 до 46,6%, в тоже время, частота положительных находок на наличие вирусов гриппа значительно снизилась. В отдельные годы, в которые регистрировали дрейфовую изменчивость вирусов гриппа, показатели заболеваемости, госпитализации и летальности были более высокими: в эпидсезонах 2014–2015 гг. и 2016–2017 гг. произошло разделение вируса гриппа A(H3N2) на генетические группы и подгруппы (3С1, 3С.2а, 3С.2а1, 3С.2а.1а, 3С.2b, 3С.3, 3С.3а, 3С.3b); в эпидсезоне 2015–2016 гг., впервые детектировали появление новой генетической подгруппы вируса гриппа A(H1N1)pdm09 – 6.В1, которая приобрела аминокислотные замены в гемагглютинине (S84N, S162N) с формированием нового потенциального сайта гликозилирования, что, возможно, привело к изменениям его вирулентности [1].

Одной из особенностей циркуляции вирусов гриппа является также их неравнозначная активность в период эпидемического сезона по континентам и странам, что определяет трудности прогнозирования и принятия ответных мер, в том числе, рекомендаций по составу гриппозных вакцин.

Эпидемический сезон 2017–2018 гг. не стал исключением и имел свои особенности, анализ которых стал **целью представленной авторами работы**.

Материалы и методы

Сбор данных по заболеваемости и лабораторной диагностике гриппа и ОРВИ

В рамках осуществления эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в РФ Центр экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России в сотрудничестве с 10 опорными базами, представленными территориальными управлениями и Центрами

гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в Европейской части, на Урале, Сибири и Дальнем Востоке, провели анализ данных о заболеваемости, госпитализации и случаях с летальными исходами, этиологически связанными с вирусами гриппа и ОРВИ, в различных возрастных группах населения, а также результатов лабораторной диагностики. Период наблюдения – с 40 недели (октябрь) 2017 г. по 25 неделю (июнь) 2018 г.

Отбор пациентов и взятие материала

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в 1-ю инфекционную клиническую больницу Москвы, а также амбулаторные и госпитализированные пациенты с опорных баз ЦЭЭГ. При подозрении на гриппозную инфекцию у заболевших проводили забор назальных смывов не позднее 3–4 дня от начала болезни. Кроме того, в случае летального исхода в ЦЭЭГ поступал секционный материал (ткани бронхов, трахеи, легких, селезенки).

Изоляцию вирусов гриппа проводили по общепринятым методикам из клинических материалов в куриных эмбрионах (КЭ), на клетках культуры ткани MDCK (грипп A(H1N1)pdm09 и B) и ткани MDCK-SIAT1 (грипп A(H3N2)), любезно предоставленной для научных целей автором линии, М. Matrosovich [2,3].

Типирование изолятов осуществлялось в реакции торможения гемагглютинирующей активности (РТГА) по общепринятой методике с диагностическими сыворотками к эталонным и эпидемическим вирусам гриппа: А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09, А/Мичиган/45/2014 (H1N1)pdm09, А/Гонконг/4801/2014 (H3N2), А/Гонконг/5738/2014 (H3N2), В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата-подобных) и В/Брисбен/60/08 (линия В/Виктория-подобных) [2,4].

Детекцию РНК вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B проводили с помощью тест-систем АмплиСенс «Influenza viruses A/B», АмплиСенс «Influenza virus A/H1-swine-FL», АмплиСенс «Influenza virus A-тип-FL» (ЦНИИЭ, Москва) согласно рекомендациям производителя.

Амплификацию и секвенирование штаммов вируса гриппа осуществляли по методике, описанной ранее [5].

Оценку чувствительности штаммов к противовирусным препаратам проводили с помощью флуоресцентного метода ингибирования нейраминидазы (MUNANA) и молекулярно-генетических методов, описанных ранее [6].

Результаты и обсуждение

На сотрудничающих с ЦЭЭГ территориях превышение эпидемического порога заболеваемости ОРВИ по отношению к среднему показателю по РФ (72,6 на 10 тыс. населения) регистрировали в более поздние сроки по сравнению с предыдущим сезоном: с 5 недели 2018 г. отмечены небольшие

Original Articles

превышения и снижения заболеваемости по отношению к пороговому уровню, и только с 11 недели был отмечен рост показателей с пиковыми значениями на 12 неделе (97,2 на 10 тыс. населения), что было сравнимо с предыдущим эпидсезоном (98,8 на 10 тыс. населения) [7]. С 14 недели 2018 г. проявилась стойкая тенденция к снижению заболеваемости, уровень которой (ниже порогового значения) был достигнут на 17 неделе 2018 г.

Эпидемический порог по совокупному населению был превышен во всех десяти городах опорных баз, при этом в эпидсезоне превышение показателей в период одной недели регистрировали в 3–4 городах и только на 11–14 недели 2018 г. – 6–8 городов были одновременно вовлечены в эпидемию. Более длительно регистрировали превышение порогового уровня заболеваемости у школьников.

Наиболее высокую заболеваемость гриппом и ОРВИ регистрировали у детей 0–2 лет и 3–6 лет, при этом показатели были несколько ниже по сравнению с предыдущим эпидсезоном [7]. В отличие от этого, заболеваемость школьников была выше более чем в 2 раза, а взрослого населения – сопоставима (табл. 1).

Первые случаи заболеваний с клиническим диагнозом «грипп» были отмечены на 40 неделе

2017 г. (4 случая), и к концу года их число составило только 10. Рост заболеваемости был отмечен со 2 недели 2018 г. с максимальным уровнем на 11–14 неделе (всего 738 случаев). В целом поступила информация о 2734 (в предыдущем сезоне – 4320) заболевших с с подтвержденным диагнозом «грипп», из которых 2361 (86,0%) человек был госпитализирован. Частота госпитализаций в возрастных группах распределилась следующим образом: 0–2 года – 15,0%, 3–6 лет – 19,0%, 7–14 лет – 11,0%, 15 лет и старше – 55,0%. Несмотря на большую вовлеченность школьников в эпидемический процесс, показатели госпитализации среди них были сравнимы с предыдущим эпидсезоном. Сохранилась тенденция регистрации большего числа случаев госпитализации в возрастной группе 15 лет и старше.

По данным лабораторной диагностики, у 84 пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) диагностировано 19 случаев гриппа (11 – A(H1N1)pdm09, 4 – A(H3N2) и 4 – типа В) и 25 случаев ОРВИ негриппозной этиологии, в т.ч.: аденовирусной инфекции (6 случаев), РС-инфекции (9 случаев), риновирусной инфекции (3 случая), метапневмовирусной инфекции (3 случая), ПГ-инфекции (в миксте с РС-вирусом) и бокавирусной инфекции (по 1 случаю).

Таблица 1.

Средняя заболеваемость по 10 городам РФ с 40 недели 2017 г. по 25 неделю 2018 г.

Table 1. The average morbidity across 10 cities of the Russian Federation from week 40, 2017 to week 25, 2018

Города РФ Cities of the Russian Federation	Возрастные группы Age groups				
	Всё население Total population	0–2 года 0–2 years	3–6 лет 3–6 years	7–14 лет 7–14 years	15 лет и старше 15 years and older
Вел. Новгород Veliky Novgorod	78,1	535,3	362,1	250,0	31,9
Липецк Lipetsk	70,9	447,0	498,2	197,3	20,4
Владимир Vladimir	83,0	617,1	471,0	191,1	32,5
Ярославль Yaroslavl	51,2	238,0	267,5	139,5	23,8
Пенза Penza	25,7	7,4	11,4	5,8	29,1
Чебоксары Cheboksary	72,9	286,3	289,4	153,2	37,8
Оренбург Orenburg	61,9	375,5	348,5	124,6	22,3
Томск Tomsk	52,1	320,2	284,3	89,1	23,0
Владивосток Vladivostok	34,9	260,8	268,3	84,5	10,0
ЕАО The Jewish Autonomous Republic	72,4	587,7	430,6	165,3	13,0
Средняя The average	60,3	367,5	323,1	140,0	24,4
Разброс значения Value spread	25,7–83,0	7,4–587,7	11,4–498,2	5,8–250,0	10,0–37,8

Результаты клинико-эпидемиологического анализа 6 случаев с летальными исходами подтвердили наличие РНК вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 у пяти пациентов, гриппа В – у одного (в возрасте 11 мес.). Рост вирулентности у вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, в частности, связан с мутацией в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина с заменой аспарагиновой кислоты на глицин или аспарагин (D222N,G). Вирус при этом приобретает способность к поражению нижних отделов респираторного тракта, вызывая пневмонию с летальным исходом [5].

Рост числа положительных на грипп проб коррелировал с ростом заболеваемости и достиг пиковых значений на 12 неделе (33,4%). В этот период

отмечена социркуляция всех трех вирусов гриппа с некоторыми периодами их доминирующей активности: А(Н1N1)pdm09 – в период 9–18 недель 2018 г. (8,1–16,5%), А(Н3N2) – 19 и 20 недель (6,9 и 7,8% соответственно) и В – 2–8 недель (2,8–6,3%). Последние случаи гриппа А(Н3N2) детектировали на 25 неделе 2018 г.

В период всего эпидемического сезона долевое участие вирусов гриппа по совокупности данных всех лабораторных методов составило: А(Н1N1)pdm09 – 42,0%, А(Н3N2) – 31,0%, В – 27,0%.

На большинстве территорий регистрировали практически равнозначную активность вирусов гриппа А, за исключением гг. Ярославля, Пензы и Чебоксар, где большую активность проявил вирус

Таблица 2.

Диагностика гриппа и ОРВИ в ЦЭЭГ НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и 10 городах России (с 40 недели 2017 по 25 неделю 2018 г.)

Table 1. Diagnosis of influenza and SARS in Center for Flu Ecology and Epidemiology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named NF Gamaleya and 10 cities of Russia (from 40 weeks 2017 to 25 weeks 2018)

ОРВИ SARS	Абсолютное число положительных находок / % при постановке методами Absolute number of positive findings / % when using methods			
	ОТ-ПЦР RT-PCR	МИФ Enzyme immunoassay method	Изоляция штаммов Isolation of strains	Любым из методов Any of the methods
Число обследованных на грипп/ ОРВИ 12 098 проб Number of influenza/SARS tested 12 098 samples	5189	4 828	1 539	14 257
А (тип не установлен) A (type not detected)	19 / 0,2	1 / 0,02		20 / 0,14
А(Н1N1)pdm09	995 / 8,2	101 / 2,1	155 / 10,1	1 029 / 7,2
А(Н3N2)	704 / 5,8	68 / 1,4	100 / 6,5	739 / 5,2
В	625 / 5,2	57 / 1,2	150 / 9,7	659 / 4,6
В целом – грипп Influenza, in general	2343 / 19,4	227 / 4,7	405 / 26,3	2447 / 17,2
Парагрипп Parainfluenza	117 / 2,3	794 / 16,4	Общие результаты не представлены The overall results are not presented	
Аденовирусы Adenoviridae	127 / 2,5	315 / 6,5		
РС-вирус HRSV	317 / 6,1	306 / 6,3		
Риновирус Rhinovirus	406 / 7,8	н/и** n/s		
Другие ОРВИ Other SARS	235 / 4,5*	н/и n/s		
В целом – ОРВИ SARS, in general	1202 / 23,2	1415 / 29,3		

Примечание: * 235 / 4,5 – другие ОРВИ, в том числе 78 – метапневмовирусной инфекции, 42 – бокавирусной инфекции, 31 – коронавирусной инфекции, 82 случая микоплазмы пневмонии и 2 случая хламидийной инфекции;

** н/и – не исследовали;

*** среди случаев ОРВИ было детектировано 2 случая микстинфекций АД + РС.

Note: * 235 / 4,5 – other SARS, including 78 – metapneumovirus infection, 42 – bokavirus infection, 31 – coronavirus infection, 82 cases of *Mycoplasma pneumoniae* and 2 cases of *chlamydia* infection;

** n/s – not studied;

*** among SARS cases, 2 cases of mixed infections of Adenoviridae + HRSV were detected.

В таблице 2 представлен объем проведенных исследований клинических материалов с помощью спектра лабораторных методов. Частота положительных на грипп проб в целом составила 17,2%. В структуре случаев ОРВИ негриппозной этиологии наиболее часто детектировали парагрипп (МИФ) и риновирусную инфекцию (ПЦР).

Original Articles

Таблица 3.

Диагностика гриппа различными методами в ЦЭЭГ НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и 10 городах России (с 40 недели 2017 г. по 25 неделю 2018 г.)

Table 1. Diagnosis of influenza by various methods in Center for Flu Ecology and Epidemiology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya and 10 cities of Russia (from 40 weeks 2017 to 25 weeks 2018)

Учреждения, вирусологические лаборатории ФБУЗ «ЦГиЭ» городов РФ Institutions, virology laboratories of FBIN «CH&E» cities of the Russian Federation	Число проб The number of samples	A(H1N1) pdm09 абс./% A(H1N1) pdm09 absolute/%	A(H3N2) абс./% A(H3N2) absolute/%	A, в целом абс./% A, absolute, in general/%	B абс./% B absolute/%
ЦЭЭГ, Москва CEEI, Moscow	1902	202/11,0	246/13,0	448/24,0	222/12,0
Великий Новгород Veliky Novgorod	823	40/5,0	47/6,0	87/11,0	23/3,0
Липецк Lipetsk	1242	50/4,0	26/2,0	76/6,0	10/1,0
Владимир Vladimir	1079	67/6,0	47/4,0	114/10	40/4,0
Ярославль Yaroslavl	686	157/23,0	41/6,0	198/29,0	31/5,0
Пенза Penza	1999	147/7,0	25/1,0	172/8,0	9/1,0
Чебоксары Cheboksary	1342	187/14,0	34/3,0	221/17,0	23/2,0
Оренбург Orenburg	1471	51/4,0	132/9,0	183/13,0	38/3,0
Томск Tomsk	1164	37/3,0	25/2,0	62/5,0	51/4,0
Владивосток Vladivostok	839	57/7,0	54/6,0	111/13,0	61/7,0
Биробиджан Biribidgan	1710	34/2,0	62/4,0	96/6,0	151/9,0
Абс. Absolute value	14 257	1 029	739	1 768	659
%	100	7,0	5,0	12,0	5,0

гриппа A(H1N1)pdm09, и г. Оренбурга – A(H3N2). Несколько большая активность вируса гриппа В была отмечена в Биробиджане (см. табл. 3).

Результаты антигенной характеристики 377 штаммов из 405 выделенных гемагглютинирующих изолятов определили родство 134 из них к А/Мичиган/45/2015 (H1N1)pdm09 (вакцинный) и только 3,0% штаммов проявили пониженное взаимодействие с сывороткой к этому вирусу. 99 штаммов вируса гриппа A(H3N2) имели близкое родство с эталоном А/Гонконг/5738/2014 (подобный вакцинному штамму А/Гонконг/4801/2014), при этом 6,0% штаммов проявили пониженное взаимодействие с сывороткой к этому вирусу. 138 штаммов вируса гриппа типа В были родственны эталону В/Пхукет/3073/2013 (линии В/Ямагата-подобных). Только шесть штаммов вируса гриппа В были родственны эталону В/Брисбен/60/2008 (вакцинный) и взаимодействовали с сывороткой к этому вирусу до полного гомологичного титра.

Генетический анализ 20 штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09 определил их принадлежность к группе 6В.1, представленной А/Мичиган/45/2015. В отношении всех штаммов

отмечены аминокислотные замены в HA1, такие как, S74R, S164T, I295V. В 7 штаммах была определена также мутация T120A, с которой связывают более высокую вирулентность.

Данные секвенирования гемагглютинина (HA1) 31 штамма вируса гриппа A(H3N2) определили их принадлежность к группе 3С2а, с характерными для вируса А/Гонконг/5738/2014 заменами: L3I, N128T, N144S, N145S, F159Y, K160T, P198S, F219S, N225D и Q311H. Выделены подгруппы и принадлежность к ним изученных штаммов, каждая из которых имеет свои замены: 3С2а1 (18), 3С2а1в (5) и 3С2а2 [8].

Все 12 штаммов вируса гриппа В по генетическим свойствам принадлежали к клайду 3, представленному В/Пхукет/3073/2013 и входившему в состав четырехвалентных вакцин.

Изучена чувствительность 81 штамма вирусов гриппа (A(H1N1)pdm09 – 40, A(H3N2) – 18 и В – 23) к препаратам с антинейраминидазной активностью. Штаммы были выделены в разных городах РФ, в том числе от беременных (38), пациентов с ТОРИ (12) и в случаях с летальным исходом (3). 76 из изученных

штаммов хорошо ингибировались препаратами в концентрациях, рекомендованных ВОЗ, в то же время, 5 штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, выделенных от беременных в начале сезона (Москва), проявили пониженную чувствительность к озельтамивиру и сохранили чувствительность к занамивиру.

Представленные в настоящей работе данные во многом согласуются с результатами, полученными в других странах Северного полушария, однако имеются и некоторые различия [9,10].

Рост активности вирусов гриппа в странах Северного полушария начали регистрировать в октябре–ноябре 2017 г. и их пиковую активность в период 4–6 недель 2018 г., что было значительно раньше по сравнению с Россией. Этиологию эпидемических подъемов заболеваемости определяли штаммы вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В, причем их долевое участие различалось по странам и континентам. В большинстве стран Европы доминировал вирус гриппа В, частота которого в структуре вирусов гриппа составила более 60%. В странах Северной Америки доминировал вирус гриппа A(H3N2), который стал причиной эпидемий высокой интенсивности в США, Канаде и Мексике. В странах Восточной Азии и Северной Африки эпидемические подъемы и локальные вспышки были этиологически связаны с вирусами гриппа A(H1N1)pdm09 и В (линии В/Ямагата-подобных). В странах Восточного Средиземноморского региона ВОЗ регистрировали доминирование вируса гриппа A(H1N1)pdm09. В странах Южного полушария в этот период наблюдали низкую активность вирусов гриппа.

Оценка рисков гриппозной инфекции у пациентов с ТОРИ, проведенная в странах Европейского региона, показала, что 55% из 27 560 были в возрасте 64 лет и старше. Такие же данные были получены в отношении госпитализированных лиц в США с регистрацией показателей в 4 раза выше по сравнению со средним у лиц старше 65 лет (460,8 и 106,6 соответственно). Все исследователи отмечали рост избыточной смертности от всех причин у пожилых лиц [11,12].

Изучение антигенных и генетических свойств популяции циркулировавших штаммов выявило близкое родство большинства штаммов вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) к вакцинным штаммам, в то же время, популяция штаммов вируса гриппа В была представлена В/Ямагата-подобной линией, эталоном которых является В/Пхукет/3073/2013 (92% – в странах Европы и 68% – в США) [11,12,13]. Кроме того, в эпидемическом сезоне произошли изменения антигенных свойств популяции вируса гриппа В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория-подобных), который входил в состав трехвалентных гриппозных вакцин, но имел значительно меньшую активность в сезоне: впервые с 2008 г. выявлены штаммы с делециями

в гемагглютанине (позиции 162 и 163, референс-штамм А/Колорадо/06/2017), высокая активность которых регистрировали в странах Америки и Европы (78 и 48% соответственно), и в то же время, их активность не отмечена в России.

Результаты мониторинга чувствительности эпидемических штаммов к противовирусным препаратам показали, что из числа более чем 8000 протестированных образцов (Европейский регион, США) пониженную чувствительность к озельтамивиру проявили только 32 (1,4%) штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и 2 (0,1%) штамма вируса гриппа В; к занамивиру – 2 (0,1%) штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09); к обоим препаратам – 2 (0,1%) штамма вируса гриппа A(H3N2). Таким образом, в настоящее время сохраняется хороший профиль чувствительности к основным при лечении гриппа антинейраминидазным препаратам. В то же время, все из изученных штаммов были резистентными к препаратам адамантанового ряда [11,12]. Нарастание активности вируса гриппа A(H1N1)pdm09 создает предпосылки для более тяжелых последствий сезона 2018–2019 гг.

21 февраля 2019 г. опубликованы материалы консультативного совещания экспертов ВОЗ по составу гриппозных вакцин для стран Северного полушария на 2019–2020 гг. В состав трехвалентных гриппозных вакцин рекомендованы штаммы: вируса гриппа A(H1N1)pdm09 – А/Брисбен/02/2018, вируса гриппа A(H3N2) – А/Канзас/14/2017 и вируса гриппа В – В/Колорадо/06/201760/2008 (линии В/Виктория-подобных, содержащая делеции в гемагглютанине, положениях К162 и N163). В состав четырехвалентных вакцин дополнительно рекомендован вирус гриппа В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата-подобных) [14].

Особое внимание, как и ранее, было уделено мониторингу случаев инфицирования людей вирусами гриппа птиц. Вирус гриппа птиц A(H5N1): с 2003 г. зарегистрировано 879 случаев заболеваний людей с 460 летальными исходами (52,3%). В отличие от предыдущих лет было детектировано 34 случая (всего с 2013 г. – 1567 случаев с 615 летальными исходами, что составляет 39,2%) инфицирования людей вирусом гриппа птиц A(H7N9). С 2014 г.: вирус гриппа A(H5N6) вызвал летальные исходы в 24% (6 из 23 случаев); один (впервые) случай, этиологически связанный с вирусом гриппа птиц A(H7N4) и 3 случая – A(H9N2) [15–17]. Летальность у людей, как видно, достигает 40–50%, что сравнимо с натуральной оспой.

В США продолжают регистрировать случаи инфицирования людей вирусами гриппа свиней. В период эпидемического сезона отмечены спорадические случаи гриппа A(H1N1)v – 1 случай, A(H1N2)v – 1 случай и A(H3N2)v – 2 случая [18]. Вирусы были детектированы в штатах Колорадо, Небраска, Мичиган и Айова.

Выводы

1. Отличительной особенностью эпидемического сезона 2017–2018 г. стала различная активность вирусов гриппа по странам и континентам, причем этиологию эпидемических подъемов заболеваемости определяли все три вируса гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В, циркуляция которых была или одновременной или последовательной.
2. Эпидемический подъем заболеваемости в городах РФ был более поздним с пиковыми значениями в конце февраля 2018 г. Средние показатели заболеваемости по совокупному населению были сравнимы с предыдущим сезоном; как и ранее, наиболее вовлеченными в эпидпроцесс были дети 0–2 и 3–6 лет; однако отмечены более высокие показатели заболеваемости у школьников. Сохранилась тенденция регистрации большего числа случаев госпитализации в возрастной группе 15 лет и старше. По данным лабораторной диагностики, у пациентов с ТОРИ более часто детектировали грипп A(H1N1)pdm09. Долевое участие вирусов составило: A(H1N1)pdm09 – 42,0%, A(H3N2) – 31,0%, В – 27,0%.
3. По антигенным свойствам циркулирующие штаммы вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) соответствовали вакцинным. В тоже время,

отмечен конфликт по свойствам вирусов гриппа В. В мире был детектирован дрейф штаммов вируса гриппа линии В/Виктория-подобных, впервые с 2008 г.

4. Сохранен благоприятный профиль чувствительности к препаратам с антинейраминидазной активностью и резистентность к адамантанам.
5. Продолжали регистрировать случаи инфицирования людей вирусами гриппа птиц, что определяет необходимость проведения клинико-эпидемиологических расследований случаев тяжелых ОРВИ у пациентов, прибывших из неблагополучных по эпизоотической обстановке стран.
6. Долевое участие возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии было сравнимо с предыдущими эпидемическими сезонами.

Финансирование/Funding

Исследование было частично поддержано Кооперативным соглашением «Поддержание потенциала по надзору за гриппом в России» с Центрами по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, США.

The work was supported by the Cooperative agreement «The support of potential for influenza surveillance in Russia» with Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA.

Литературы

1. Komissarov A., Fadeev A., Petrov S., et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint-Petersburg (Russian Federation) // *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 2016. Vol. 10, N 4. P. 247–253.
2. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. 2011. ISBN: 9789241548090.
3. Matrosovich M., Matrosovich T., Carr G., et al. Overexpression of the alpha-2,6-sialyltransferase in MDCK cells increases influenza virus sensitivity to neuraminidase inhibitors // *J. Virol*. 2003. Vol. 77, N 15. P. 8418–8425.
4. Соминина А.А., Бурцева Е.И., Лобова Т.Г. и др. Выделение вирусов сезонного и потенциально пандемического гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Метод. рекомендации (утверждены ФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 апреля 2006 г. N.0100/4430-06-34). М., 2006.
5. Львов Д.К., Яшуков К.Б., Прилипов А.Г. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинина в вариантах пандемического вируса гриппа А/Н1Н1 от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания // *Вопросы вирусологии*. 2010. Т. 55, № 3. С. 15–28.
6. Leang S.K., Hurt A.C. Fluorescence-based Neuraminidase Inhibition Assay to Assess the Susceptibility of Influenza Viruses to The Neuraminidase Inhibitor Class of Antivirals // *J. Vis. Exp*. 2017. Vol. 122. P. e55570.
7. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Кириллова Е.С. и др. Дрейфовая изменчивость вируса гриппа А(Н3Н2): биологические, антигенные и генетические свойства в эпидемическом сезоне 2016–2017гг. в России и странах Северного полушария // *Вопросы вирусологии*. 2018. Т. 63, № 2. С. 61–68.
8. Seasonal influenza in the WHO European Region, 2017–2018 early season (2018). Доступно по: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/publications/2018/seasonal-influenza-in-the-who-european-region,-2017-2018-early-season> Ссылка активна на 8 апреля 2019.
9. WHO. Influenza: Surveillance and Monitoring (GISRS). Доступно по: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/ Ссылка активна на 8 апреля 2019.
10. WHO. Influenza: FluNet Summary. Доступно по: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en Ссылка активна на 8 апреля 2019.
11. CDC&P, Atlanta, USA. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Доступно по: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/> Ссылка активна на 8 апреля 2019.
12. WHO. Flu News Europe. Доступно по: <http://www.flunews.euro.who.int/> Ссылка активна на 8 апреля 2019.
13. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. Доступно по: www.influenza.spb.ru Ссылка активна на 8 апреля 2019.
14. WHO Consultation and Information Meeting on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2019–20 Northern Hemisphere Influenza Season. Доступно по: <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/consultation201902/en/> Ссылка активна на 8 апреля 2019.
15. WHO. Influenza: Avian and other zoonotic influenza. Доступно по: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/ Ссылка активна на 8 апреля 2019.
16. WHO. Influenza: Avian influenza A(H7N9) virus. Доступно по: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/ Ссылка активна на 8 апреля 2019.
17. WHO. Influenza: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. Доступно по: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/ Ссылка активна на 8 апреля 2019.
18. CDC&P, Atlanta, USA. Variant Influenza Viruses in Humans. Доступно по: <https://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-flu-in-humans.htm> Ссылка активна на 8 апреля 2019.

References

1. Komissarov A, Fadeev A, Petrov S, et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint-Petersburg (Russian Federation). *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 2016;10(4):247–53. doi:10.1111/12389
2. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. 2011. ISBN: 9789241548090.
3. Matrosovich M, Matrosovich T, Carr G, et al. Overexpression of the alpha-2,6-sialyltransferase in MDCK cells increases influenza virus sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J Virol*. 2003;77(15):8418–25.
4. Sominina AA, Burtseva EI, Lobova TG, et al. Выделение вирусов сезонного и потенциально пандемического гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Метод. рекомендации (утверждены ФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 апреля 2006 г. N.0100/4430-06-34). М., 2006. (In Russ.)

5. Lvov DK, Yashkulov KB, Prilipov AG, et al. Detection of amino acid substitutions of asparaginic acid for glycine and asparagine at the receptor-binding site of hemagglutinin in the variants of pandemic influenza A/H1N1 virus from patients with fatal outcome and moderate form of the disease. *Problems of Virology*. 2010;55(3):15–8.
6. Leang, SK, Hurt AC. Fluorescence-based Neuraminidase Inhibition Assay to Assess the Susceptibility of Influenza Viruses to The Neuraminidase Inhibitor Class of Antivirals. *J Vis Exp*. 2017;122(e55570). doi:10.3791/55570
7. Lvov DK, Burtseva EI, Kirillova ES, et al. Drift of influenza A(H3N2) virus: biological, antigenic and genetic properties in epidemic season 2016–2017 in Russia and countries of the Northern hemisphere. *Problems of Virology*. 2018;63(2):61–8.
8. Seasonal influenza in the WHO European Region, 2017–2018 early season (2018). Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/publications/2018/seasonal-influenza-in-the-who-european-region,-2017-2018-early-season> Accessed: 8 Apr 2019.
9. WHO. Influenza: Surveillance and Monitoring (GISRS). Available at: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/ Accessed: 8 Apr 2019.
10. WHO. Influenza: FluNet Summary. Available at: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en Accessed: 8 Apr 2019.
11. CDC&P, Atlanta, USA. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/> Accessed: 8 Apr 2019.
12. WHO. Flu News Europe. Available at: <http://www.flunewseurope.org/> Accessed: 8 Apr 2019.
13. Smorodintsev Research Institute of Influenza MoH. Available at: <http://www.influenza.spb.ru/> Accessed: 8 Apr 2019.
14. WHO Consultation and Information Meeting on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2019–20 Northern Hemisphere Influenza Season. Available at: <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/consultation201902/en/> Accessed: 8 Apr 2019.
15. WHO. Influenza: Avian and other zoonotic influenza. Available at: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/ Accessed: 8 Apr 2019.
16. WHO. Influenza: Avian influenza A(H7N9) virus. Available at: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/ Accessed: 8 Apr 2019.
17. WHO. Influenza: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. Available at: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/ Accessed: 8 Apr 2019.
18. CDC&P, Atlanta, USA. Variant Influenza Viruses in Humans. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-flu-in-humans.htm> Accessed: 8 Apr 2019.

Об авторах

- **Дмитрий Константинович Львов** – академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела экологии вирусов Института вирусологии им. Д. И. Ивановского НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. +7-499-190-28-73, dk_lvov@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-8176-6582>.
- **Елена Ивановна Бурцева** – д.м.н., заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д. И. Ивановского НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. +7-499-190-30-46, elena-burtseva@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2518-6801>.
- **Евгения Андреевна Мукашева** – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д. И. Ивановского НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. +7-499-190-30-46, mukasheva_evgeniya@mail.ru.

Поступила: 09.04.2019. Принята к печати: 24.05.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Dmitry K. Lvov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), head of department of the virus ecology of D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Healthcare, Russia, 123098, Moscow, Gamaleya str. 18. +7499-190-28-73, dk_lvov@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-8176-6582>.
- **Elena I. Burtseva** – Dr. Sci. (Med.), lead researcher of influenza etiology and epidemiology laboratory of D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Healthcare, Russia, 123098, Moscow, Gamaleya str. 18. +7499-190-30-46, elena-burtseva@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2518-6801>.
- **Evgeniya A. Mukasheva** – researcher of influenza etiology and epidemiology laboratory of D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Healthcare, Russia, 123098, Moscow, Gamaleya str. 18. +7499-190-30-46, mukasheva_evgeniya@mail.ru.

Received: 09.04.2019. Accepted: 24.05.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Заседание Стратегической консультативной группы экспертов по иммунизации

С 2 по 4 апреля 2019 г. в Женеве проходила встреча Стратегической консультативной группы экспертов (SAGE) по иммунизации. С докладом «Парадоксы настоящего и акцент на будущее вакцин и иммунизации» выступила доктор Кейт О'Брайен (Dr. Kate O'Brien), директор Департамента иммунизации, вакцин и био-препаратов ВОЗ. В докладе были рассмотрены четыре ключевых аспекта: (1) за последние десятилетия в мире произошли положительные изменения, практически, по всем направлениям, касающимся развития, народонаселения и здравоохранения; (2) в 2019 г. обстановка в мире становится все более неопределенной и нестабильной; (3) программы по вакцинам и иммунизации изменяются в целях обеспечения справедливости, безопасности и процветания; и (4) вакцины и иммунизация играют центральную роль в достижении Целей в области устойчивого развития и 13-й рабочей программы ВОЗ.

В докладе GVAR (Глобального плана действий по вакцинации – Global Vaccine Action Plan) 2018 г. отмечается, что 9 из 10 целей, поставленных в начале десятилетия, не будут достигнуты к 2020 г. Три страны, по-прежнему, являются эндемичными по дикому полиовирусу (Афганистан, Нигерия и Пакистан), ни один регион не достиг и не обеспечил устойчивую элиминацию кори, охват первой дозой вакцины против кори находится на уровне 85%, а 19,9 млн детей не привиты или привиты не полностью.

В целом достигнут большой прогресс в охвате прививками: 116 млн детей в 2017 г. были защищены тремя дозами вакцины от дифтерии-столбняка-ко-

клюша; иммунизация против кори предотвратила около 21,1 млн смертей в течение 2000–2017 гг.; все больше стран расширили национальные программы иммунизации за счет новых современных жизненно важных вакцин.

Во всем мире все больше людей сталкиваются с военными конфликтами; растет миграция; происходят изменения климата; увеличиваются инфекционная заболеваемость и количество вспышек; существенно неравенство в богатстве, здоровье и безопасности. Между тем, увеличивается распространение дезинформации и искажения по различным направлениям, включая вакцинацию, что вызывает недоверие, отказ от прививок и, как результат, возрастает риск вспышек контролируемых иммунизацией болезней. Очаги кори – это признак низкого охвата населения вакцинацией. Во всех регионах ВОЗ за последние 12 месяцев было больше вспышек кори, чем когда-либо в прошлом.

Следующее десятилетие – это возможность изменить ситуацию. Для обеспечения справедливости, по мнению экспертов, 19,9 млн детей, которые не привиты или привиты не полностью, должны быть вакцинированы; требуется широкое и ускоренное внедрение в национальные программы иммунизации пневмококковых и ротавирусных вакцин; больше девочек должны быть привиты вакциной против вируса папилломы человека; и необходим поиск тактики вакцинации детей, живущих в обстановке гуманитарного кризиса.

Источник: Weekly epidemiological record. 31 May 2019, 94th <http://www.who.int/wer>

Адгезивные и инвазивные свойства токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*

Г. Г. Харсеева*, А. А. Алиева, А. В. Чепусова, Э. Л. Алутина, О. И. Сылка

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России

Резюме

Актуальность. В настоящее время известно, что токсигенные штаммы *Corynebacterium diphtheriae* способны не только к адгезии, но и инвазии в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей. Помимо этого, коринебактерии обладают способностью к формированию биопленок, в составе которых они могут изменять в определенной мере свои свойства (размеры бактериальных клеток, антибиотикочувствительность), что может оказывать влияние на их адгезивные и инвазивные свойства.

Цель. Выявление и сравнительный анализ адгезивной и инвазивной активности типовых и биопленочных культур различных токсигенных штаммов *C. diphtheriae*. **Материалы и методы.** Исследованы адгезивные и инвазивные свойства типовых и биопленочных (120- и 720-часовых) культур токсигенных штаммов *C. diphtheriae gravis tox+* № 665, № 6765, *C. diphtheriae mitis tox+* № 269, полученных из ГИСК им. Л. А. Тарасевича; штамма *C. diphtheriae gravis tox+*, выделенного от больного с диагнозом «локализованная форма дифтерии» бактериологической лабораторией ФГУ «1002 ЦГСЭН СКВО» Минобороны России г. Ростова-на-Дону, штамма *C. diphtheriae gravis* с «молчащим» *tox*-геном, предоставленным МБУЗ «ГБ № 1 им. Н. А. Семашко Ростова-на-Дону» на культуре клеток карциномы фарингеального эпителия Her-2. **Результаты.** Проведены определение и сравнительный анализ адгезивной и инвазивной активности типовых и биопленочных (120- и 720-часовых) культур токсигенных штаммов *C. diphtheriae* на культуре клеток карциномы фарингеального эпителия Her 2. Способность к адгезии и инвазии типовых культур всех токсигенных штаммов коринебактерий увеличивалась к 8 и 18-му часу культивирования. При исследовании 120-часовых биопленочных культур коринебактерий обнаружены аналогичные результаты. У 720-часовых биопленочных культур адгезивность не изменялась, а инвазивность резко снижалась. Динамика их инвазивности характеризовалась незначительным увеличением к 8-му часу культивирования и снижением к 18-му часу. Наиболее выраженный адгезивно-инвазивный потенциал обнаружили у циркулирующего штамма *C. diphtheriae gravis tox+*. **Заключение.** Адгезия и инвазия возбудителя дифтерии играют существенную роль на ранних стадиях инфекционного процесса, тогда как в последующем, при формировании биопленки, адгезивность коринебактерий увеличивается, а инвазивность резко снижается.

Ключевые слова: *Corynebacterium diphtheriae*, адгезия, инвазия, биопленочные культуры.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харсеева Г. Г., Алиева А. А., Чепусова А. В. и др. Адгезивные и инвазивные свойства токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 22–27. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-22-27>.

Corynebacterium diphtheria, Adhesion, Type and Biofilm Cultures

G. G. Kharseeva**, A. A. Alieva, A. V. Chepusova, E. L. Alutina, O. I. Sylka
State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation

Abstract

Relevance. It is now known that toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae* are capable not only of adhesion, but also of invasion into epithelial cells of the upper respiratory tract. In addition, *Corynebacteria* have the ability to form biofilms, as a part of which they can change to some extent their properties (sizes of bacterial cells, antibiotic sensitivity), which can affect their adhesion and invasive properties.

Aims. Identification and comparative analysis of adhesive and invasive activity of typical and biofilm cultures of various toxigenic strains of *C. diphtheriae*.

Materials & Methods. Abstract adhesive and invasive properties of standard and bioplēnochnykh (120- and 720-hour) cultures of toxigenic strains of *C. diphtheriae gravis tox +* № 665, № 6765, *C. diphtheriae mitis tox +* № 269, derived from NISC L.A. Tarasevich, strain *C. diphtheriae gravis tox +*, isolated from patients with a diagnosis of "localized form of diphtheria" bacteriological laboratory FSI «1002 CSSE SNCMD» Ministry of defence of the Russian Federation, *C. diphtheriae gravis* strain with a "silent" *tox*-gene provided

* 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.

by the MBUZ "GB № 1 them. ON. Semashko Rostov-on-Don" on culture pharyngeal epithelial carcinoma cells Hep-2.

Results. The identification and comparative analysis of the adhesive and invasive activity of typical and biofilm cultures of various toxigenic strains of *C. diphtheriae* was carried out. The adhesive and invasive properties of typical and biofilm (120- and 720-hour) cultures of toxigenic *C.*

diphtheriae strains were studied on the culture of Hep-2 carcinoma cells of the pharyngeal epithelium. The ability to adhere type cultures of all toxigenic strains of corynebacteria increased by the 8th and 18th hours of cultivation, and the dynamics of their invasive properties correlated with adhesion. The most pronounced adhesive-invasive potential was found in the circulating strain of *C. diphtheriae gravis tox +*. Adhesion processes prevailed over invasion in the *C.*

diphtheriae gravis tox + strains № 6765, *C. diphtheriae gravis* with the "silent" *tox*-gene and *C. diphtheriae mitis tox +* № 269. When biofilm was formed, adhesion of corynebacterium increased, and invasiveness decreased dramatically. Conclusion All studied toxigenic strains of *C. diphtheriae* had adhesive and invasive activity. These properties were most pronounced in the circulating strain of *C. diphtheriae gravis tox +*.

Conclusions. Adhesion and invasion of the causative agent of diphtheria play a significant role in the early stages of the infectious process, whereas subsequently, during the formation of a biofilm, the adhesion of corynebacteria increases and the invasiveness decreases sharply.

Key words: *Corynebacterium diphtheriae*, adhesion, type and biofilm cultures

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharseeva GG, Alieva AA, Chepusova AV *Corynebacterium diphtheriae*, Adhesion, Type and Biofilm Cultures. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 22–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-22-27>.

Введение

В настоящее время возбудитель дифтерийной инфекции достаточно хорошо изучен, однако работы по его исследованию связаны в основном с главным фактором патогенности – дифтерийным экзотоксином. Значительно меньше данных имеется о его субстанциях, обуславливающих процессы адгезии и колонизации слизистых оболочек хозяина. При дифтерии, помимо поражения слизистой верхних дыхательных путей и токсемии, могут формироваться и системные осложнения – миокардит, нефрозо-нефрит, пневмония, поражения нервной ткани и кишечника. Это указывает на то, что возбудитель дифтерии способен колонизировать не только эпителий, но и более глубокие ткани, взаимодействуя с различными типами клеток организма [1]. Установлено, что токсигенные штаммы *Corynebacterium diphtheriae* могут не только прикрепляться, но и проникать и выживать в клетках фарингеального эпителия Hep-2 [2], нечувствительных к действию токсина. Способность токсигенных штаммов *C. diphtheriae* к адгезии и инвазии обусловлена поверхностными структурами бактериальной клетки и, в частности, белками DIP1281 и DIP0733 (или 67-72p). Белок DIP0733 вызывает агрегацию эритроцитов и апоптозфагоцитирующих клеток, с этим его качеством связывают в значительной степени способность коринебактерий к выживанию внутри клеток [3–5] и, как следствие, персистенцию в организме. Коринебактерии обладают способностью к формированию биопленок, в составе которых они могут изменять в определенной мере свои свойства (размеры бактериальных клеток, антибиотикочувствительность) [6,7], что может оказывать влияние на их адгезивные и инвазивные свойства.

В связи с этим, **цель исследования** – выявление и сравнительный анализ адгезивной и инвазивной активности типовых и биопленочных культур различных токсигенных штаммов *C. diphtheriae*.

Материалы и методы

Исследованы типовые и биопленочные (120- и 720-часовые) культуры штаммов *C. diphtheriae gravis tox+* № 665, *C. diphtheriae gravis tox+* № 6765, *C. diphtheriae mitis tox+* № 269, полученных из ГИСК им. Л. А. Тарасевича; штамма *C. diphtheriae gravis tox+*, выделенного от больного с диагнозом «локализованная форма дифтерии» бактериологической лабораторией ФГКУ «1002 ЦГСЭН» Минобороны России г. Ростова-на-Дону; штамма *C. diphtheriae gravis* с «молчащим» *tox*-геном (отрицательный в тесте Элека и положительный при определении гена дифтерийного токсина в ПЦР), предоставленным МБУЗ «ГБ № 1 им. Н. А. Семашко Ростова-на-Дону».

Тестирование штаммов на способность формировать биопленку проводили по методике P. L. Watnick [8].

Способность к адгезии и инвазии штаммов коринебактерий исследовали по методике L. Ott [3] на культуре клеток карциномы фарингеального эпителия Hep-2 при различных временных экспозициях (2, 8, 18 часов) в полистироловых планшетах. Количество коринебактерий, адгезированных на клетках Hep-2, определяли путем высева смыва на 20% сывороточный агар с последующим подсчетом среднего количества колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1мл. Для определения числа инвазивировавшихся коринебактерий в лунки планшета добавляли гентамицин в концентрации $1,2 \pm 0,4$ мг/мл с целью уничтожения *C. diphtheriae*, адгезированных на поверхности клеток Hep-2. Затем клетки

Original Articles

Нер-2 разрушали в течение 5 минут с помощью 0,025% раствора Твин-20, после чего содержимое лунок высевали на 20% сывороточный агар и подсчитывали количество КОЕ в 1 мл.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0) по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий по критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ($p \leq 0,05$). В тексте и таблицах результаты экспериментов представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичная ошибка среднего арифметического.

Результаты и обсуждение

Все типовые и биопленочные культуры исследованных токсигенных штаммов коринебактерий обладали адгезивной активностью разной степени выраженности (табл. 1), причем наиболее

высокие показатели адгезии ($(КОЕ \pm m) \times 10^2$) как среди типовых, так и биопленочных культур обнаружены у циркулирующего штамма *C. diphtheriae gravis tox+*. Так, при двухчасовой экспозиции культивирования типовой культуры циркулирующего штамма *C. diphtheriae gravis tox+* этот показатель составил $0,26 \pm 0,01$, что отличалось ($p \leq 0,05$) от результатов определения адгезии других исследованных штаммов (от $0,03 \pm 0,003$ до $0,20 \pm 0,01$). Аналогичные результаты получены и при 8- и 18-часовых экспозициях культивирования как типовых, так и биопленочных (120- и 720-часовых) культур коринебактерий. Наименьшей адгезивной активностью при двухчасовой экспозиции культивирования обладали как типовая, так и биопленочные культуры штамма *C. diphtheriae gravis tox+* № 6765, при 8- и 18- часовой – штаммы *C. diphtheriae gravis tox+* (с «молчащим» *tox*-геном) и *C. diphtheriae mitis tox+* № 269.

При исследовании адгезивных свойств типовых и биопленочных (120- и 720-часовых) культур внутри каждой временной экспозиции (2, 8, 18 часов)

Таблица 1.

Адгезивные свойства типовых и биопленочных культур (120- и 720-часовых) штаммов *C. diphtheriae* при различных экспозициях

Table 1. Adhesive properties of typical and biofilm cultures (120 and 720 hours) of *C. diphtheriae* strains at different exposures

Штаммы Strains	Типовые культуры Type cultures			120-часовые биопленочные культуры 120-hour biofilm cultures			720-часовые биопленочные культуры 720-hour biofilm cultures		
	2 часа 2 hours	8 часов 8 hours	18 часов 18 hours	2 часа 2 hours	8 часов 8 hours	18 часов 18 hours	2 часа 2 hours	8 часов 8 hours	18 часов 18 hours
<i>C. diphtheriae gravis tox+</i> (циркулирующий) <i>C. diphtheriae gravis tox+</i> (circulating)	0,26 ± 0,01	33,3 ± 3,3**	193,3 ± 3,3**	0,24 ± 0,01	32,3 ± 3,3**	203,3 ± 3,3***	0,26 ± 0,01	34,12 ± 0,14**	201,41 ± 0,35***
<i>C. diphtheriae gravis tox+</i> № 665 <i>C. diphtheriae gravis tox+</i> No. 665	0,13 ± 0,01	26,8 ± 0,36**	113,3 ± 3,3**	0,14 ± 0,01	27,8 ± 0,36**	120,0 ± 0,01***	0,17 ± 0,02	20,72 ± 0,24***	112,0 ± 0,1**
<i>C. diphtheriae gravis tox+</i> 6765 <i>C. diphtheriae gravis tox+</i> No. 6765	0,03 ± 0,003	20,2 ± 2,86**	60,0 ± 5,8**	0,096 ± 0,01	20,2 ± 2,87**	61,0 ± 0,6**	0,05 ± 0,05	19,87 ± 0,17**	60,6 ± 0,57**
<i>C. diphtheriae gravis tox+</i> (с «молчащим» геном) <i>C. diphtheriae gravis tox+</i> (with «silent» gene)	0,20 ± 0,01	14,5 ± 0,1**	27,7 ± 0,34**	0,21 ± 0,01	13,7 ± 0,1**	26,7 ± 0,31**	0,19 ± 0,01	15,96 ± 0,08**	18,0 ± 0,01***
<i>C. diphtheriae mitis tox+</i> 269 <i>C. diphtheriae mitis tox+</i> No. 269	0,17 ± 0,01	18,02 ± 0,04**	18,9 ± 0,27**	0,22 ± 0,09	17,8 ± 0,04**	19,6 ± 0,22**	0,23 ± 0,01	13,03 ± 0,14***	25,0 ± 0,01* **

Примечание: Адгезивные свойства штаммов *C. diphtheriae* выражали в $(КОЕ \pm m) \times 10^2$

* Достоверность отличий ($P \leq 0,05$) между типовыми и биопленочными культурами внутри каждой временной экспозиции.

** Достоверность отличий ($P \leq 0,05$) между экспозициями 2 часа и 8 часов, 2 часа и 18 часов для каждой культуры (типовой и биопленочной).

Note: adhesive properties of *C. diphtheriae* strains were expressed in $(CFU \pm m) \times 10^2$.

* Consistency of the differences ($P \leq 0.05$) between type and biofilm cultures within each exposure duration.

** Consistency of the differences ($P \leq 0.05$) between 2-hour and 8-hour, 2-hour and 18-hour exposures for every culture (both type and biofilm).

при культивировании в течение 2 часов достоверных отличий обнаружено не было. При 8-часовой экспозиции культивирования адгезивные свойства биопленочных культур исследованных штаммов коринебактерий не изменялись по сравнению с типовыми, за исключением 720-часовых биопленочных культур штаммов *C. diphtheriae gravis tox+* № 665 и *C. diphtheriae mitis tox+* № 269, у которых адгезивность снижалась ($p \leq 0,05$). К 18-му часу культивирования адгезивная активность увеличивалась ($p \leq 0,05$) у 120- и 720-часовых биопленочных культур штамма *C. diphtheriae gravis tox+* (циркулирующий), 120-часовой биопленочной культуры штамма *C. diphtheriae gravis tox+* № 665 и 720-часовой биопленочной культуры штамма *C. diphtheriae mitis tox+* № 269. Снижение адгезивных свойств отмечено у 720-часовой биопленочной культуры *C. diphtheriae gravis* (с «молчащим» *tox*-геном).

Типовые культуры всех исследованных штаммов коринебактерий, за исключением штамма *C. diphtheriae gravis tox+* № 6765, обладали незначительной инвазивной активностью при двухчасовой экспозиции культивирования (табл. 2). При увеличении сроков культивирования (к 18 часу)

инвазивность увеличивалась ($p \leq 0,05$) у всех типовых культур штаммов *C. diphtheriae* за исключением *C. diphtheriae gravis tox+* (с «молчащим» геном). При этом наиболее высокие показатели инвазии наблюдали у циркулирующего в популяции штамма *C. diphtheriae gravis tox+* (216,7 ± 6,7), наименьшие – у *C. diphtheriae mitis tox+* № 269 (1,37 ± 0,01). Подобные закономерности прослеживались и при исследовании 120-часовых биопленочных культур коринебактерий. Совершенно иные результаты обнаружены при изучении инвазивности 720-часовых биопленочных культур коринебактерий. Так, если при двухчасовой экспозиции показатели инвазии биопленочных культур не отличались от таковых у типовых культур, то при увеличении сроков культивирования до 8 и, особенно, 18 часов, они регистрировались на значительно более низком уровне ($p \leq 0,05$). У 720-часовых биопленочных культур всех штаммов *C. diphtheriae gravis tox+* инвазивность к 18-му часу культивирования была ниже, чем у типовых, *C. diphtheriae mitis tox+* № 269 – в 4,4 раза, а у штамма *C. diphtheriae gravis tox+* (с «молчащим» геном) вообще не обнаруживалась.

При сравнительном исследовании адгезивных и инвазивных свойств исследованных штаммов

Таблица 2.

Инвазивные свойства типовых и биопленочных культур (120- и 720-часовых) штаммов *C. diphtheriae* при различных экспозициях

Table 2. Invasive properties of typical and biofilm cultures (120 and 720 hours) of *C. diphtheriae* strains at various exposures

Штаммы Strains	Типовые культуры Type cultures			120-часовые биопленочные культуры 120-hour biofilm cultures			720-часовые биопленочные культуры 720-hour biofilm cultures		
	2 часа 2 hours	8 часов 8 hours	18 часов 18 hours	2 часа 2 hours	8 часов 8 hours	18 часов 18 hours	2 часа 2 hours	8 часов 8 hours	18 часов 18 hours
<i>C. diphtheriae gravis tox+</i> (циркулирующий) <i>C. diphtheriae gravis tox+</i> (circulating)	0,19 ± 0,67	23,3 ± 3,3**	216,7 ± 6,7***	0,19 ± 0,69	24,3 ± 3,3	206,6 ± 6,6*	0,17 ± 0,01	5,62 ± 0,47*	3,54 ± 0,07*
<i>C. diphtheriae gravis tox+</i> №665 <i>C. diphtheriae gravis tox+</i> No. 665	0,06 ± 0,014	14,7 ± 0,33***	140,0 ± 9,98**	0,06 ± 0,01	13,6 ± 0,34*	133,3 ± 3,3	0,053 ± 0,02	3,23 ± 0,09*	1,53 ± 0,01*
<i>C. diphtheriae gravis tox+</i> 6765 <i>C. diphtheriae gravis tox+</i> No. 6765	0	1,2 ± 0,5**	40,0 ± 5,77**	0	1,2 ± 0,5	40,0 ± 5,6	0,01 ± 0,01	1,41 ± 2,6	0,44 ± 0,02*
<i>C. diphtheriae gravis tox+</i> (с «молчащим» геном) <i>C. diphtheriae gravis tox+</i> (with «silent» gene)	0,37 ± 0,006	0,4 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,39 ± 0,01*	0,4 ± 0,01	0,72 ± 0,01	0,22 ± 0,002	0,35 ± 0,01	0
<i>C. diphtheriae mitis tox+</i> 269 <i>C. diphtheriae mitis tox+</i> No. 269	0,31 ± 0,003	0,8 ± 0,03	1,37 ± 0,01**	0,33 ± 0,3	0,8 ± 0,03	1,35 ± 0,01	0,25 ± 0,002	0,50 ± 0,02	0,31 ± 0,001

Примечание: Адгезивные свойства штаммов *C. diphtheriae* выражали в (КОЕ ± m) × 10²

* Достоверность отличий ($P \leq 0,05$) между типовыми и биопленочными культурами внутри каждой временной экспозиции.

** Достоверность отличий ($P \leq 0,05$) между экспозициями 2 часа и 8 часов, 2 часа и 18 часов для каждой культуры (типовой и биопленочной).

Note: Adhesive properties of *C. diphtheriae* strains were expressed in (CFU ± m) × 10².

* Consistency of the differences ($P \leq 0.05$) between type and biofilm cultures within each exposure duration.

** Consistency of the differences ($P \leq 0.05$) between 2-hour and 8-hour, 2-hour and 18-hour exposures for every culture (both type and biofilm).

Original Articles

коринебактерий установлено, что способность к адгезии всех типовых культур токсигенных штаммов коринебактерий в динамике увеличивалась к 8 и 18 часу культивирования. Наиболее интенсивно этот процесс происходил у циркулирующего штамма возбудителя дифтерии (от $0,26 \pm 0,01$ до $193,3 \pm 3,3$ КОЕ/мл) и штамма *C. diphtheriae gravis tox+* № 665 (от $0,13 \pm 0,01$ до $113,3 \pm 3,3$ КОЕ/мл), наименее – у штаммов *C. diphtheriae gravis* с «молчащим» *tox*-геном (от $0,20 \pm 0,01$ до $27,7 \pm 0,34$ КОЕ/мл) и *C. diphtheriae mitis tox+* № 269 (от $0,03 \pm 0,003$ до $60,0 \pm 5,8$ КОЕ/мл). Динамика инвазивных свойств исследованных штаммов коринебактерий коррелировала с их адгезией. Так, количество проникших внутрь клеток Нер-2 коринебактерий резко (в 40–200 раз) увеличивалось при исследовании штаммов *C. diphtheriae gravis tox+* (циркулирующий), *C. diphtheriae gravis tox+* № 665, *C. diphtheriae gravis tox+* № 6765 и не претерпевало изменений у штаммов *C. diphtheriae gravis* с «молчащим» *tox*-геном и *C. diphtheriae mitis tox+* № 269. При этом количество коринебактерий, инвазировавшихся к 18-часу культивирования в клетки Нер-2, превышало ($p \leq 0,05$) число адгезированных на их поверхности у штаммов *C. diphtheriae gravis tox+* (циркулирующий) и *C. diphtheriae gravis tox+* № 665. У штаммов *C. diphtheriae gravis tox+* № 6765, *C. diphtheriae gravis* с «молчащим» *tox*-геном и *C. diphtheriae mitis tox+* № 269 напротив, процессы адгезии превалировали ($p \leq 0,05$) над инвазией.

Изучая 120-часовые биопленочные культуры токсигенных штаммов коринебактерий, обнаружили аналогичные результаты, характеризующие динамику их адгезивных и инвазивных свойств. Однако в отличие от типовых культур коринебактерий, процесс инвазии превалировал над адгезией только у биопленочной культуры штамма *C. diphtheriae gravis tox+* № 665.

При рассмотрении адгезивных свойств 720-часовых биопленочных культур штаммов коринебактерий никаких отличий от типовых и 120-часовых биопленочных культур обнаружено не было, но их инвазивность была иной. Так, инвазивные свойства 720-часовых биопленочных культур всех исследованных штаммов коринебактерий были существенно ниже адгезивных (в 50–120 раз, $p \leq 0,05$). При этом динамика их инвазивности характеризовалась низкими значениями при 2-часовой экспозиции культивирования (от $0,01 \pm 0,01$ до $0,25 \pm 0,002$ КОЕ/мл), незначительным увеличением к 8-му часу культивирования (от $0,35 \pm 0,01$ до $5,62 \pm 0,47$ КОЕ/мл) и снижением к 18-му часу (от 0 до $3,54 \pm 0,07$ КОЕ/мл).

В настоящее время известно, что такие поверхностные структуры возбудителя дифтерии, как пили, белки DIP0733 (67-72p), DIP1281, имеют важнейшее значение в адгезии коринебактерий, но, в то же время, белки DIP0733 (67-72p), DIP1281

обуславливают и процессы их инвазии внутрь клеток [9,10]. Вызывает интерес, в какие периоды и при каких условиях развития инфекционного процесса поверхностные белки коринебактерий выступают в роли адгезинов и/или инвазинов. При дифтерийном бактерионосительстве длительную персистенцию возбудителя в организме связывают, с одной стороны, со свойствами коринебактерий (адгезивностью, способностью к расположению внутри макрофагов с последующей индукцией их апоптоза, гидрофобностью и агрегацией, приводящих к биопленкообразованию), с другой – с особенностями состояния иммунной системы бактерионосителей.

По результатам исследования адгезивных и инвазивных свойств типовых культур коринебактерий, процессы инвазии к 18-часу культивирования в культуре клеток Нер-2 доминировали над адгезией у штаммов *C. diphtheriae gravis tox+* (циркулирующий) и *C. diphtheriae gravis tox+* № 665. Причем наиболее выраженный адгезивно-инвазивный потенциал был характерен для циркулирующего среди населения штамма коринебактерий. Это дает основание предположить, что на ранних стадиях инфекционного процесса возбудитель, придерживаясь стратегии выживания, проникает внутрь клеток, избегая, таким образом воздействия иммунной системы хозяина и антибиотиков. В дальнейшем, при формировании биопленки, способность к адгезии коринебактерий сохраняется на высоком уровне, а инвазивность постепенно снижается. Причем самое выраженное снижение инвазивных свойств (более чем в 50 раз) наблюдается у свежеевыделенного циркулирующего штамма коринебактерий, как наиболее приспособленного к условиям существования в организме. Это позволяет предположить, что на более поздних стадиях инфекционного процесса возбудитель, адаптировавшись, выходит из эпителиальных клеток и формирует биопленку. Межмикробный матрикс биопленки коринебактерий имеет преимущественно белковую природу [7], что может быть обусловлено участием в его формировании адгезинов. Следует отметить, что способность к адгезии и инвазии у штаммов *C. diphtheriae gravis* с «молчащим» *tox*-геном и *C. diphtheriae mitis tox+* № 269 значительно ниже, чем у других исследованных штаммов *C. diphtheriae* биовара *gravis*, что указывает, по видимому, на их небольшие адаптационные возможности в организме.

Заключение

Адгезия и инвазия возбудителя дифтерии играют существенную роль на ранних стадиях инфекционного процесса, тогда как в последующем, при формировании биопленки, адгезивность коринебактерий увеличивается, а инвазивность резко снижается.

Литература

1. Sabbadini P.S., Assis M.C., Trost E., et al. *Corynebacterium diphtheriae* 67-72p hemagglutinin, characterized as the protein DIP0733, contributes to invasion and induction of apoptosis in Hep-2 cells // *Microbial Pathogenesis*. 2012. Vol. 52, N 3. P. 165–176.
2. Hirata R.Jr., Napoleao F., Monteiro-Leal L.H., et al. *Intracellular viability of toxigenic Corynebacterium diphtheriae* strains in Hep-2 cells // *FEMS Microbiol. Lett.* 2002. N 215. P. 115–119.
3. Ott L., Höller M., Gerlach R.G., et al. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells // *BMC Microbiology*. 2010. N 10. P. 2.
4. Oliveira A., Oliveira L.C., Aburjaile F., et al. *Insight of Genus Corynebacterium: Ascertaining the Role of Pathogenic and Non-pathogenic Species* // *Frontiers in Microbiology*. 2017. N 8. P. 1937–1938.
5. Verlaine J.T., Nguyen T., Crighton T., et al. *Genome-wide comparison of Corynebacterium diphtheriae* isolates from Australia identifies differences in the Pan-genomes between respiratory and cutaneous strains // *BMC Genomics* 2018. N 19. P. 869.
6. Харсеева Г.Г., Алутина Э.Л., Гасретова Т.Д. и др. Дифтерия: микробиологические и иммунологические аспекты. М.: Практическая медицина; 2014.
7. Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю., Фролова Я.Н. и др. Способность к формированию биопленки возбудителем дифтерии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 2. С. 36–38.
8. Watnick P., Kolter R. *Biofilm, city of microbes* // *J. of Bacteriol.* 2000. Vol. 182, N 10. P. 2675–2679.
9. Burkovski A. *Cell envelope of Corynebacteria: Structure and influence on pathogenicity* // *ISRN Microbiology*. Vol. 2013, Article ID 935736, P. 11.
10. Харсеева Г.Г., Алиева А.А., Сылка О.И. и др. Способность к адгезии типовых и биопленочных культур токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae* // *Альманах клинической медицины*. 2017. Т. 45, № 2. С. 154–158.

References

1. Sabbadini PS, Assis MC, Trost E, et al. *Corynebacterium diphtheriae* 67-72p hemagglutinin, characterized as the protein DIP0733, contributes to invasion and induction of apoptosis in Hep-2 cells. *Microbial Pathogenesis*. 2012;52(3):165–176. doi: 10.1016/j.micpath.2011.12.003
2. Hirata R Jr, Napoleao F, Monteiro-Leal LH, et al. *Intracellular viability of toxigenic Corynebacterium diphtheriae* strains in Hep-2 cells. *FEMS Microbiol Lett*. 2002;215:115–119. doi: 10.1016/s0378-1097(02)00930-8
3. Ott L, Höller M, Gerlach RG, et al. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. *BMC Microbiology*. 2010;10:2. doi: 10.1186/1471-2180-10-2
4. Oliveira A, Oliveira LC, Aburjaile F, et al. *Insight of Genus Corynebacterium: Ascertaining the Role of Pathogenic and Non-pathogenic Species*. *Frontiers in Microbiology*. 2017:1937–1938. doi: 10.3389/fmicb.2017.01937
5. Verlaine JT, Nguyen T, Crighton T, et al. *Genome-wide comparison of Corynebacterium diphtheriae* isolates from Australia identifies differences in the Pan-genomes between respiratory and cutaneous strains. *BMC Genomics*. 2018; 19:869. doi: 10.1101/143800
6. Kharseeva GG, Alutina EL, Gasretova TD, et al. *Diphtheria: microbiological and immunological aspects*. Moscow: Practical Medicine Publishing House; 2014. (In Russ.)
7. Kharseeva GG, Mironov AJU, Frolova JaN, et al. *The ability to form a biofilm causative agent of diphtheria*. *Clinical laboratory diagnosis*. 2013;2:36–38. (In Russ.)
8. Watnick P, Kolter R. *Biofilm, city of microbes*. *J Of Bacteriol*. 2000; 182(10):2675–2679. doi: 10.1128/jb.182.10.2675-2679.2000
9. Burkovski A. *Cell envelope of Corynebacteria: structure and influence on pathogenicity*. *ISRN Microbiology*. Vol. 2013, Article ID 935736:11. doi: 10.1155/2013/935736
10. Kharseeva GG, Alieva AA, Sylka OI, et al. *Adhesion ability of typical and biofilm cultures of toxigenic strains of Corynebacterium diphtheriae*. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(2):154–158. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-154-158

Об авторах

- **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. +7 (863) 250-41-90, galinagh@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.
- **Анна Александровна Алиева** – аспирант кафедры микробиологии вирусологии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. +7 (863) 250-41-09, e-mail: anna1976rita@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0795-5312>.
- **Эльвира Львовна Алутина** – доцент 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. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6968-0583>.
- **Анна Владимировна Чепусова** – доцент кафедры микробиологии вирусологии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. +7(863) 250-41-09, anutka_drum@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4490-7013>.
- **Ольга Ивановна Сылка** – доцент кафедры микробиологии вирусологии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. (863) 250-41-09, <https://orcid.org/0000-0001-6351-8630>

Поступила: 28.12.2018. Принята к печати: 24.04.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Полиомиелит и другие энтеровирусные инфекции

11 июня 2019 г. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН») состоялось заседание Проблемной комиссии Роспотребнадзора «Полиомиелит и другие энтеровирусные инфекции». Заседание было посвящено совершенствованию надзора за энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации. В работе проблемной комиссии приняли участие представители Центрального аппарата Роспотребнадзора, ведущие ученые и специалисты учреждений Роспотребнадзора, работающие по этой проблеме – представители ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций», ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной», ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии», ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», ФБУЗ «Федеральный Центр гигиены и эпидемиологии», ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова

About the Authors

- **Galina G. Kharseeva** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Microbiology and Virology 2 of Rostov State Medical University, Nakhichevan lane 29, Rostov-on-Don, Russia, 2934402. +7 863-250-41-90, galinagh@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.
- **Anna A. Alieva ORCID** – graduate student of Department of Microbiology of Virology No. 2 of Russia Rostov of Rostov State Medical University, Nakhichevan lane 29, Rostov-on-Don, Russia, 2934402. +7 (863) 250-41-09, anna1976rita@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0795-5312>
- **Elvira L. Alutina** – associate professor of Department of Microbiology of Virology № 2 of Rostov State Medical University, Nakhichevan lane 29, Rostov-on-Don, Russia, 2934402. +7 (863) 250-41-09, galinagh@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6968-0583>.
- **Anna V. Chepusova** – associate professor of Department of Microbiology of Virology No. 2 of Russia Rostov of Rostov State Medical University, Nakhichevan lane 29, Rostov-on-Don, Russia, 2934402., +7(863) 250-41-09, anutka_drum@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4490-7013>
- **Olga I Sylka** Department of Microbiology of Virology No. 2 FSBEI of HE Rostov State Medical University Ministry of Health of Russia, Associate Professor, (863) 250-41-09, <https://orcid.org/0000-0001-6351-8630>

Received: 28.12.2018. Accepted: 24.04.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

РАН», руководители и представители референс-центров по надзору за энтеровирусной инфекцией.

На заседании была представлена информация об итогах надзора за энтеровирусной (неполио) инфекцией и результатах молекулярно-генетического мониторинга непوليوмиелитных энтеровирусов в Российской Федерации в 2018 г.

Значительное внимание было уделено вопросам дальнейшего совершенствования надзора за энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации, в том числе в части регистрации и лабораторного исследования, внесению изменений в нормативные и методические документы.

Активное обсуждение вызвали вопросы, поставленные в блоке докладов, посвященных надзору за циркулирующей полио- и непوليوмиелитных энтеровирусов. По итогам заседания Проблемной комиссии будут определены дальнейшие направления работы и задачи.

Источник: <http://rosпотребнадзор.ru>

Безопасность и иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-НіВ у здоровых детей 1-го года жизни в Российской Федерации

Л. С. Намазова-Баранова¹, С. М. Харит², О. А. Перминова³, В. В. Романенко⁴, И. В. Осипова⁵, А. Г. Асатрян⁶, А. В. Гольдштейн⁷, С. Б'Чир⁸, О. И. Лябис⁸

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Детская городская клиническая поликлиника №5, Пермь, Россия

⁴ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

⁵ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

⁶ Институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Санофи Пастер, Москва, Россия

⁸ Санофи Пастер, Лион, Франция

Резюме

Актуальность. Комбинированные вакцины являются ключевым фактором контроля таких инфекционных заболеваний как дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гепатит В, а также инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* тип b (НіВ). Полностью жидкая шестивалентная АбКДС-ИПВ-ГепВ-НіВ вакцина подробно изучена в ряде стран. **Цель исследования** – изучить в Российской Федерации безопасность, иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-НіВ у детей первого года жизни. **Материалы и методы.** В 6 клинических центрах дети в возрасте 6 мес., получившие моновакцину против гепатита В в первые 24 ч после рождения и в возрасте 1 мес. жизни, а также пятивалентную вакцину (АбКДС-ИПВ//НіВ) в возрасте 3 и 4,5 мес. жизни, были привиты шестивалентной вакциной АбКДС-ИПВ-ГепВ-НіВ. Безопасность вакцины оценивалась в течение первых 30 мин. (немедленные нежелательные явления – НЯ), 7 дней (ожидаемые местные и общие нежелательные реакции – НР) и 30 дней (не ожидаемые НЯ) после вакцинации. Иммуногенность оценивалась через 1 мес. после вакцинации с использованием валидированных лабораторных методов. **Результаты и обсуждение.** В течение 30 мин. после вакцинации немедленных НЯ не зарегистрировано. В течение 7 дней после вакцинации у 38,0 и 49,0% участников исследования отмечена ≥ 1 ожидаемая местная и общая НР соответственно. В течение 30 дней после вакцинации у 16,0% отмечено не ожидаемое НЯ. Серьезные НЯ отсутствовали. Анализ иммуногенности показал, что через 1 мес. после вакцинации у 100,0% участников отмечались уровни анти-НВs ≥ 10 ММЕ/мл, анти-дифтерийных и анти-столбнячных антител $\geq 0,01$ МЕ/мл, анти-полио-1, 2, 3 – $\geq 1:8$. У 98% участников отмечались антитела к полирибозилрибитолфосфату НіВ в концентрации $\geq 0,15$ мкг/мл. Среднегеометрическая величина концентрации антител против антигенов коклюша – коклюшного токсина и филаментозного гемагглютинина – находилась в ожидаемом диапазоне. **Выводы.** Уровень безопасности и иммуногенности шестивалентной АбКДС-ИПВ-ГепВ-НіВ вакцины соответствует всем требованиям, предъявляемым к вакцинам в РФ, препарат может использоваться согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ.

Ключевые слова: дети, комбинированная вакцина, гексавалентная, вакцина, полностью жидкая, первичный курс, безопасность, реактогенность, иммуногенность

Конфликт интересов

Намазова-Баранова Л. С. – конфликт интересов не заявлен.

Харит С. М. – чтение лекций (МСД, Санофи, Петровакс, Пьер-Фабр), клинические исследования (Петровакс, Санофи, Пьер-Фабр).

Романенко В. В. – клинические исследования (GSK Байолоджиалз, НПО Микроген).

* Для переписки: Гольдштейн Александр Валерьевич, ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция, Санофи Пастер, г. Москва, 125009, ул. Тверская, д. 22. +7-495-721-14-00, alexander.goldstein@sanofi.com. ©Намазова-Баранова Л. С. и др.

Асатрян А. Г. – конфликт интересов не заявлен.

Гольдштейн А. В., Б'Чир С., Лябис О. И. – сотрудники компании Санофи Пастер.

Для цитирования: Намазова-Баранова Л. С., Харит С. М., Перминова О. А. и др. Безопасность и иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АбКДС- ИПВ-ГепВ-Hib у здоровых детей 1-го года жизни в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 28–39. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-28-39>.

Благодарности

Авторы благодарят персонал исследовательских центров за помощь в проведении исследования, а также детей и их родителей за их участие в исследовании. Авторы также благодарят сотрудников лаборатории GCI, включая д-ра Хавьера Да Косту (Санофи Пастер) за проведение серологического анализа и рецензирование рукописи статьи.

Рукопись статьи была подготовлена с помощью профессионального составителя медицинских текстов д-ра Эндрю Лэйна (компания Lane Medical Writing) в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации составителей медицинских текстов и Правилами надлежащей практики публикаций.

Safety and Immunogenicity of Fully Liquid Hexavalent DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine in Healthy Infants in Russian Federation

LS Namazova-Baranova¹, SM Kharit², OA Perminova³, VV Romanenko⁴, IV Osipova⁵, AG Asatryan⁶, AV Goldstein^{**7}, S. B'Chir⁸, OI Lyabis⁹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

³ Children's Outpatient Clinic No. 5, Perm, Russia

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg

⁵ Altay State Medical University, Barnaul

⁶ Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

⁷ Sanofi Pasteur, Moscow, Russia

⁸ Sanofi Pasteur, Lyon, France

Abstract

Relevance/aims: Multivalent vaccines are crucial in the control of diseases including diphtheria (D), tetanus (T), pertussis (P), polio, hepatitis B (HB), and Haemophilus influenzae type b (Hib [PRP~T]). To evaluate the safety and immunogenicity of a fully liquid, hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine in infants in the Russian Federation. **Materials & methods.** Infants (N=100) who had received a standalone HB vaccine within 24 hours after birth and at 1 month of age and a pentavalent (DTaP-IPV/PRP~T) vaccine at 3 and 4.5 months of age were enrolled and received the hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine at 6 months of age. Safety was assessed from parental reports and immunogenicity using validated assays. **Results.** There were no safety concerns, with 38.0% and 49.0% of participants experiencing ≥ 1 solicited injection site and ≥ 1 solicited systemic reaction within 7 days after vaccination, respectively, and 16.0% reporting an unsolicited adverse event (AE) within 30 days after vaccination. The incidence of each solicited reaction with severity Grade 3 was $\leq 6.0\%$ and all unsolicited AEs were Grade 1 or 2. Most AEs started ≤ 3 days post-vaccination, were short-lived, and resolved spontaneously. There were no serious AEs. On month post-vaccination 100.0% of participants had antibodies ≥ 10 mIU/mL for anti-HBs, ≥ 0.01 IU/mL for anti-D and anti-T, ≥ 8 (1/dil) for anti-polio-1, 2, 3, and 97.9% of participants had anti-PRP antibodies ≥ 0.15 $\mu\text{g/ml}$. For anti-PT and anti-FHA, GMCs were in the expected range. **Conclusion.** These results support vaccination with the DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine in the Russian Federation following the recommended national immunization schedule.

Key words: children, combination vaccine, hexavalent, vaccine, fully liquid, primary immunization, safety, reactogenicity, immunogenicity

Conflict of interest

Namazova-Baranova LS – no conflict of interest to declare

Kharit SM – lecturing (MSD, Sanofi, Petrovax, Pierre-Fabre), clinical studies (Petrovax, Sanofi, Pierre-Fabre)

Romanenko VV – clinical studies (GSK Biologicals, NPO Microgen)

Asatryan AG – no conflict of interest to declare

Goldstein AV, B'Chir S, Lyabis OI – Sanofi Pasteur employees.

For citation: Namazova-Baranova LS, Kharit SM, Perminova OA et al. Safety and Immunogenicity of Fully Liquid Hexavalent DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine in Healthy Infants in Russian Federation *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 28–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-28-39>.

Acknowledgments

The authors thank the staff of the research centers for their help in conducting the study, as well as the children and their parents for their participation in the study. The authors also thank the staff of the GCI laboratory, including Dr. Javier Da Costa (Sanofi Pasteur) for conducting a serological analysis and reviewing the manuscript of the article.

** For correspondence: Goldstein Alexander Valeryevich, leading medical expert of Eurasia/Turkey MCO, Sanofi Pasteur, Moscow, 125009, 22 Tverskaya str., д. 22. +7-495-721-14-00, alexander.goldstein@sanofi.com. ©Namazova-Baranova LS et al.

The manuscript of the article was prepared with the help of the professional medical text writer Dr. Andrew Lane (Lane Medical Writing) in accordance with the recommendations of the European Medical Text Composers Association and the Good Practice Guidelines for Publications

Введение

Комбинированные вакцины для детей играют ключевую роль в национальных программах вакцинации во всем мире, и их использование имеет решающее значение для постоянного контроля за такими вакциноуправляемыми инфекциями, как дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гепатит В, а также вызванными *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) [1]. Введение в организм нескольких антигенов в ходе одной вакцинации улучшает соблюдение все более сложных схем иммунизации детей, а также упрощает охват вакцинацией [1]. Вакцины, содержащие антигены против коклюша, дифтерии и столбняка, уже являются стандартом профилактики [2]. При этом вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный (бК) компонент, в ряде случаев (например, для детей с патологией) могут быть предпочтительнее тех, которые содержат цельноклеточный коклюшный (цК) компонент, в связи более низкой реактогенностью бК (3–5). Включение инактивированной полиовирусной вакцины (ИПВ) в календари плановой иммунизации имеет важное значение для глобальной стратегии ликвидации полиомиелита [6]. В этом контексте, применение в последние десятилетия таких вакцин, как АбКДС-ИПВ (Тетраксим™/Тетравак™) и АбКДС-ИПВ/PRP~Т (Пентаксим™/Пентавак™) являлось важным фактором решения проблемы сокращения числа прививочных инъекций [7].

Полностью жидкая шестивалентная вакцина АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib (производство Санофи Пастер, Франция) содержит те же антигены дифтерии, столбняка, бК, ИПВ и Hib (PRP~Т), что и вакцина АбКДС-ИПВ/PRP~Т производства той же компании. Последняя имеет хорошо описанный профиль безопасности и иммуногенности, основанный на обширном опыте ее клинического применения в мире, и которая используется в Российской Федерации с 2008 г. [8,9]. Антиген вируса гепатита В, входящий в данную шестивалентную вакцину, производится той же компанией с использованием дрожжей *Hansenula polymorpha*. Вакцина АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib была впервые зарегистрирована в Перу в 2012 г., к настоящему времени зарегистрирована уже более чем в 100 странах, включая 28 европейских стран. Препарат одобрен для использования в ряде схем первичного курса вакцинации детей и преквалифицирован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [10]. Преквалификация вакцины ВОЗ означает, что она прошла научно-обоснованную проверку ВОЗ, включая рассмотрение досье, тестирование на стабильность состава, инспекцию производственных

площадок и что она соответствует международным стандартам качества, безопасности и эффективности [10].

Помимо подтвержденной безопасности и иммуногенности антигенов, содержащихся в вакцине Пентаксим™, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg, 10 мкг в дозе), полученный с помощью новой экспрессионной системы, основанной на дрожжах *H. polymorpha*, также показал хорошую безопасность и иммуногенность как при отдельном введении, так и в составе шестивалентной вакцины в схемах первичной вакцинации детей: 3–5 мес., 2–4–6 мес., 2–3–4 мес. и 6–10–14 нед. [11–21], у детей, привитых против гепатита В при рождении, так и у детей, не привитых против гепатита В при рождении. Традиционно применяемые антигены дифтерии, столбняка, бК, ИПВ и Hib также показали хорошую иммуногенность при применении в комбинации с антигеном ГепВ в проведенной широкой программе клинических исследований шестивалентной вакцины, выполненной на 4 континентах. Кроме того, клинические исследования вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib также подтвердили возможность ее одновременно применения с другими, часто используемыми вакцинами для детей, такими как пневмококковые конъюгированные и ротавирусные [14,17].

Национальный календарь профилактических прививок РФ предусматривает для детей, рожденных от HBsAg-негативных матерей, вакцинацию против гепатита В в течение 24 ч после рождения, затем в возрасте 1 и 6 месяцев, а также против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и Hib-инфекции (для групп риска) в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев жизни [22]. Настоящее исследование было проведено для изучения возможности применения шестивалентной комбинированной вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib в РФ в возрасте 6 месяцев жизни после стандартной предшествующей иммунизации моновакциной против гепатита В при рождении и в возрасте 1-го месяца и пятивалентной вакциной АбКДС-ИПВ//Hib в возрасте 3 и 4,5 месяцев.

Цели исследования – изучить в Российской Федерации безопасность и иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib у детей первого года жизни.

Материалы и методы

Это исследование было открытым несравнительным многоцентровым и проводилось в Российской Федерации и Польше (универсальный номер клинического исследования ВОЗ U1111-1143-8252, номер EudraCT: 2013-003267-55). В данной статье представлены результаты российской части исследования.

Критерии включения

В исследовании могли принять участие здоровые дети мужского и женского пола в возрасте 6 месяцев (от 6 мес. до 6 мес. 29 сут.), рожденные доношенными (≥ 37 нед), матерями, серонегативными по HBsAg, и с массой тела при рождении $\geq 2,5$ кг.

Перед включением в исследование все участники должны были получить две дозы моновакцины против гепатита В (в течение 24 ч после рождения и в возрасте 1 мес.) и две дозы пентавалентной вакцины АбКДС-ИПВ/Hib (в возрасте 3 и 4,5 мес.) согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ.

Критерии невключения

Текущее или планируемое участие в другом клиническом исследовании; вакцинация другой вакциной за 4 недели или менее до исследования (за исключением вакцины БЦЖ); запланированная вакцинация другой вакциной в течение 8 суток после вакцинации исследуемой вакциной; получение иммуноглобулинов, крови или препаратов крови, или их запланированное введение во время исследования; личный или материнский анамнез положительного статуса на ВИЧ или получение любого иммуносупрессивного лечения; перенесенные в анамнезе дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гепатит В или инфекция, вызванная Hib; установленная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемой вакцины; нарушение свертываемости крови или получение антикоагулянтов, делающее противопоказанной внутримышечную инъекцию; хроническое или острое заболевание, которое может помешать проведению/завершению исследования; судороги или прогрессирующие неврологические расстройства в анамнезе; ребенок любого лица, непосредственно участвующего в проведении исследования.

Критерии исключения

Родители детей, включенных в исследование, в любое время могли принять решение о прекращении участия их ребенка в исследовании. В этом случае исследователи должны были задокументировать причину такого решения – в связи с развитием нежелательного явления или по другой причине (например, решение о прекращении участия в исследовании вне связи с нежелательным явлением). Исследователь также мог принять решение о прекращении ребенком участия в исследовании, если данным участником были нарушены требования протокола исследования.

Исследование проходило в 6 центрах в Российской Федерации. В их числе были: Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России (Москва), Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА (Санкт-Петербург), Городская детская поликлиника № 5 (г. Пермь), поликлиника № 3 детской городской

больницы № 11 (г. Екатеринбург), частная поликлиника ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС» (г. Барнаул) и Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург).

Исследование проводилось с августа 2015 г. по март 2016 г.

Участников исследования прививали препаратом АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib (торговое наименование в зависимости от страны Нехахiм™, Нехуon™ или Нехасiма™; Санофи Пастер, Франция), однократно в среднюю треть верхненаружной поверхности бедра. Ревакцинирующая (бустерная) доза не вводилась, однако участникам (родителям) было рекомендовано получить соответствующую ревакцинацию в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок при достижении ребенком 18-месячного возраста.

Исследуемая вакцина АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib (номер партии: L0050F) была представлена в виде полностью жидкой суспензии в однократной дозе 0,5 мл в предварительно заполненных фабрично изготовленных шприцах, которые осторожно встряхивали перед введением. Каждая доза содержала ≥ 20 ME [30 Lf] дифтерийного анатоксина, ≥ 40 ME [10 Lf] столбнячного анатоксина, 25 мкг коклюшного анатоксина (PT), 25 мкг филаментозного гемагглютинина (FHA), 40, 8 и 32 D-антигенных единиц полиовирусов типа 1, 2 и 3 соответственно, 10 мкг HBsAg, 12 мкг полисахарида Hib (PRP), конъюгированного с 22–36 мкг столбнячного анатоксина, 0,6 мг гидроксида алюминия. Вакцина не содержит консервантов.

Безопасность вакцины характеризовалась долей участников, сообщивших: о нежелательных явлениях (НЯ) в течение 30 мин. после вакцинации; об ожидаемых местных и общих нежелательных реакциях (НР) в течение 7 дней после вакцинации, не ожидаемых НЯ в течение 30 дней после вакцинации, серьезных НЯ в течение всего периода исследования (с августа 2015 г. по март 2016 г.).

Оценка иммуногенности вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib проводилась через 1 мес. после однократной вакцинации в возрасте 6 мес. у детей, которые получили ранее моновакцину против гепатита В в течение 24 ч после рождения и в возрасте 1 месяца, а также пентавалентную вакцину АбКДС-ИПВ/Hib в возрасте 3 месяцев и 4,5 месяцев. Об уровне иммуногенности судили по величине среднегеометрической концентрации (СГК) (анти-D, анти-T, анти-PT, анти-FHA, анти-HBs, анти-PRP) и среднего геометрического титров (СГТ) (антитела к вирусам полиомиелита типов 1, 2, 3). Кроме того, для оценки уровня серопротекции (СП) использовались следующие пороговые значения уровней антител: анти-D – $\geq 0,01$ ME/мл, $\geq 0,1$ ME/мл, $\geq 1,0$ ME/мл; анти-T – $\geq 0,01$ ME/мл, $\geq 0,1$ ME/мл, $\geq 1,0$ ME/мл; анти-PRP – $\geq 0,15$ мкг/мл, $\geq 1,0$ мкг/мл; антитела к вирусам полиомиелита типов 1, 2 и 3 – ≥ 8 (обратное разведение); анти-HBs – ≥ 10 мМЕ/мл, ≥ 100 мМЕ/мл. Общепринятого

Original Articles

серопротективного уровня антител для анти-РТ и для анти-ФНА не существует, поэтому для их оценки использовались только значения СГК.

Реактогенность и безопасность оценивали по данным регистрации немедленных НЯ, ожидаемых (перечислены в дневнике наблюдения) местных НР (болезненность, покраснение и припухлость), ожидаемых общих НР (повышение температуры, рвота, плач, сонливость, снижение аппетита и раздражительность), не ожидаемых НЯ, а также серьезных НЯ.

Для ожидаемых местных и общих НР их выраженность определялась как степень 1, 2 или 3. Болезненность в месте инъекции со степенью выраженности 1, 2 или 3 определялась как «незначительная реакция при прикосновении к месту инъекции», «плач или сопротивление при прикосновении к месту инъекции» и «плач при движении конечностью, в которую сделана инъекция, или движение конечности, в которую сделана инъекция, ограничено», соответственно. Выраженность покраснения и припухлости диаметром < 25 мм оценивалась как степень 1, от 25 до < 50 мм – как степень 2, ≥ 50 мм – как степень 3. Повышение температуры тела степени выраженности 1, 2 или 3 определялось как ≥ 38,0 °С – ≤ 38,5 °С, > 38,5 °С – ≤ 39,5 °С и > 39,5 °С соответственно. Выраженность других общих нежелательных реакций определялась следующим образом: рвота (степень 1 – 1 эпизод в день; степень 2 – 2–5 эпизодов в день; степень 3 – ≥ 6 эпизодов в день или потребовавшая парентеральной регидратации), плач (степень 1 – < 1 часа; степень 2 – 1–3 часа; степень 3 – > 3 часов), сонливость (степень 1 – необычно сонлив; степень 2 – не интересуется окружающей обстановкой или не просыпается для кормления; степень 3 – сонлив большую часть времени или просыпается с трудом), снижение аппетита (степень 1 – ест меньше чем обычно; степень 2 – пропуск 1 или 2 кормлений; степень 3 – пропуск ≥ 3 кормлений), раздражительность (степень 1 – легко успокаивается; степень 2 – требует повышенного внимания; степень 3 – не удается успокоить).

Наблюдение над участниками велось в течение 30 мин после введения исследуемой вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб для регистрации любых не ожидаемых общих НЯ немедленного типа. В течение 7 суток после вакцинации родители должны были вести дневник для записи продолжительности и интенсивности (1-й, 2-й или 3-й степени) заранее перечисленных в дневнике (ожидаемых) местных и общих реакций. Все ожидаемые НР, а также не ожидаемые (заранее не перечисленные в дневнике) НЯ в месте инъекции расценивались, как связанные с вакцинацией. Предпочтительной областью для измерения температуры была мышечная впадина.

Не ожидаемые (заранее не перечисленные в дневнике) НЯ регистрировались с использованием

дневника в течение 30 суток после вакцинации. Исследователь оценивал связь с вакцинацией для каждого не ожидаемого общего НЯ. Данные о серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) собирались на протяжении всего изучения и исследователем устанавливалось наличие и отсутствие их связи СНЯ с вакцинацией.

Серология

Один образец крови (приблизительно 4 мл) был взят у каждого участника примерно через 1 месяц (30–42 дня) после вакцинации АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб. Этот образец был использован для анализа антител ко всем антигенам в исследуемой вакцине (анти-D, анти-T, анти-РТ, анти-ФНА, антитела к вирусу полиомиелита 1, 2, 3, анти-НВs и анти-Ниб).

Все анализы были выполнены в лаборатории спонсора Global Clinical Immunology (GCI) в США (Свифтутер, Пенсильвания, США). Концентрации антител против дифтерии (МЕ/мл) и титры антител против полиомиелита 1, 2, 3 (обратное разведение) были проанализированы с помощью реакции нейтрализации. Концентрации антител против столбняка (МЕ/мл), анти-РТ (ЕД/мл) и анти-ФНА (ЕД/мл) оценивались с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), концентрации анти-НВs (мМЕ/мл) – с помощью коммерческого хемилюминесцентного анализа (VITROS ECi/ECiQ), а концентрации анти-PRP (мкг/мл) – с помощью радиоиммуноанализа методом Фарра.

Этическая экспертиза

Протокол и одна поправка к нему были одобрены Советом по этике Минздрава России и Советом по этике каждого исследовательского центра до включения в исследование первого субъекта. Поправка к протоколу уточняла возраст детей, которые могли быть включены в исследование (с 6 мес. до 6 мес. 29 дней жизни, исключая детей младше 6 мес. жизни). Кроме того, в протокол была добавлена рекомендация о начале исследования на ограниченной выборке и продолжении его в том случае, если на ограниченной выборке будут получены удовлетворительные результаты (например, отсутствие СНЯ). Также в соответствии с российскими рекомендациями было уточнено место выполнения инъекции (с передне-латеральной поверхности бедра на верхненаружную поверхность средней трети бедра). Исследование проводилось в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, принципами Международной конференции по гармонизации, этическими принципами Хельсинкской декларации (в редакции 2013 г., принятой в г. Форталеза) и законодательством Российской Федерации. До включения в исследование письменное информированное согласие было получено от родителя/родителей каждого участника (форму информированного согласия разрешалось подписывать только родителю/родителям ребенка).

Статистический анализ

Включение 100 участников позволяло с вероятностью 95% обнаружить НЯ, которые наблюдаются с частотой 3% (используя правило троек, которое указывает, что выборка субъектов размером n позволяет с 95%-ной вероятностью детектировать любое НЯ, возникающее с частотой $3:n$ или более, например $3:100 = 3\%$). Для оценки иммуногенности, при условии, что доля участников, выбывших из исследования, может составить 15%, 85 обследованных участников обеспечили бы 95% доверительный интервал (ДИ) с точностью (разница между верхней и нижней границами) не более 12% (с использованием точного биномиального метода), с учетом предположения, что частота серопротекции составит $\geq 94\%$ для любого из изучаемых антигенов.

Каждый параметр безопасности, уровень серопротекции, СГК и СГТ рассчитывались в пределах 95% доверительного интервала (ДИ). Расчет 95% ДИ проводился с использованием точного биномиального распределения (Клоппера-Пирсона) [23] для процентов и метода нормальной аппроксимации для СГК и СГТ.

Популяция участников исследования для анализа безопасности (safety analysis set, SafAS) и полная популяция участников исследования

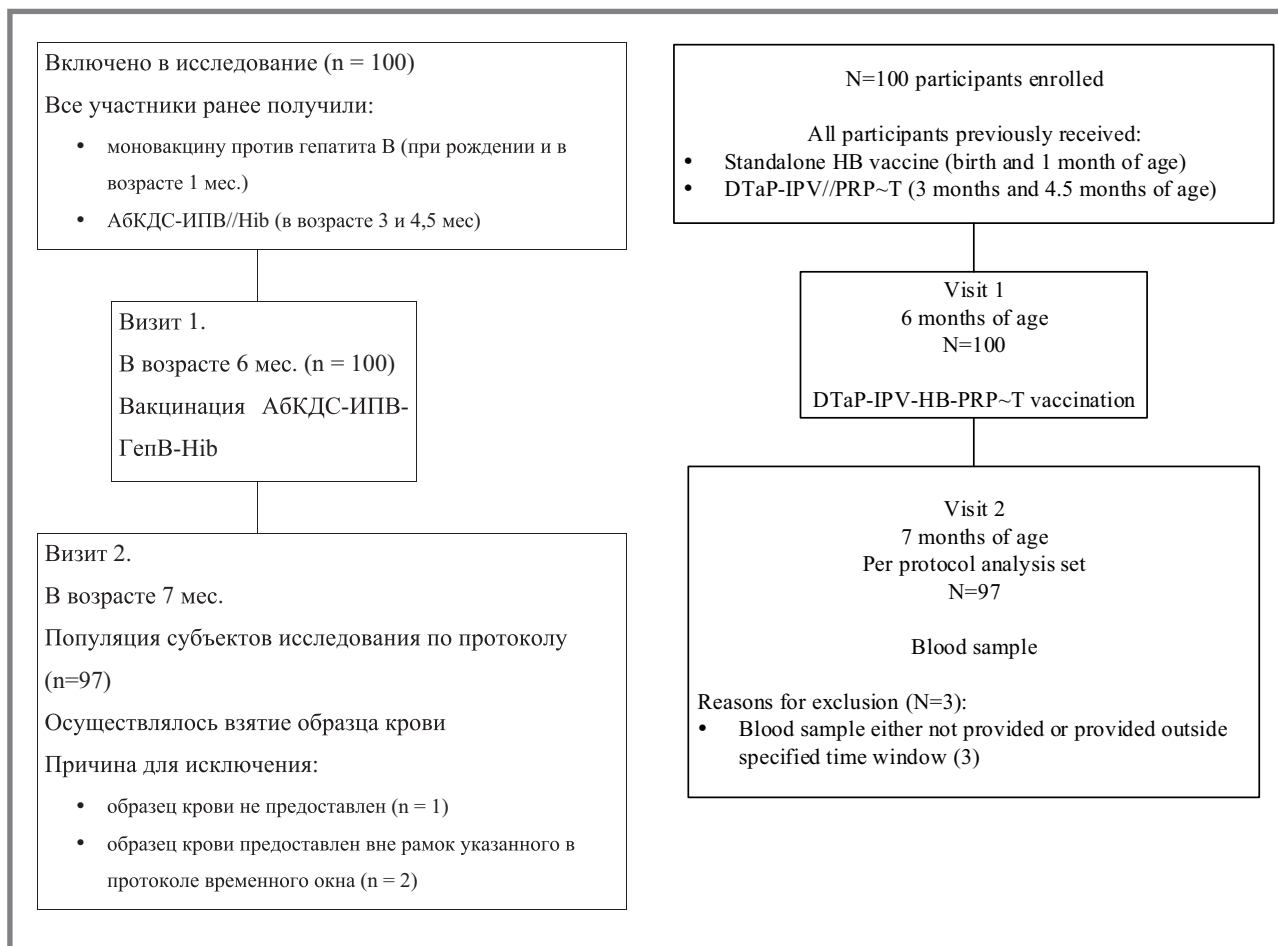
(full analysis set, FAS) были определены как все участники, получившие исследуемую вакцину; популяция участников исследования по протоколу (PP), являлась подгруппой популяции FAS, и включала участников исследования, не имевших существенных отклонений от протокола.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS, версии 9.4 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

Результаты и обсуждение

В общей сложности 100 участников (50 девочек) были включены в исследование и получили вакцинацию АБКДС-ИПВ-ГепВ-Hib. Средний возраст детей на момент включения в исследование составил 6,6 месяца (стандартное отклонение 0,3 мес.), средний вес – 8,1 кг (стандартное отклонение 0,8 кг). Все участники были включены в изучение безопасности, 97 – в популяцию PP для анализа иммуногенности через 1 мес после вакцинации (клинические центры не предоставили образец крови [$n = 1$], либо предоставили вне рамок указанного в протоколе временного окна [$n = 2$]). Распределение участников исследования представлено на рисунке 1.

Рисунок 1.
Распределение участников исследования
Figure 1. Disposition of study participants



Original Articles

Таблица 1.

Частота развития ожидаемых местных и общих нежелательных реакций, возникших в течение 7 суток после введения АКДС-ИПВ-ГепВ-Hib (SafAS)

Table 1. Participants experiencing solicited injection site and solicited systemic adverse reactions occurring in the 7 days after administration of DTaP-IPV-HB-PRP-T (SafAS)

Показатель	Степень интенсивности реакции Grade	Частота (n=100)	
		%	95% ДИ 95% CI
Любая ожидаемая реакция Any solicited reaction	Любая Any	54	(43,7;64,0)
	3-я степень Grade 3	10	(4,9;17,6)
Любая местная реакция Any injection site reaction	Любая Any	38	(28,5;48,3)
	3-я степень Grade 3	6	(2,2;12,6)
Болезненность Pain	Любая Any	26	(17,7;35,7)
	3-я степень Grade 3	4	(1,1;9,9)
Покраснение Erythema	Любая Any	25	(16,9;34,7)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Припухлость Swelling	Любая Any	17	(10,2;25,8)
	3-я степень Grade 3	2	(0,2;7,0)
Любая общая реакция Any systemic reaction	Любая Any	49	(38,9;59,2)
	3-я степень Grade 3	5	(1,6;11,3)
Повышение температуры Pyrexia	Любая Any	11	(5,6;18,8)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Рвота Vomiting	Любая Any	4	(1,1;9,9)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Плач Crying	Любая Any	23	(15,2;32,5)
	3-я степень Grade 3	4	(1,1;9,9)
Сонливость Somnolence	Любая Any	27	(18,6;36,8)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Снижение аппетита Decreased appetite	Любая Any	19	(11,8;28,1)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Раздражительность Irritability	Любая Any	38	(28,5;48,3)
	3-я степень Grade 3	5	(1,6;11,3)

Примечание: SafAS = популяция субъектов исследования для анализа безопасности.
Note: SafAS = safety analysis set.

Основные результаты (безопасность и реактогенность)

Развития НЯ немедленного типа (возникших в течение 30 мин. после вакцинации) не наблюдалось. В течение 7 суток после вакцинации примерно у половины участников родителями было отмечено развитие как минимум одной ожидаемой (общей или местной) реакции. У менее чем половины участников исследования отмечалось развитие как минимум одной ожидаемой местной реакции или ожидаемой общей реакции (табл. 1). Наиболее частыми местными реакциями были болезненность, покраснение и у меньшей доли участников отмечалась припухлость в месте инъекции. Наиболее частой общей реакцией была

раздражительность, также регистрировались такие ожидаемые реакции как сонливость, плач, снижение аппетита и повышение температуры. Общая частота ожидаемых реакций 3-й степени интенсивности была в целом низкой, при этом для таких ожидаемых реакций, как покраснение в месте инъекции, повышение температуры, рвота, сонливость, снижения аппетита она вообще отсутствовала. Большинство реакций развивалось в первые 3 дня после вакцинации, их длительность варьировала от 1 до 3 дней.

В целом у 16% участников было зарегистрировано 21 не ожидаемое (предварительно не указанные в дневнике наблюдения за ребенком) НЯ в течение 30 суток после вакцинации (табл. 2),

Таблица 2.

Частота не ожидаемых нежелательных явлений в течение 30 сут после введения АКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб (SafAS)
Table 2. Participants experiencing unsolicited adverse events occurring in the 30 days after administration of DTaP-IPV-HB-PRP~T (SafAS)

Показатели Indicators	Частота (n = 100)	
	% участников % of participants	
	%	(95% ДИ)
Любое не ожидаемое НЯ Any unsolicited AE	16	(9,4;24,7)
Нарушения со стороны ЖКТ Gastrointestinal disorders	5	(1,6;11,3)
Диарея ^a Diarrhea	2	(0,2;7,0)
Прорезывание зубов Teething	3	(0,6;8,5)
Инфекционные и паразитарные заболевания Infections and infestations	5	(1,6;11,3)
Конъюнктивит Conjunctivitis	1	(0,0;5,4)
Назофарингит Nasopharyngitis	2	(0,2;7,0)
Кандидоз полости рта ^a Oral candidiasis	1	(0,0;5,4)
Ринит Rhinitis	1	(0,0;5,4)
Нарушения сна Sleep disturbances	3	(0,6;8,5)
Бессонница Insomnia	1	(0,0;5,4)
Расстройство сна Sleep disorder	2	(0,2;7,0)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	5	(1,6;11,3)
Ринит Rhinitis	2	(0,2;7,0)
Кашель Cough	2	(0,2;7,0)
Выделения из носа Rhinorrhea	1	(0,0;5,4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(0,6;8,5)
Аллергический дерматит Dermatitis allergic	1	(0,0;5,4)
Генерализованная сыпь ^a Rash generalized ^a	1	(0,0;5,4)
Макулярная сыпь Rash macular	1	(0,0;5,4)

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Данные участников исследования, у которых наблюдалось развитие как минимум одного не ожидаемого НЯ.

SafAS = популяция субъектов исследования для анализа безопасности

^a Один эпизод диареи и эпизоды кандидоза полости рта и генерализованной сыпи были сочтены исследователями как связанные с вакцинацией (подробную информацию см. в тексте).

Note. Data are participants experiencing at least one event

SafAS=safety analysis set

^a One episode of diarrhea and episodes of oral candidiasis and rash generalized were considered to be related to vaccination (see text for details).

Original Articles

причем большинство из них развивалось в первые 3 суток после вакцинации и продолжительностью ≤ 7 сут. Только у 4 детей наблюдалось более одного не ожидаемого НЯ. Из не ожидаемых НЯ три типа НЯ были расценены исследователями как связанные с вакцинацией: два эпизода диареи через 1 сутки после вакцинации (оба эпизода были 1-й (слабой) степени интенсивности и разрешились без лечения через 2 сут.); кандидоз полости рта через 1 сутки после вакцинации (2-й (средней) степени интенсивности, разрешившийся через 4 сут. после лечения парацетамолом); генерализованная сыпь, возникшая через 1 сутки после вакцинации (1-й (слабой) степени интенсивности, разрешившаяся через 2 сут. после лечения парацетамолом).

Ни одно не ожидаемое НЯ не имело 3-ю степень интенсивности, ни один из участников досрочно не прекратил участие в исследовании по причине НЯ, ни одного серьезного НЯ зарегистрировано не было.

При оценке иммунного ответа на первичную серию вакцинации было отмечено, что гуморальный ответ ко всем антигенам был выраженным (табл. 3). Через 1 месяц после вакцинации у подавляющего большинства участников отмечались концентрации антител ≥ 10 мМЕ/мл для анти-НВs, $\geq 0,01$ МЕ/мл для антидифтерийных и антистолбнячных антител, титр $\geq 1:8$ для антител к вирусу полиомиелита 1, 2 и 3 типа и $\geq 0,15$ мкг/мл для анти-PRP. Для анти-РТ и анти-ФНА уровни сероконверсии не оценивались, поскольку образцы крови до начала первичного курса иммунизации не отбирались.

Проведенное исследование показало, что вакцина АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб при введении детям в возрасте 6 мес. обладает низкой реактогенностью и хорошим профилем безопасности (отсутствие немедленных НЯ, редкие ожидаемые нежелательные реакции 3-й степени выраженности, небольшое число не ожидаемых НЯ, большинство из которых было сочтено исследователями как не связанные с вакцинацией, отсутствие СНЯ). Кроме того, хорошая иммуногенность была продемонстрирована через 1 месяц после вакцинации для каждого антигена, содержащегося в вакцине АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб.

В широкой программе предрегистрационных клинических исследований и в нескольких исследованиях, проведенных после регистрации, вакцина АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб производства Санофи Пастер последовательно демонстрировала хорошую переносимость с частотой ожидаемых местных и общих реакций (после любой дозы) в диапазоне от 70% до 90% и частотой не ожидаемых НЯ в диапазоне от 25% до 63% после 3-кратного курса первичной вакцинации в 2, 4 и 6 месяцев [17,24,25]. В данном исследовании частота и ожидаемых НЯ, и не ожидаемых НЯ была ниже, чем наблюдавшаяся в предыдущих исследованиях. Однако следует отметить, что в данном исследовании оценивалась

только одна доза вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб в возрасте 6 месяцев жизни.

Несмотря на то, что схема первичного курса вакцинации 5-валентная/5-валентная/6-валентная вакцина ранее не изучалась, сходство антигенов в 6-валентных и 5-валентных вакцинах (единственное отличие – включение антигена вируса гепатита В в 6-валентную вакцину) означает, что полученные результаты аналогичны тем какие можно было бы предположить для первичного курса иммунизации с введением 3-х доз антигенов Д, С, бК, ИПВ и Ниб (частота серопротекции примерно от 95 до 100% [8]). Логично, что полученные в ходе данного исследования результаты по иммуногенности компонента против гепатита В таковы, какие можно предполагать при использовании моновакцины при рождении и, затем, в 1 и 6 месяцы жизни (около 100%) [32]. Важно подчеркнуть тот факт, что в предыдущем исследовании, в котором изучался сходный график вакцинации (иммунизация против гепатита В при рождении, в 1 и 6 мес. жизни, с введением 5-валентной вакцины АбКДС-ИПВ/Ниб в 2, 4 и 6 мес. жизни) в сравнении с альтернативным графиком (введение моновакцины против гепатита В при рождении с дальнейшим применением АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб вакцины в 2, 4 и 6 мес.), как и можно было ожидать, анти-НВs были выше во второй группе (получившей 4 дозы вакцины против гепатита В) в сравнении с первой (получившей 3 дозы вакцины против гепатита В). При этом профиль безопасности и реактогенности при обоих графиках вакцинации был сходными [28].

Взаимозаменяемость 6-валентных и 5-валентных вакцин была оценена в исследовании, проведенном в Испании, в котором первичный 3-дозовый курс иммунизации по схеме «шестивалентная-пятивалентная-шестивалентная вакцина» после введения моновакцины против гепатита В при рождении показал хорошую безопасность и иммуногенность, сопоставимые с таковыми после первичного курса вакцинации с использованием 3-х доз шестивалентной вакцины [29]. Кроме того, в предшествующих исследованиях была подтверждена взаимозаменяемость шестивалентных и пятивалентных вакцин для ревакцинации на втором году жизни [13,17,30].

Для оценки ответа на коклюшные антигены (анти-РТ и анти-ФНА) обычно определяют частоту сероконверсии и уровень иммунного ответа, для этого необходимы образцы крови, взятые до начала и после окончания первичного курса вакцинации. Поскольку участники получали согласно цели исследования только третью дозу первичного курса вакцинации, образцы крови до первой дозы АбКДС-ИПВ/Ниб не забирались. В связи с этим, оценить частоту сероконверсии и уровень иммунного ответа для антигенов РТ и ФНА было невозможно. Тем не менее, СГК после завершения первичного курса для анти-РТ и анти-ФНА были сходны с теми, которые можно было ожидать

Таблица 3.

Результаты оценки иммуногенности через 1 мес. после введения АКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб (популяция участников исследования по протоколу).

Table 3. Summary of immunogenicity results 1 month after administration of DTaP-IPV-HB~PRP-T (PP analysis set)

Антитела Antibody		АКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб DTaP-IPV-HB-PRP~T (N = 97)
Анти-НВs Anti-HBs	≥ 10 мМЕ/мл mIU/mL	100,0% (96,2;100)
	≥ 100 мМЕ/мл mIU/mL	96,9% (91,1;99,4)
	СГК (мМЕ/мл) mIU/mL	1679 (1254; 2248)
Анти-PRP Anti-PRP	≥ 0,15 мкм/мл µg/mL	97,9% (92,5;99,7)
	≥ 1 мкм/мл µg/mL	92,6% (85,3;97,0)
	СГК (мкм/мл) µg/mL	6,25 (4,58;8,53)
Анти-D Anti-D	≥ 0,01 МЕ/мл IU/mL	100,0% (96,1;100)
	≥ 0,1 МЕ/мл IU/mL	68,8% (58,4;78,0)
	≥ 1,0 МЕ/мл IU/mL	20,4% (12,8;30,1)
	СГК (МЕ/мл) IU/mL	0,278 (0,205;0,377)
Анти-T Anti-T	≥ 0,01 МЕ/мл IU/mL	100,0% (95,9;100)
	≥ 0,1 МЕ/мл IU/mL	100% (95,9;100)
	≥ 1,0 МЕ/мл IU/mL	82,0% (72,5;89,4)
	СГК (МЕ/мл) IU/mL	2,08 (1,76;2,46)
Анти-полио 1 Anti-polio 1	≥ 8 (обр. разведение) 1/dil	100,0% (96,1;100)
	СГТ (обр. разведение) 1/dil	1358 (1035;1782)
Анти-полио 2 Anti-polio 2	≥ 8 (обр. разведение) 1/dil	100,0% (96,1;100)
	СГТ (обр. разведение) 1/dil	2597 (2010;3355)
Анти-полио 3 Anti-polio 3	≥ 8 (обр. разведение) 1/dil	100,0% (96,1;100)
	СГТ (обр. разведение) 1/dil	2749 (1904;3969)
Анти-РТ Anti-PT	СГК (ЕД/мл) EU/mL	123 (104;145)
Анти-FHA Anti-FHA	СГК (ЕД/мл) EU/mL	154 (135;177)

Примечание. Данные представляют собой процент (95%ДИ) участников с уровнем антител выше указанного порогового значения или среднегеометрическую концентрацию/титр (СГК [95% ДИ]) или СГТ [95% ДИ]). PP = популяция участников исследования по протоколу; D = дифтерия; T = столбняк; PT = коклюшный токсин; FHA = филаментозный гемагглютинин; HBs = поверхностный антиген вируса гепатита В; PRP = полирибозилрибитол фосфат Hib; СГТ = среднее геометрическое титров; СГК = среднее геометрическое концентрации.

Note. Data are % (95% CI) participants fulfilling the given criteria or geometric mean concentration (GMC [95% CI]) or titer (GMT [95% CI]). PP = per protocol; D = diphtheria; T = tetanus; PT = pertussis toxin; FHA = filamentous hemagglutinin; HBs = hepatitis B surface antigen; PRP = polyribosylribitol phosphate; GMT = geometric mean titer; GMC = geometric mean concentration.

на основании результатов предыдущих исследований [31]. Поскольку можно ожидать, что уровни данных антител против коклюша до начала первичного курса вакцинации сходны с теми, которые наблюдались в других исследованиях, можно предполагать, что показатели частоты сероконверсии и уровень иммунного ответа к этим антигенам будут сравнимы со значениями, полученными в предыдущих исследованиях.

Другие ограничения включают отсутствие в исследовании группы для изучения безопасности и иммуногенности шестивалентной вакцины без предварительной вакцинации против гепатита В. Однако введение вакцины против гепатита В

в течение 24 ч после рождения и в возрасте 1 месяца рекомендовано Национальным календарем профилактических прививок РФ. Согласно результатам имеющихся исследований, после введения трех доз шестивалентной вакцины детям, ранее не получившим вакцинацию против гепатита В, у них можно ожидать выраженного анти-НВs иммунного ответа [15,18,21,27].

Дизайн данного клинического исследования приемлем для достижения его целей. Он подразумевает использование репрезентативной выборки детей 1-го года жизни, проживающих в РФ, достаточный период наблюдения для оценки безопасности и иммуногенности вакцины, наличие

Original Articles

необходимого числа участников исследования, использование практически значимых конечных точек и воспроизводимость результатов. Последние сопоставимы с результатами предыдущих исследований, проводившихся со сходными целями и использованием аналогичных вакцин. Результаты подтверждают возможность использования вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб у детей 1-го года жизни в Российской Федерации. Вакцину вводили в виде третьей дозы первичного курса детям, ранее привитым против гепатита В при рождении и в возрасте 1 месяца и вакцину АбКДС-ИПВ/Ниб в возрасте 3 и 4,5 месяцев в соответствии

с Календарем. Включение антигена вируса гепатита В в шестивалентную вакцину, вводимую в возрасте 6 месяцев, исключает необходимость введения моновакцины против гепатита В в этом возрасте, одновременно обеспечивая введение тех же антигенов (Д, С, бК, ИПВ и Ниб), которые содержатся и в пятивалентной вакцине, что может улучшить соблюдение сроков и охват детей вакцинацией.

Источник финансирования

Исследование было профинансировано компанией Санофи Пастер.

Литература

1. Decker M.D., Edwards K.M., Howe B.J. Combination vaccines. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M., editors. *Vaccines*. 7th ed. PA, USA: Elsevier; 2018. P. 198–227.
2. Bar-On E.S., Goldberg E., Hellmann S., Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB) // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. N 4. CD005530.
3. Robbins J.B., Schneerson R., Keith J.M., et al. Pertussis vaccine: a critique // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009. Vol. 28, N 3. P. 237–41.
4. Edwards K.M., Decker M.D. Pertussis vaccines. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M., editors. *Vaccines*. 7th ed. PA, USA: Elsevier; 2018. P. 711–61.
5. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015 // *Weekly Epidemiological Record*. 2015. Vol. 90, N 35. P. 433–58.
6. WHO. Polio vaccines: WHO position paper – March 2016 // *Weekly Epidemiological Record*. 2016. Vol. 91, N 12. P. 145–68.
7. Maman K., Zollner Y., Greco D., et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015; Vol. 11, N 9. P. 2132–41.
8. Plotkin S.A., Liese J., Madhi S.A., et al. A DTaP-IPV/PRP-T vaccine (Pentaxim): a review of 16 years' clinical experience // *Expert Review of Vaccines*. 2011. Vol. 10, N 7. P. 981–1005.
9. Новикова Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г. и др. Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт Центра семейной вакцинопрофилактики // *Вопросы современной педиатрии* 2015. Т. 14, № 3. С. 392–5.
10. WHO. WHO prequalified vaccines 2018. Доступно по: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/ Ссылка активна на 02.11.2018.
11. Tregnagh M.W., Voelker R., Santos-Lima E., et al. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10–45 years // *Vaccine*. 2010. Vol. 28, N 20. P. 3595–601.
12. Vesikari T., Silfverdal S.A., Jordanov E., et al. A randomized, controlled study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3, 5 and 11–12 month schedule // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017. Vol. 36, N 1. P. 87–93.
13. Aquino A.G., Brito M.G., Doniz C.E., et al. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children // *Vaccine*. 2012. Vol. 30, N 45. P. 6492–500.
14. Kosalaraksa P., Thisyakorn U., Benjapornpitak S., et al. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B/PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants // *International Journal of Infectious Diseases*. 2011. Vol. 15, N 4. P. e249–56.
15. Lanata C., Zambrano B., Ecker L., et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at 2–4–6 months of age in Peru // *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2012. N 3. P. 128.
16. Macias M., Lanata C.F., Zambrano B., et al. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012. Vol. 31, N 8. P. e126–32.
17. López P., Mohs A., Vásquez A., et al. A randomized, controlled study of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccinations of healthy infants and toddlers in Latin America // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017. Vol. 36, N 11. P. e272–e82.
18. Ceyhan M., Yildirim I., Tezer H., et al. A fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017. N 47. P. 1247–56.
19. Feroldi E., Prymula R., Kieninger D., et al. Immunogenicity/safety of a hexavalent DTaP-IPV-HB-Hib vaccine versus *Infranix*™ Hexa concomitantly administered with *Prevenar13*™ and *RotaTeq*™ at 2, 3, 4 months of age in European infants. 34th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK, 10–14 May 2016 (Poster).
20. Chhatwal J., Lalwani S., Vidor E. Immunogenicity and safety of a liquid hexavalent vaccine in Indian infants // *Indian Pediatrics*. 2017. N 54. P. 15–20.
21. Madhi S.A., Mitha I., Cutland C., et al. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011. Vol. 30, N 4. P. e68–74.
22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями от 16.06.2016 и 13.04.2017). Доступно по: <http://base.garant.ru/70647158> Ссылка активна на 15.06.2018.
23. Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods // *Statistics in Medicine*. 1998. Vol. 17, N 8. P. 857–72.
24. Lyseng-Williamson K., McCormack P.L. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexony/Haxacima): a guide to its use in the primary and booster vaccination of infants and toddlers in Europe // *Drugs & Therapy Perspectives*. 2013. Vol. 29, N 11. P. 329–35.
25. McCormack P.L. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim): a review of its use in primary and booster vaccination // *Paediatric Drugs*. 2013. Vol. 15, N 1. P. 59–70.
26. Santos-Lima E., B'Chir S., Lane A. Combined immunogenicity data for a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (Hexaxim) following primary series administration at 2, 4, 6 months of age in Latin America // *Vaccine*. 2013. Vol. 31, N 9. P. 1255–8.
27. Tregnagh M.W., Zambrano B., Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011. Vol. 30, N 6. P. e88–96.
28. Kim Y.K., Vidor E., Kim H.M., et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N 32. P. 4022–8.
29. Martinon-Torres F., Diez-Domingo J., Feroldi E., et al. Immunogenicity/safety of a DTaP-backed hexavalent/pentavalent/hexavalent sequential schedule at 2, 4, 6 months of age in European infants. 34th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK, 10–14 May 2016 (Poster).
30. Tregnagh M., Zambrano B., Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV/PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV/PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012. Vol. 31, N 1. P. e24–30.
31. Vidor E., Plotkin S.A. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations // *Human Vaccines*. 2008. Vol. 4, N 5. P. 328–40.
32. Thisyakorn U., Montellano M., Lane A. Routine newborn hepatitis B immunization: a review of schedules // *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2011. Vol. 19, N 5. P. 326–31.

References

1. Decker MD, Edwards KM, Howe BJ. Combination vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Vaccines*. 7th ed. PA, USA: Elsevier; 2018. P. 198–227.
2. Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(4):CD005530.

3. Robbins JB, Schneerson R, Keith JM, et al. Pertussis vaccine: a critique. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(3):237–41.
4. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Vaccines*. 7th ed. PA, USA: Elsevier; 2018. P. 711–61.
5. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. *Weekly Epidemiological Record*. 2015;90(35):433–58.
6. WHO. Polio vaccines: WHO position paper – March 2016. *Weekly Epidemiological Record*. 2016;91(12):145–68.
7. Maman K, Zollner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(9):2132–41.
8. Plotkin SA, Liese J, Madhi SA, et al. A DTaP-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim): a review of 16 years' clinical experience. *Expert Review of Vaccines*. 2011;10(7):981–1005.
9. Novikova D, Namazova-Baranova L, Gayvoronskaya A, et al. Safety analysis for pentavaccine used in premature infants. *Current Pediatrics*. 2015;14(3):392–5. (In Russ.)
10. WHO. WHO prequalified vaccines 2018. Available at: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/ Accessed: 02 Nov 2018.
11. Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, et al. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10–45 years. *Vaccine*. 2010;28(20):3595–601.
12. Vesikari T, Silfverdal SA, Jordanov E, et al. A randomized, controlled study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3, 5 and 11–12 month schedule. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(1):87–93.
13. Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, et al. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine*. 2012;30(45):6492–500.
14. Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, et al. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B/PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(4):e249–56.
15. Lanata C, Zambrano B, Ecker L, et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at 2–4–6 months of age in Peru. *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2012;3:128.
16. Macias M, Lanata CF, Zambrano B, et al. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(8):e126–32.
17. López P, Mohs A, Vásquez A, et al. A randomized, controlled study of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccinations of healthy infants and toddlers in Latin America. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(11):e272–e82.
18. Ceyhan M, Yildirim I, Tezer H, et al. A fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017;47:1247–56.
19. Feroldi E, Prymula R, Kieninger D, et al. Immunogenicity/safety of a hexavalent DTaP-IPV-HB-Hib vaccine versus Infanrix®Hexa concomitantly administered with Prevenar13® and RotaTeq® at 2, 3, 4 months of age in European infants. 34th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK, 10–14 May 2016 (Poster).
20. Chhatwal J, Lalwani S, Vidor E. Immunogenicity and safety of a liquid hexavalent vaccine in Indian infants. *Indian Pediatrics*. 2017;54:15–20.
21. Madhi SA, Mitha I, Cutland C, et al. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(4):e68–74.
22. Order of Ministry of Health of Russian Federation No. 125n dated 21.03.2014. On approval of national calendar of prophylactic vaccines and calendar of prophylactic vaccines for epidemic indications. Available at: <http://base.garant.ru/70647158> Accessed 15 June 2018. (In Russ.)
23. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statistics in Medicine*. 1998;17(8):857–72.
24. Lyseng-Williamson K, McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexyon®/Hexacima®): a guide to its use in the primary and booster vaccination of infants and toddlers in Europe. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2013;29(11):329–35.
25. McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim®): a review of its use in primary and booster vaccination. *Paediatric Drugs*. 2013;15(1):59–70.
26. Santos-Lima E, B'Chir S, Lane A. Combined immunogenicity data for a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (Hexaxim) following primary series administration at 2, 4, 6 months of age in Latin America. *Vaccine*. 2013;31(9):1255–8.
27. Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(6):e88–96.
28. Kim YK, Vidor E, Kim HM, et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea. *Vaccine*. 2017;35(32):4022–8.
29. Martinon-Torres F, Diez-Domingo J, Feroldi E, et al. Immunogenicity/safety of a DTaP-backed hexavalent/pentavalent/hexavalent sequential schedule at 2, 4, 6 months of age in European infants. 34th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK, 10–14 May 2016 (Poster).
30. Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(1):e24–30.
31. Vidor E, Plotkin SA. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations. *Human Vaccines*. 2008;4(5):328–40.
32. Thisyakorn U, Montellano M, Lane A. Routine newborn hepatitis B immunization: a review of schedules. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2011;19(5):326–31.

Об авторах

- **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** – академик РАН, д.м.н., профессор (педиатрия), профессор (аллергология и иммунология), зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный научный сотрудник Центральной клинической больницы РАН. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. +7985 200-46-00, Leyla.s.namazova@gmail.com. ORCID 0000-0002-7902-6427.
- **Сусанна Михайловна Харит** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова д. 9. +7-812-234-68-55, Kharit-s@mail.ru. ORCID 0000-0002-2371-2460.
- **Ольга Алексеевна Перминова** – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, городская детская клиническая поликлиника № 5. Россия, 614066, г. Пермь, ул. Советской Армии, 10. +7 912-88-205-49, perminova20062006@yandex.ru, ORCID 0000-0002-6194-1408.
- **Виктор Васильевич Романенко** – д.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета. г. Екатеринбург, 620075, ул. Малышева 71а-23. +7 912-241-13-79, Romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Ирина Владимировна Осипова** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, 656038, пр. Ленина, д. 40. +7 385 220 12 79, i.v.osipova@gmail.com. ORCID 0000-0001-9998-5409.
- **Асмик Георгиевна Асатрян** – главный врач и врач-инфекционист ООО «Стоматедсервис», г. Гатчина, 188300, пр. 25 Октября, д. 16. +7 813-719-22-67, office@smeds.ru. ORCID 0000-0001-9263-5748.
- **Александр Валерьевич Гольдштейн** – ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция, Санofi Пастер, г. Москва, 125009, ул. Тверская, д. 22. +7495-721-14-00, alexander.goldstein@sanofi.com.
- **Сихам Бчир** – биостатистик, Санofi Пастер, Марси Л'Этуаль, 69280, 1541 avenue Марселя Мерье, Франция. 33 4 37 37 5861, siham.bchir@sanofi.com.
- **Ольга Игоревна Лябис** – глобальный медицинский эксперт, Санofi Пастер, Лион, 69007, 14 Espace Henry Vale, Франция. 33 4 37 37 7464, olga.lyabis@sanofi.com.

Поступила: 2.11.2018. Принята к печати: 16.05.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Leyla S. Namazova-Baranova** – academican of Russian Academy of Science, Dr. Sci. (Med.), professor (pediatrics), professor (allergy and immunology), head of department of faculty pediatrics, Pirog ov Russian National Research Medical University, +7985 200 46 00, Leyla.s.namazova@gmail.com. ORCID 0000-0002-7902-6427.
- **Susanna M.Kharit** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of department of infectious diseases prevention, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases. Russia, 197022, St. Petersburg, 9 prof. Popova str., +7-812-234-68-55, Kharit-s@mail.ru. ORCID 0000-0002-2371-2460.
- **Olga A. Perminova** – Cand. Sci. (Med.), deputy head for medical issues, City Children's Clinical Outpatient Clinic No. 5. Russia, 614066, Perm, 10 Sovetskoy Armii str., +7 912-88-205-49, perminova20062006@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6194-1408.
- **Viktor V. Romanenko** – Dr. Sci. (Med.), assistant professor, department of epidemiology, social hygiene and organization of sanitary-epidemiologic service, Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620075, 71a-23 Malysheva str. +7 912-241-13-79, Romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Irina V. Osipova** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of department of faculty therapeutics and occupational diseases, Altay State Medical University, Barnaul, 656038, 40 pr-t Lenina. +7 385 220 12 79, i.v.osipova@gmail.com. ORCID 0000-0001-9998-5409.
- **Asmik G. Asatryan** – chief physician and ID specialist, Stomamedservis Ltd., Gatchina, 188300, 16 pr-t 25 Oktyabra. +7 813-719-22-67, office@smeds.ru. ORCID 0000-0001-9263-5748.
- **Alexander Valeryevich Goldstein** – leading medical expert of Eurasia/Turkey MCO, Sanofi Pasteur, Moscow, 125009, 22 Tverskaya str.+7495-721-14-00, alexander.goldstein@sanofi.com. **Siham Bchir** – biostatistician, Sanofi Pasteur, Marcy L'Etoile, 69280, 1541 avenue Marcel Merieux, France. 33 4 37 37 5861, siham.bchir@sanofi.com.
- **Olga Igorevna Lyabis** – global medical expert, Sanofi Pasteur, Lyon, 69007, 14 Espace Henry Vale, France. 33 4 37 37 7464, olga.lyabis@sanofi.com.

Received: 2.11.2018. Accepted: 16.05.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эпидемиологическая ситуация по туляремии в Дальневосточном Федеральном округе (2000–2017 гг.)

Т. Н. Демидова*¹, В. П. Попов², Т. В. Михайлова¹, А. С. Семихин¹,
Я. С. Подобедова¹

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

² ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Туляремия – природно-очаговая зоонозная инфекция, занимает существенное место в структуре инфекционной патологии человека. Заболеваемость связана с природными очагами, где имеются благоприятные условия для существования возбудителя инфекции, его циркуляции среди грызунов и других млекопитающих. Возбудитель туляремии обладает полигостальностью, поливекторностью, множественностью механизмов передачи, длительностью сохранения возбудителя во внешней среде (особенно при низких температурах), гидрофильностью, а также способностью переживать неблагоприятные условия в покоящейся (некультивируемой) форме. Туляремия – особо опасная инфекция, входит во вторую группу патогенности. **Цель работы** – выявление основных закономерностей функционирования и эпидемического проявления природных очагов туляремии на территории Дальневосточного федерального округа (ДВФО) на основе многолетнего мониторинга и использованием различных методов исследования. **Результаты.** Анализ эпизоотического состояния и эпидемического проявления природных очагов туляремии на территории ДВФО за 2000–2017 гг. свидетельствует о том, что в природных очагах этой инфекции сохраняются основные закономерности эпидемического процесса. Выявлена динамика эпизоотической активности природных очагов туляремии, подтвержденная выделением культур возбудителя и положительными серологическими находками антител и антигена, ДНК *Francisella tularensis* в биологических объектах. Впервые проведена ретроспективная диагностика на туляремию 249 сывороток крови людей, проживающих в районах Камчатской области и Чукотского автономного округа, позволившая выявить среди местного населения лиц переболевших туляремией в разное время, что свидетельствует о наличии природных очагов этой инфекции. Установлена вероятность одновременного или последовательного заражения людей двумя, а возможно, более природно-очаговыми инфекциями в сочетанных очагах. **Вывод.** Анализ эпидемического проявления природных очагов туляремии на территории ДВФО в последние годы показал, что иммунизацию населения, проживающего в энзоотичных по этой инфекции районах, проводится не в полном объеме, а в некоторых субъектах она полностью отсутствует. Сокращение уровня заболеваемости людей туляремией в результате вакцинации еще не означает оздоровления самих природных очагов, потенциальная опасность которых продолжает сохраняться. **Ключевые слова:** природные очаги, туляремия, *F. tularensis*, эпидемиология, эпизоотология, микст-инфекция, вакцинопрофилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Демидова Т. Н., Попов В. П., Михайлова Т. В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туляремии в Дальневосточном Федеральном округе (2000–2017 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 40–53. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-40-53>.

Epidemiological Situation on Tularemia in the far Eastern Federal District (2000–2017)

TN Demidova**¹, VP Popov², TV Mikhailova¹, AS Cemichin¹, YS Podobedova

¹ Federal State Budget Institution N. F. Gamaleya Federal Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Federal State Institution of Public Health «Plague control center» of Rosпотребнадзор, Moscow

* Для переписки: Демидова Татьяна Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18, Лаборатория туляремии. 8(499)193-73-51, tanide2012@yandex.ru. ©Демидова Т. Н. и др.

** For correspondence: Demidova Tatyana N., Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory of tularemia of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology. NF Gamaleya, st. Gamaleya, 18., Moscow, Russia, 123098. +7 (499)193-73-51, tanide2012@yandex.ru. ©Demidova TN et al.

Abstract

Relevance Tularemia – natural focal zoonotic infection occupies an important place in the structure of human infectious pathology. The incidence is associated with natural foci, where there are favorable conditions for the existence of the pathogen, its circulation among rodents and other mammals. Natural foci of tularemia are widespread and are characterized by high environmental plasticity of the pathogen, which has polyhostality, polyvector, a plurality of transmission mechanisms, the duration of preservation of the pathogen in the external environment, especially at low temperatures, as well as the hydrophilicity of the pathogen and the ability to experience adverse conditions in a resting (uncultivated) form. Tularemia is a particularly dangerous infection, is included in the second group of pathogenicity. **Aims.** The purpose of this work is to identify the main patterns of functioning and epidemic manifestations of natural foci of tularemia in the far Eastern Federal district (far Eastern Federal district) on the basis of long-term monitoring and using various research methods. **Results.** The analysis of the epizootic state and epidemic manifestation of natural foci of tularemia in the territory of the far Eastern Federal district for 2000-2017 shows that the main regularities of the epidemic process remain in the natural foci of this infection. Given the nature of the epidemic manifestations of tularemia, due to different ways of infection, seasonality, vaccination, etc., it is necessary to improve the system of epidemiological surveillance of the state of natural foci of infection and develop a differentiated approach to the prevention of tularemia. The analysis revealed the dynamics of epizootic activity of natural foci of tularemia, confirmed by the release of cultures of the pathogen and positive serological findings of antibodies and antigen, and in recent years, DNA *Francisella tularensis* in biological objects. For the first time, a retrospective diagnosis of 249 serum tularemia of people living in the regions of the Kamchatka region and the Koryak Autonomous district was made, which made it possible to identify among the local population those who had been ill with tularemia at different times, which indicates the presence of natural foci of this infection. In the Khabarovsk territory and the Amur region, mixed infection of patients with two natural focal infections was revealed: tularemia – hemorrhagic fever with renal syndrome, tularemia – tick rickettsiosis. Thus, there is a possibility of simultaneous or consecutive infection of people with two, and possibly more natural focal infections in combined foci. Eleven years of observation of natural foci of tundra tularemia not subjected to anthropogenic and man-made impact on the island of Wrangel allowed to establish their epizootic activity, which is an epidemic danger for contingents traveling to temporary work in the areas of the island. **Conclusions** Analysis of the epidemic manifestations of natural foci of tularemia on the territory of the far Eastern Federal district in recent years has shown that immunization of the population living in enzootic areas for this infection is not carried out in full, and in some subjects is completely absent. Reducing the incidence of tularemia as a result of vaccination does not mean the recovery of natural foci, the potential danger of which continues to persist.

Key words: natural foci, tularemia, *F. tularensis*, epidemiology, epizootology, mixed infection, vaccine prevention

No conflict of interest to declare.

For citation: Demidova TN, Popov VP, Mikhailova TV et al. Epidemiological situation on tularemia in the far Eastern Federal district (2000–2017). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 40–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-40-53>.

Введение

Туляремия – природно-очаговая зоонозная инфекция, значимость которой определяется широким распространением, как на территории Российской Федерации, так и за рубежом. Заболеваемость туляремией у человека и более чем у 100 видов животных зафиксирована во многих странах Европы, Азии и Америки. Долгое время считали, что туляремийная инфекция распространена только в Северном полушарии. Однако вначале 2000 г. возбудитель туляремии впервые был обнаружен и в Южном полушарии – в Австралии. Ученые подтвердили присутствие возбудителя инфекции в образцах, взятых от кольцевостых опоссумов (*Hemibelideus lemuroides*), которые погибли во время эпизоотий в 2003 г. А в 2011 г. – на острове Тасмания, расположенном к югу от материка Австралии, были зарегистрированы два случая туляремии у людей, контактировавших с этими животными. В настоящее время заболеваемость туляремией регистрируется в виде спорадических случаев, групповых и эпидемических вспышек. Нередко вспышки охватывают несколько сотен человек. Считается, что ежегодно в мире туляремией заболевает около 500 тыс. человек [3].

Одна из особенностей природных очагов туляремии – их способность сохранять эпизоотический и эпидемический потенциал [4,5]. Возбудитель туляремии характеризуется высокой экологической пластичностью, множественностью факторов и путей передачи, способностью длительно сохраняться во внешней среде (особенно при низких температурах). По своим биологическим свойствам он отнесен к высшей категории А наиболее опасных патогенных микроорганизмов. Заболеваемость туляремией отличается клиническим полиморфизмом, что усложняет диагностику. Известно, что в природе, как правило, не существует очагов какой-либо одной нозологической формы, и в эпидемиологии любой инфекции нельзя не учитывать сочетанность природно-очаговых болезней, которая обуславливает реальную возможность заражения людей двумя или более природно-очаговыми инфекциями. В настоящее время микст-инфицированность людей двумя и более возбудителями становится одной из важных проблем в области инфекционной патологии человека.

В работе проанализировано современное состояние природных очагов туляремии в Дальневосточном

Original Articles

федеральном округе (ДФО) и определена степень их эпидемической опасности для разработки тактики совершенствования эпидемиологического надзора за этой инфекцией.

Материалы и методы

В работе использованы: сведения о заболеваемости туляремией, вакцинации и ревакцинации населения против этой инфекции в 2000–2017 гг.; архивные данные об эпизоотической активности и эпидемических проявлениях природных очагов туляремии в 1963–1987 и 1995–1998 гг.; отчеты эпизоотологического обследования территорий в 2010, 2011, 2014–2016 гг. и 1-ю половину 2017 г.; прогнозы изменения численности грызунов, насекомых и эпизоотологического состояния по туляремии, ГЛПС, лептоспирозу и бешенству на 2010–2016 гг.; карты эпизоотолого-эпидемиологического обследования (форма № 391/У) за 2007, 2015 и 2016 гг. Использованы результаты исследований биологического материала с о. Врангеля за 2002–2011 гг.: 2617 образцов погадок хищных птиц (ПХП) и помета хищных млекопитающих (ПХМ); 9 образцов крови мелких млекопитающих (ММ) на фильтровальной бумаге; трубчатые кости леммингов (выбранные из 20 образцов погадок). Численность леммингов определяли визуально по пятибалльной системе по количеству: подснежных гнезд, лемминговых нор со свежими выбросами, трупов леммингов на гнездах сов. Также учитывался показатель размножения хищников [6].

Проанализированы результаты исследования сывороток крови людей (249 проб) из районов Корякского автономного округа и Камчатской области 2001 г.

Исследование биологического материала проводили серологическими, иммунологическими и молекулярно-генетическими методами: реакция агглютинации (РА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакция нейтрализации антител РНАт), иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждения

Природные очаги туляремии на территории Дальневосточного района (ДВР) начали исследовать в начале 60-х годов прошлого столетия, когда впервые в 1963 г. в Хабаровском крае, а затем в 1965 г. в Приамурье были выявлены первые случаи заболевания людей туляремией. Позднее выделили культуры возбудителя туляремии от иксодовых и гамазовых клещей и восточных полевых. Природные очаги этой инфекции в основном приурочены к долинам рек. Наибольшее число очаговых территорий отмечено в Приамурье по берегам рек: Большая Уссурка, Бикин, Супутинка и Раздольная, а также в Хабаровском крае. Циркуляцию туляремийного микроба обнаружили в популяциях красно-серой полевки, лесной и полевой мышей,

а также бурундуков [7]. Анализ эпизоотического и эпидемического проявления природных очагов туляремии в 1995–1998 гг. показал, что на территории 41 административного района ДВР имели место природные очаги туляремии пойменно-болотного, луго-полевого, лесного, тундрового, предгорно-ручьевого типов. В те годы в 35 районах регистрировалась спорадическая и вспышечная заболеваемость.

В 2000 г. Дальневосточный район был преобразован в ДВФО. В настоящее время в его состав входит 9 субъектов: Амурская область, Еврейская автономная область, Камчатский край, Магаданская область, Приморский край, Республика Саха (Якутия), Сахалинская область, Хабаровский край и Чукотский автономный округ. На территории каждого субъекта имеются природные очаги туляремии. В последнее время в РФ увеличилось число случаев туляремии, в том числе в районах ДВФО, где инфекция десятилетиями не регистрировалась.

В структуре заболеваемости наблюдается резкая урбанизация туляремийной инфекции: доля городского населения составляет уже более 80% от числа зарегистрированных больных, а процент заболевших детей (до 17 лет) увеличился до 30%.

В 2000–2017 гг. в РФ зарегистрировано более 3000 больных, изолировано свыше 1000 культур возбудителя туляремии из объектов внешней среды. За тот период в ДФО зарегистрировано 29 больных, из них 11 больных – в 2015 году (10 – в Хабаровском и один – в Приморском краях). Выделено около 200 культур возбудителя туляремии от ММ, клещей, воды, ила и гнезд грызунов, а также от гидробионтов и больных людей (вытяжка из бубона и смывы с первичного аффекта) и у ММ выделена ДНК *Francisella tularensis*. Изоляты, полученные от иксодовых клещей, свидетельствуют об участии клещей в сохранении возбудителя туляремии в межэпизоотический период [4].

Результаты исследований показали, что природные очаги туляремии активно функционируют на территории всех 9-ти субъектов ДВФО.

Республика Саха (Якутия) – зона средней тайги, ближе к северу зоны тундры и лесотундры; 40% территории находится за Северным полярным кругом, 75% территории занимают горы и плоскогорья и 25% – низменности. В состав Республики в настоящее время входят 34 муниципальных района, в том числе 4 – национальных. Плотность населения – 0,31 чел./км², городское население составляет 65,49%.

Территория Якутии подразделяется на пять медико-географических зон: Заполярная; Приполярная; Вилюйская; Центральная и Южная. На территории каждой зоны имеют место очаги туляремии, где был изолирован возбудитель *F. tularensis* от ММ, из воды, подснежных гнезд, ила. Несмотря на то, что первая достоверная официальная регистрация больных туляремией была обнаружена

в 1944 г., эпизоотологическое исследование природных очагов туляремии на территории Якутии стали проводить в начале 60-х годов прошлого столетия после эпидемической вспышки (более 800 случаев) в 1959–1960 гг. [8,9]. В 1944–1995 гг. было зарегистрировано 2526 больных, преобладала язвенно-бубонная форма туляремии, что свидетельствует о трансмиссивном механизме

заражения. В 1960–1962 гг. провели обследование на туляремию в центральных районах Якутии: Орджаникидзеvском, Мегино-Кангаласском, Намском и Якутском, а также на участке поймы р. Лены от п. Покровск до п. Кангалассы (территория свыше 100 км²), где была выявлена основная масса больных. На коренном берегу и острове Большой Табагинск около г. Якутска (в основном с мая

Таблица 1.

Вакцинация и ревакцинация населения против туляремии в Дальневосточном Федеральном Округе 2000–2015 гг.
Table 1. Vaccination and revaccination of the population against tularemia in the Far Eastern Federal District 2000–2015

Годы Years	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
ДВФО Far Eastern Federal District V	12740	15100	11958	10930	9753	8104	8078	6516	11051	7543	6423	7210	7628	4419	9118	5161
RV	23539	27545	29904	24024	21954	16815	21113	13774	16111	15301	12456	12778	12804	7759	11503	5963
Республика Саха (Якутия) The Republic of Sakha (Yakutia) V	11857	13215	10928	10368	9647	7915	8055	6467	10209	7050	6341	6449	6778	4105	9051	4533
RV	23402	27515	29784	23868	21824	16768	21044	13602	16089	15170	12453	12778	12804	7719	11492	5983
Камчатская область Kamchatka region V	84	216	19	141	12	120	3	36	27	41	0	0	0	0	0	0
RV	13	0	6	7	67	13	6	60	0	108	0	0	0	0	0	0
Приморский край Primorsky Krai V	0	0	0	0	0	0	2	0	50	20	72	0	0	0	22	0
RV							18		0	0	0	0	0	0	11	
Хабаровский край Khabarovsk region V	172	0	0	0	0	0	0	0	70	0	0	297	0	69	45	80
RV	0								0			0	0	40	0	0
Амурская область Amur region V	0	0	0	0	0	0	0	0	695	284	0	464	845	345	0	548
VR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Магаданская область Magadan Region V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сахалинская область Sakhalin region V	627	1579	1011	421	94	69	18	13	0	148	10	0	5	0	0	0
RV	124	30	114	149	63	34	45	112	22	23	3	0	0	0	0	0

Примечание: V – вакцинация, RV – ревакцинация.

Note: V – vaccination, RV – revaccination.

Original Articles

по сентябрь) были проведены стационарные наблюдения. Периодически обследовали территории и других 15-и островов. Установили, что на островных территориях степень зараженности грызунов была значительно выше общей зараженности зверьков в исследуемых районах. За три года выделили 117 культур туляремийного микроба: 66 – от водяных полевков (*Arvicola amphibious*), 27 – от комаров *Aedes cinereus* и *A. flavescens*, 14 – от мошек вида *Titanopteryx maculate*, две – из гамазовых клещей *Laelaps muris*, четыре – из крысиных вшей и по одной культуре от полевки-экономки (*Microtus oeconomus*), длиннохвостого суслика (*Spermophilus undulates*), вшей суслика и озерной воды. Установили 11 видов носителей и переносчиков возбудителя туляремии [9]

Таким образом, наблюдения за природными очагами туляремии показали, что наибольшую эпидемическую опасность представляют островные территории.

Анализ эпизоотической активности и эпидемического проявления природных очагов туляремии в 1956–2001 гг., проведенный с использованием картографических методов, позволил определить территории с разным уровнем заболеваемости: высоким (251–814 случаев) – три района; средним (30–62 случаев) – 6 районов и низким (1–7 случаев) – 8 районов, а также выделить 8 районов, где наиболее часто изолировали культуры возбудителя туляремии от ММ. Основной контингент больных составили охотники и рыболовы. Самая северная точка, где выявили больного туляремией – г. Жиганск [10]. Последний случай туляремией в Республике Саха был зарегистрирован в 2001 г. в лесопарковой зоне окрестностей г. Якутска. Заражение произошло от ондатры (*Ondatra zibethicus*). В биотопах, где проводили эпизоотологический мониторинг, отмечено широкое распространение ондатры, являющейся основным носителем возбудителя туляремии в пойменно-болотных очагах Республики Саха.

В настоящее время в Якутии известны активные очаги туляремии луго-полевого, пойменно-болотного, лесного, тундрового типов, расположенных в основном в Центральной, Вилюйской и Южной зонах. В 2000–2016 гг. циркуляция возбудителя инфекции была отмечена в популяциях красных (*Myodes rutilus*) и красно-серых (*Myodes rufocanus*) полевков, полевых мышей (*Apodemus agraius*), полевков экономок, водяных полевков, обыкновенных бурозубок (*Sorex araneus*), землеройковых (*Soricidae*), зайцев (*Lepus*) и ондатр. В эпизоотии вовлекались и другие виды ММ, в том числе синантропные – серые крысы (*Rattus norvegicus*), от которых были изолированы культуры *F. tularensis*. Положительные результаты серологических исследований ПХП и ПХМ последних лет подтверждают эпизоотии в популяциях ММ. Наиболее активные природные очаги этой инфекции установлены в Алданском и Олекминском районах.

Относительное эпидемическое спокойствие по туляремии в Республике Саха (Якутия) это – результат регулярно проводимой иммунизации населения против этой инфекции (табл. 1).

Амурская область расположена на юго-востоке РФ, в умеренном географическом поясе. Большая ее часть находится в бассейне Верхнего и Среднего Амура. В состав области входят 20 муниципальных районов и 9 городских округов муниципального образования. Плотность населения – 2,22 чел./км²; городское население составляет 67,29%. Отличительные особенности территории области – это контрастность: горный рельеф, суровый и холодный климат, мерзлотно-таежные почвы на севере; равнинный рельеф, более мягкий климат (холодная зима и теплое, даже жаркое лето). По распределению сельскохозяйственных земель Дальнего Востока Амурская область занимает ведущее место: сельскохозяйственные угодья занимают 38% (59% – пашней) Дальневосточного экономического региона. По территории области проходят: транссибирская железнодорожная магистраль (ТРАНССИБ); Байкало-Амурская магистраль (БАМ) (центральный участок с выходом в южную Якутию), автомагистраль федерального значения (Москва–Владивосток) и водный путь Зейя–Амур с выходом в Татарский пролив. Именно со строительством БАМ, Зейской и Буреинской ГЭС, а также промышленных предприятий проблема природно-очаговых инфекций приобрела большое значение, так как возникает опасность их эпидемического проявления.

Особенности географического расположения, разнообразие фауны и климатических условий Амурской области обусловили функционирование стойких природных очагов ряда инфекций. В очагах наблюдается циркуляция возбудителей туляремии и других инфекций [11,12]. В результате исследований, проведенных работниками санитарно-эпидемиологических служб было установлено, что природные очаги туляремии распространены главным образом на территории 11 районов: Архаринского, Благовещенского, Бурейского, Магдачинского, Мазановского, Михайловского, Ромненского, Свободненского, Селенджинского, Тамбовского и Шимановского. Циркуляция возбудителей инфекций происходит в популяциях дальневосточных полевков (*Microtus fortis*), полевых мышей, серых крыс и крысовидных хомячков (*Tscherskia triton*), а также домовых мышей (*Mus musculus*). В эпизоотии вовлекаются азиатские лесные мыши (*Apodemus peninsulae*), красно-серые полевки, черные крысы (*Rattus rattus*), даурские хомячки (*Cricetulus barabensis*), ондатры, красно-серые полевки (*Myodes rutilus*) и мыши-малютки (*Micromys minutus*) [13]. Циркуляция возбудителя туляремии среди ММ и их активная миграция создают условия для манифестации любого из природных очагов по всей территории Амурской области, которая считается

эндемичной по туляремии, несмотря на редко регистрируемую заболеваемость. Последний случай туляремии был выявлен в 2007 г. в Селемджинском районе в окрестностях п. Февральск [14]. Предположительно заражение произошло в результате укуса дикого животного. Больной – профессиональный охотник 42 лет, не был привит против туляремии, почувствовал недомогание 19 октября 2007 г. При обращении к врачу 31 октября был установлен первичный диагноз – ГЛПС. Диагноз «туляремия бубонной формы средней тяжести» был поставлен и подтвержден лабораторными исследованиями только 21 ноября 2007 г. (титры в РПГА 1:640). Выявленный случай микст-инфекции свидетельствует о возможности заражения несколькими природочаговыми инфекциями и подтверждает наличие сочетанных очагов возбудителей различной этиологии.

У населения, проживающего в энзоотичных по туляремии районах, была проведена проверка состояния противотуляремийного иммунитета. В результате выявили латентные, а также ранее перенесенные формы заболевания, своевременно не диагностированные. Основную часть этой группы населения составили профессионально угрожаемые контингенты (охотники, рыболовы, заготовители пушнины). Иммунизацию населения в Амурской области, проживающего на энзоотичных по туляремии территориях, с 2000 по 2007 г. не проводилась, а в 2008–2015 гг. был вакцинирован.

Еврейская автономная область по природным и климатическим условиям относится к одному из благоприятных уголков Дальнего Востока России. Территория представлена двумя типами рельефа – горным и равнинным, покрыта густыми кедрово-широколиственными, елово-пихтовыми и дубовыми лесами. Климат умеренный, муссонный. Зима малоснежная и холодная, лето теплое и влажное. Область относится к малонаселенным субъектам РФ, подразделяется на город областного значения и 5 муниципальных районов. Плотность населения 4,53 чел./км², городское население составляет 68,64%. На территории автономной области известны природные очаги туляремии лесного, луго-полевого и пойменно-болотного типов. Впервые случаи туляремии выявлены в 1960 г. в п. Кульдур Облученского района, в том же году была выделена культура возбудителя туляремии от клещей *Ixodes persulcatus*, отловленных на территории хребтов Малый Хинган и Хехцир. В Ленинском районе в бассейне р. Биракан в 1976 г. возбудитель туляремийного микроба изолировали от полевой мыши. Единичные находки туляремийного антигена в объектах внешней среды были обнаружены в Биробиджанском и Ленинском районах. В 2013 г. на территории Еврейской автономной области произошло крупномасштабное наводнение. Затопило более сотни населенных пунктов. Пострадали сельскохозяйственные угодья, дачные

поселки, низинные территории. Затопление поймы оказало влияние на популяции ММ. Известно, что во время паводка грызуны способны мигрировать из затопленных мест и вселяться в подсобные и жилые постройки человека. Увеличение их численности повышает частоту контактов между особями, что обеспечивает активную передачу инфекции. Такая ситуация способствует активизации эпизоотологического процесса в популяциях ММ [15]. По эпизоотолого-эпидемиологическим показаниям в Биробиджанском, Ленинском, Облученском и Сидовическом районах было проведено расширенное обследование. В луго-полевых, пойменно-болотных и лесных биотопах произвели учет численности и отлов грызунов, исследовали пробы воды, ила, ПХП и ПХМ, гнезда грызунов, комаров на наличие возбудителя туляремии. Серопозитивные находки были в пробах от красных полевков, полевых и восточноазиатских мышей, ДНК *F. tularensis* обнаружена в биологических пробах от дальневосточной полевки и полевой мыши (ПЦР-положительные пробы составили 0,4%). Антитела к туляремийному микробу были выявлены у 9 особей ММ, что составило 4,8% от числа обследованных, в двух пробах гнезд грызунов выявили туляремийный антиген (титры 1:160 и 1:640). Результаты обследований свидетельствуют об активном эпизоотическом процессе в популяциях ММ, который, согласно данным предыдущего года, начался еще до паводка. Впервые за долгие годы эпидемического благополучия зарегистрированы два случая бубонной формы туляремии в Сидовическом районе. Заражение людей произошло при разделке тушки зайца. Заболевшие не были привиты от туляремийной инфекции. В Биробиджанском, Ленинском, Облученском и Сидовическом районах было проведено обследование населения. Серологическими методами из 179 исследованных сывороток крови людей в сыворотке 28 человек (15,6%) выявили антитела к туляремийному микробу. Титры в РПГА варьировались от 1:20 до 1:160, что свидетельствует о перенесенной инфекции. Наиболее высокий процент переболевших (19,7%) оказался в Сидовическом районе. Однако вакцинопрофилактику против туляремии за анализируемый период в Еврейской АО не проводили, что может в любой момент привести к изменению эпидемической ситуации.

Хабаровский край – один из самых малонаселенных регионов России, что обусловлено суровым климатом. Плотность населения – 1,69 чел./км², городское население составляет 82,06%. В северных и центральных районах плотность населения не превышает 0,1–0,2 чел./км², что соответствует показателям крайнего севера. Южные районы заселены плотнее – от 1 до 6 чел./км². По географическому положению Хабаровский край состоит из двух частей: южной – правобережная расположена вокруг г. Хабаровска, и северной – левобережная по левому берегу р. Амура, в бассейне р. Тунгуска и ее

Original Articles

притоков. В состав края входят два городских округа и 17 муниципальных районов, из них два района Аяно-Майский и Охотский, а также Шантарские острова относятся к районам Крайнего Севера. Всю территорию края можно условно разделить на:

- а) луго-полевые, пойменно-болотные (равнинные), зачастую значительно преобразованные в результате хозяйственной деятельности человека, и
- б) лесные комплексы.

Пониженные формы рельефа подвергаются сильному влиянию изменения уровня воды в реке Амур и ее притоках.

Впервые, в целях поисков возможных природных очагов туляремии, в 1956–1963 гг. была проведена ретроспективная диагностика методами наочной туляриновой пробы (НТП) и серологического исследования сывороток крови. Обследовали население 16 районов края (18 052 человек) в основном коренных жителей, по роду деятельности связанных с рыболовством и охотой, а также работников леспромхозов и полеводческих бригад [7]. Наочная туляриновая проба была положительной у 66 человек (1,7%) из 3921 обследованных. Из 1269 сывороток крови, исследованных в РА, специфические антитела в титрах 1:20–1:160 обнаруживались в сыворотках 36 человек (2,8%), из 1080 проб исследованных в РПГА в 25 сыворотках (2,3%) титры варьировались в пределах 1:25 – 1:1600. Положительные результаты ретроспективной диагностики свидетельствуют о перенесенной людьми туляремии в разное время на территории этих районов. Широкое распространение и достаточно высокая степень эпидемического проявления инфекции показали необходимость продолжения обследования территории для поисков очагов [7]. В 1963 г. в Вяземском районе выявили два случая туляремии, а в 1971 г. – 4 в Хабаровском районе. При эпизоотологическом обследовании очагов заражения людей были выделены культуры возбудителя туляремии от полевых, лесных и домовых мышей, иксодовых и гамазовых клещей, собранных в гнезде крысвидного хомячка, что окончательно подтвердило наличие природных очагов туляремии на обследуемых территориях. Также установили, что в эпизоотии были вовлечены красно-серые полевки и бурундуки (*Tamias sibiricus*) [16,17].

В связи с тем, что по территории края проходят две крупные магистрали ТРАССИБ и БАМ, имеющие большое значение как для страны в целом, так и для Хабаровского края, в начале 1970-х гг. было проведено эпизоотологическое и эпидемиологическое обследование восточной территории трассы БАМ для определения пространственного распределения ММ – переносчиков различных зоонозных и антропозоонозных инфекций. По итогам обследования выделили 4 зоны: Эворонскую (г. Комсомольск-на-Амуре – пос. Березовый); Верхнеамгунскую (пос. Березовый – ст. Сулук); Дусе-Алинскую (ст. Сулук – ст. Солони) и Ургальскую

(ст. Солони – ст. Ургал), где в популяциях ММ обнаружили циркуляцию возбудителей туляремии, псевдотуберкулеза, лептоспироза, клещевого энцефалита и других инфекций [11]. Выборочно обследовали 3967 человек из 32 населенных пунктов Ванинского, Верхне-Буреинского, Комсомольского и Солнечного районов (1180 коренных жителей и 2787 приезжих). По результатам определения иммуноструктуры населения выявили участки наибольшего контакта людей с природными очагами туляремии. Так, на участке Комсомольск – Чегдомын среди коренного населения было выявлено 4,2% иммунопозитивных к туляремии людей, а также зарегистрированы свежие случаи заболевания [12]. Иммунологические показатели позволили определить основные группы риска – это охотники, лесники, пастухи, работники зверпромхозов и люди, проживающие на энзоотических по туляремии территориях. Низкий процент иммунной прослойки говорит о малой активности выявленных очагов лесного типа.

Планомерное изучение природных очагов туляремии, как на Дальнем Востоке в целом, так и непосредственно в Хабаровском крае, началось с середины 70-х годов прошлого столетия. В основном очаги приурочены к долинам рек Большая Уссурка, Бикин, Супутинка и Раздольная на территории Приамурья [12].

В настоящее время обследование природных очагов туляремии проводят на стационарных участках различных ландшафтных зон: в луго-полевых (Пригородный стационар), лесокустарниковых, лесных (Таежный стационар, район Большого Хехцира) и влажных биотопах (Приозерный стационар) [18]. В каждом биотопе установлены доминирующие виды ММ, в популяциях которых циркулирует возбудитель туляремии, а также определены и другие виды ММ, вовлекаемые в эпизоотии. ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора регулярно проводит эпизоотологические исследования природных очагов туляремии, позволяющие контролировать их эпизоотическую активность. Функционирование очагов ежегодно подтверждается изоляцией культур туляремийного микроба из биологических объектов (ММ, клещей, воды, ила), выделением туляремийного антигена в ПХП и ПХМ, реже регистрируемой заболеваемостью. В последние годы наибольшее число изолятов получено из проб воды открытых водоемов, меньше от ММ и других биологических объектов. Кроме того, стали использовать метод ПЦР, с помощью которого обнаружили ДНК *F. tularensis* в пробах воды, иле, гидробионтах и ММ.

В 2013 г. произошло крупномасштабное наводнение, охватившее районы Амурской области, Хабаровского края и Еврейской автономной области. От паводка, начавшегося в середине июля, пострадали огромные площади сельскохозяйственных угодий. Эпизоотологическое обследование

очаговых территорий Хабаровского края в 2014 г. на стационарных участках различных ландшафтных зон показало, что сложившиеся природно-климатические условия (теплая погода, влажность) способствовали росту численности ММ, двукрылых кровососущих насекомых и клещей. В Амурском районе, пострадавшем от паводка, было выделено 24 культуры возбудителя *F. tularensis*. Больше всего изолятов получили из воды открытых водоемов (табл. 2).

Эпизоотическая активность очагов изменила эпидемическую ситуацию: так, если в 2000–2014 гг. был выявлен всего один случай туляремии, то в 2015 г. впервые за долгие годы эпидемического благополучия в Хабаровском крае зарегистрировали 10 больных туляремией. Заражение 9 человек произошло в окрестностях г. Хабаровска, Хабаровском, Амурском и Спасском районах, а один житель г. Хабаровска заразился в Приморском крае на территории Пожарского района п. Красный Яр, куда он был направлен в командировку. В результате анализа эпизоотолого-эпидемиологического обследования очагов каждого случая туляремии было установлено: все заболевшие не были привиты против туляремийной инфекции; болели в равной степени как сельские, так и городские жители. Заражение людей произошло на энзоотичных по туляремии территориях Амурского, Спасского и Хабаровского

районов, где наблюдалась высокая численность грызунов и кровососущих членистоногих, а в сельскохозяйственных постройках находили трупы серых крыс. Основной путь заражения – трансмиссивный (у всех больных на теле отмечены укусы кровососущих насекомых). Возраст больных варьировался от 29 до 74 лет, среди заболевших 7 мужчин и 3 женщины. В результате клинического обследования и лабораторных исследований диагноз больным установили лишь через 7–8 дней после первичного обращения к врачу, что свидетельствует о поздней диагностике. В диагностике использовали серологические методы: в РА – титры колебались от 1:40 до 1:320; в РПГА – от 1:50 до 1:20480. У четырех больных в пунктах из бубонов и смывах с первичного аффекта выделили ДНК *F. tularensis*, а с помощью биологической пробы и посева на питательные среды из биоматериала удалось выделить культуру возбудителя туляремии. У всех заболевших установили диагноз «туляремия бубонной формы средней тяжести». На основании клинических и лабораторных исследований у двух больных была выявлена микст-инфицированность двумя возбудителями природно-очаговых инфекций: ГЛПС – туляремия, клещевой риккетсиоз – туляремия (первичный диагноз ГЛПС и клещевой риккетсиоз, а через 8 дней была диагностирована туляремия). В обоих случаях отмечено присасывание клещей. Заражение

Таблица 2.

Результаты исследования природных очагов туляремии в Амурском районе Хабаровского края (2015 г.)
Table 2. The results of the study of natural foci of tularemia in the Amur region of the Khabarovsk Krai (2015)

Тип очага Type of foci	Объект исследования Object of study	Методы выделения <i>F. tularensis</i> * Location Medots*		
		Бактериологический Bacteriological	Молекулярно-генетический Molecular-genetic	Серологический (титры) Serological (titer)
Лесной Forest	Вода, ил Water, silt	19	2	–
	Гидробионты Hydrobionts	–	3	–
	Мелкие млекопитающие Small mammals	3	3	–
	Помет соболя Litter Sable	–	–	1:160
Луго-полевой Meadow-field	Гнезда полевых мышей и большой полевки Field mouse nests and big vole	–	–	1:40–1:640
	Погадки (лунь, сова) Regurgitates (harrier, owl)	–	–	1:40–1:320
Пойменно-болотный Floodplain-marsh	Вода, ил Water, silt	2	–	–

Примечание: * бактериологический (биологическая проба на лабораторных животных); молекулярно-генетический (ПЦР – полимеразная цепная реакция); серологический (РНАт – реакция непрямо́й гемагглютинации).
Note: * bacteriological (biological test on laboratory animals); molecular genetic (PCR - polymerase chain reaction); serological (IHA test – test of indirect hemagglutination reaction).

Original Articles

больного с диагнозом туляремия – ГЛПС произошло в Амурском районе в п. Литовко, а заражение больного с диагнозом туляремия – клещевой риккетсиоз – в Хабаровском районе в с. Ракитное. Это свидетельствует о возможности инфицирования людей двумя или более природно-очаговыми инфекциями и о наличии сочетанных очагов в этих районах. В местах проживания лиц, заболевших туляремией была проведена дезинсекция и дератизация, а также экстренная вакцинация людей, проживающих совместно с заболевшими. Были привиты 80 человек. Результаты эпизоотологического обследования очаговых территорий подтвердили эпизоотическую активность.

Вакцинация против туляремийной инфекции является наиболее эффективной мерой профилактики. Однако за последние 16 лет в Хабаровском крае иммунизацией было охвачено всего 773 человека (вакцинировано 733 и ревакцинировано 40), а в 2001–2007, 2009, 2010 и 2012 гг. вакцинопрофилактику не проводили (см. табл. 1). В связи с устойчивостью природных очагов туляремии, на наш взгляд, нужно проводить полную иммунизацию населения, проживающего на энзоотичных по этой инфекции территориях и лиц, относящихся к группе риска.

Приморский край расположен на юге Дальнего Востока. Лесами покрыто 79% территории края, а центральную и восточную части занимают горы. В результате пожаров часть лесов превратились во влажные лесостепи, заброшенные сельскохозяйственные угодья образовали луга, перемежающиеся ивовым редколесьем, березовыми колками и болотами. Территория края подразделяется на 22 муниципальных района и 12 городских округов муниципального образования. Плотность населения – 11,68 чел./км². Городское население составляет 77,13%.

Первый случай глазно-бубонной формы туляремии зарегистрирован в 1963 г. в лесной зоне, около села Алексей-Никольское Уссурийского района в 40-ка километрах от г. Уссурийска. Источником заражения была вода. В окрестностях населенного пункта провели отлов ММ, среди которых доминировали полевые и азиатские лесные мыши, (*Ap. peninsulae*), восточные полевки (*Microtus maximoviczii*). Также в отловах присутствовали манчжурские зайцы (*Lepus mandshuricus*), мышималютки, изредка домовые мыши и серые крысы. Несмотря на то, что выделить культуры возбудителя туляремии от отловленных животных не удалось, было выдвинуто предположение о возможной циркуляции возбудителя туляремии в популяциях ММ, а также о значительной роли в поддержании очага манчжурских зайцев [19]. В эпизоотии могли вовлекаться и другие виды фауны, имеющие тесный контакт с доминирующими видами ММ. В окрестностях с. Алексей-Никольское определили четыре вида иксодовых клещей – *I. persulcatus*, *H. concinna*, *H. japonica*, *Dermacentor silvarum* – основных переносчиков зоонозов.

Эпизоотологический мониторинг, проводимый в районах Приморского края, позволил выявить и охарактеризовать природные очаги туляремии лесного, пойменно-болотного, луго-полевого, предгорно-ручьевого типов, определить в них доминирующие виды: в лесных очагах – восточно-азиатские мыши и красно-серые полевки; в пойменно-болотных (заболоченные низины, рисовые чеки) – полевые мыши, дальневосточные полевки, серые крысы и ондатры; в луго-полевых – полевые мыши и дальневосточные полевки. Практически все очаги расположены в лесной части края – поймах рек, на стыке ландшафтов. В настоящее время наиболее активно функционирующие природные очаги туляремии отмечены в 6 районах: Красноармейском (лесные, луго-полевые и пойменно-болотные), Партизанском (лесные, предгорно-ручьевые), Пожарском (лесные), Уссурийском (лесные и луго-полевые), Спасском (лесные, луго-полевые и пойменно-болотные), Хасанском и на территории бухты Лакевича (лесные). Выделение культур возбудителя туляремии от ММ подтвердило наличие эпизоотического процесса в популяциях доминирующих видов. В эпизоотию также вовлекались мыши-малютки, красные полевки, даурские хомячки [20]. Таким образом, эти районы являются энзоотичными по туляремии, и существует вероятность заражения людей проживающих в них. Подтверждением этому – эпидемическая вспышка туляремии в несколько десятков случаев в Спасском районе в 1994 г. Источником заражения явились промысловые животные (ондатры).

В настоящее время в Приморском крае регистрируется спорадическая заболеваемость. Всего в 1997–2016 гг. в крае выявлено 11 больных туляремией: 2 человека – в 1997 г., 6 – в 1998 г. В 2002 г. от укусов кровососущих насекомых (комары) заболел ребенок. По одному случаю туляремии бубонной формы средней тяжести было зарегистрировано в 2015 и 2016 гг. Анализ каждого случая туляремии показал, что заражение всех 11 человек произошло в Спасском районе. Заболевшие не были привиты против этой инфекции. Основной путь проникновения возбудителя – трансмиссивный (укусы комаров). По эпидемиологическим показаниям (из-за двух последних случаев туляремии) в районе провели обследование в окрестностях с. Новосельское и с. Луговое вблизи озера Ханка. Основными источниками заражения оказались мышевидные грызуны и ондатра. В пробах от полевых мышей и ондатры методом РНАт обнаружили туляремийный антиген. Титры в пробах от ММ варьировались 1:20 – 1:40, в пробах от ондатр – 1:20. Результаты обследования еще раз подтвердили, что территория Спасского района энзоотична по туляремии. Однако иммунизация против туляремии населения, проживающего в энзоотичных районах, была снижена до минимального объема и проводилась лишь в отдельные годы.

В целом в Приморском крае за 2006–2015 гг. вакцинацией и ревакцинацией было охвачено только 195 человек (166 и 29 соответственно) (см. табл. 1). Учитывая масштабы планируемого и уже осуществляемого развития Приморского края, освоения его юго-западных районов, в том числе строительство нефте-газопровода, необходимо регулярно проводить мониторинг за природными очагами, а местное население и лиц, прибывающих на строительные и другие работы в эти районы, вакцинировать против туляремии.

Сахалинская область – единственная область в РФ полностью расположенная на островах (Сахалин с прилегающими островами Монерон, Тюлений и Курильскими). Главная особенность природных условий – высокая сейсмичность и вулканическая активность. Сахалинская область подразделяется на 17 районов. Плотность населения в целом – 5,60 чел./км², распределено не равномерно: на севере о. Сахалин и на Курилах – 1,5–2 чел./км², на юге – 25 чел./км². Городское население составляет более 81%.

На территории области множество озер и болот. Главные реки Тымь, Поронай протекают на о. Сахалин. Территория острова относится к зоне хвойных лесов. В долинах рек произрастают мелколиственные леса. В центральной и южной части – широколиственные в сочетании с березняками. Распространены ягодники, ценные лекарственные растения. Природные очаги туляремии выявлены в основном на о. Сахалин, где впервые в 1966 г. был зарегистрирован случай инфекции, в 1972 г. отмечена эпидемическая вспышка туляремии (более 100 случаев). Иммунизация населения против этой инфекции, проведенная в 1973 г. на о. Сахалин, снизила заболеваемость до единичных случаев. За последние 16 лет (2000–2016 гг.) в Сахалинской области было зарегистрировано 10 случаев туляремии, из них три – в 2008 г. в Александровск-Сахалинском районе. Больные были выявлены в трех районах: Александровск-Сахалинском, Анивском и Холмском. Кроме этих районов эндемичны по туляремии еще 9 районов области, где ранее регистрировали заболеваемость. На территории остальных 5 районов эпидемические проявления туляремии не отмечены. Далее, несмотря на эпидемическое благополучие последних лет, в Холмском районе в 2017 г. из воды открытых водоемов был выделен возбудитель туляремии, свидетельствующий об эпизоотической активности очагов. Мониторинг за состоянием природных очагов туляремии проводится в соответствии с методическими указаниями (МУ 3.1.2007-05). В отловах преобладали красно-серая полёвка (31%), восточноазиатская мышь (30%) и красная полёвка (24%), на долю землероек приходилось 9%. Численность иксодовых клещей *I. persulcatus* составляла 15 экз. на фл/час. Результаты эпизоотологических исследований (выделение культур возбудителя туляремии, выявление

специфического туляремийного антигена) и регистрируемая заболеваемость людей подтверждают наличие активно функционирующих природных очагов туляремии пойменно-болотного, луго-полевого и лесного типов на территории Сахалинской области. Однако показатели вакцинопрофилактики населения проживающего в энзоотичных по туляремии районах низки. В 2000–2010 гг. и 2012 г. было вакцинировано лишь 4717 человек, а в последние годы иммунизацию не проводили (см. табл. 1), что повышает риск возникновения случаев туляремии среди населения.

Магаданская область – территория вечной мерзлоты, покрыта густой разветвленной речной сетью. Основное место занимают горные хребты и только на побережье Охотского моря в низовьях рек расположены низины. Климат резко континентальный, суровый. В состав Магаданской области входят один городской округ (г. Магадан) и 8 муниципальных районов, 21 городское и 23 сельских поселений. Все районы области приурочены к районам Крайнего Севера. Плотность населения – 0,31 чел./км², городское составляет – 95,89%. Примерно, 75% населения проживает в г. Магадане.

Территория области расположена в двух основных растительных зонах северного полушария – тундровой и таежной. Растительность бедна видами и угнетена в росте. Животный мир Магаданской области достаточно богат. В тайге живут белки (*Sciurus vulgaris*), бурундуки, летяги (*Pteromys volans*), зайцы-беляки (*Lepus timidus*), красные полевки и другие ММ. Особенность фауны в Магаданской области – это наличие в ее составе степных животных, не встречающихся на севере, таких как, верхоянский черношапочный сурок (*Marmota camtschatica*) и длиннохвостый колымский суслик (*Spermophilus undulatus*). Исследования проводимые в основном в окрестностях г. Магадана и прилегающих к городу районах позволили установить основные виды ММ: полевки-экономки, красно-серые полевки, азиатские бурундуки, в популяциях которых имеются все условия для циркуляции возбудителя туляремии. Известно, что различные ландшафты не равнозначны по условиям существования природных очагов. В зонах тайги и тундры очаги могут быть приурочены к интразональным ландшафтам речных долин.

Природные очаги туляремии в Магаданской области мало изучены. Обследование территорий проводят не регулярно. Так, в 2010 г. обследование прилегающих к городу районов, показало, что в весенний период в отловах ММ, доминировали полевки экономки, а в осенний – красно-серые полевки. На городских объектах наблюдали высокую численность серых крыс. В 2014 г. обследование таежных биотопов, проведенное в летний период, установило отсутствие клещей. Численность ММ, по сравнению с 2010 г., снизилась, в отловах

Original Articles

доминировали красно-серые полевки. В 2000–2017 гг. эпизоотических проявлений инфекции не выявлено. Считается, что эпидемическая и эпизоотическая обстановка по природно-очаговым инфекциям в Магаданской области благополучная. Заболеваемость туляремией не регистрировали. В связи с этим иммунизацию людей в области не проводят.

Камчатский край – образован в 2007 г. в результате объединения Камчатской области и Карякского автономного округа. Край занимает территорию полуострова Камчатка, прилегающую часть материка, остров Карагинский и Командорские острова. В его составе 11 муниципальных районов, из которых четыре составляют Корякский округ. Плотность населения – 0,68 чел./км². Городское население составляет 78,4%, из них 57,34% проживает в столице края – г. Петропавловске-Камчатском. Камчатка относится к зоне активной вулканической деятельности.

Исследование туляремийной инфекции в Камчатском крае было начато в 1963–1964 гг. Впервые в Елизовском, Усть-Большерецком,

Мильковском, Усть-Камчатском районах и в г. Петропавловске-Камчатском была проведена эпидемиологическая разведка по выявлению туляремийных очагов в пойменных и приречных местах с одинаковой растительностью и микроклиматическими факторами, где постоянно наблюдалась повышенная численность грызунов. Было проведено обследование коренного населения с помощью НТП, серологических методов исследования сывороток крови в РА и РПГА. Положительные результаты исследованных сывороток крови и НТП выявили переболевших туляремией людей, что позволило предположить наличие природных очагов этой инфекции в 4 районах и г. Петропавловске-Камчатском [21]. В 1980 г. при эпизоотологическом обследовании в окрестностях г. Ключи выделены культуры туляремийного микроба от ондатры и полевки-экономки, что подтвердило наличие природного очага этой инфекции на Камчатке [22].

В 2000 г. Центром санэпиднадзора в Камчатской области были проведены исследования ММ, членистоногих, воды открытых водоемов из эндемичных по туляремии районов. При исследовании

Таблица 3.
Обследование населения, проживающего в районах Корякского автономного округа и Камчатской области на инфекционные и паразитарные болезни: вирусные гепатиты, туляремию и токсоплазмоз (2001 г.)
Table 3. A survey of the population living in the areas of the Koryak Autonomous Region and the Kamchatka Region for infectious and parasitic diseases: viral hepatitis, tularemia and toxoplasmosis (2001)

Район Region	Населенный пункт Inhabited locality	Число обследованных The number of surveyed	
		всего total	в т.ч. детей including children
Камчатская область Kamchatka region			
Алеутский Aleut	с. Никольское Nikolskoe village	139	91
Быстринский Bistrinsky	с. Эссо Esso village	40	38
	с. Анавгай Anavgai village	36	19
Корякский автономный округ Koryak Autonomous District			
Пенжинский Penzhinsky	с. Каменское Kamenskoe village	92	80
	с. Манилы Manili village	232	163
	с. Слаутное Slautnoe village	125	56
	с. Аянка Ayanka village	57	47
	с. Парень Paren village	27	12
	с. Таловка Talovka village	30	26
	Итого Total	778	532

Таблица 4.

Результаты исследования сывороток крови людей на туляремию в Пенжинском районе Корякского автономного округа и Алеутском районе Камчатской области (2001 г.)

Table 4. Results of the study of human blood serum on tularemia in the Penzhinsky district of the Koryak Autonomous district and the Aleut district of the Kamchatka region (2001)

Населенный пункт Inhabited locality	Количество обследованных The number of surveyed	Количество положительных Number of positive		Титр Titr	Сведения о лицах с положительным результатом Information about people with a positive result
		абс.	%		
с. Никольское Nikolskoe village Камчатская область Kamchatka region	54	1	1,9	1:40	7 лет, пол муж. years old male
с. Каменское Kamenskoe village Корякский автономный округ Koryak Autonomous District	47	1	2,1	1:80	16 лет, пол жен. years old female
с. Манилы Manili village Корякский автономный округ Koryak Autonomous District	37	5	13,5	1:40	45 лет, пол жен. years old female
				1:320	15 лет, пол жен. years old female
				1:10	17 лет, пол жен. years old female
				1:10	37 лет, пол жен. years old female
				1:20	26 лет, пол жен. years old female
с. Слаутное Slautnoe village	36	0	–	–	–
с. Таловка Talovka village	24	0	–	–	–
с. Парень Paren village	24	0	–	–	–
с. Аянка Ayanka village	27	0	–	–	–
Всего Total	249	7	2,8		

бактериологическими методами 31 пробы воды, 175 проб от ММ и кровососущих членистоногих насекомых выделить возбудителя туляремии не удалось. Серологическими методами: РА – в 15 (5,5%) из 272 проб (смывы из грудной клетки и кровь ММ) были обнаружены антитела к возбудителю туляремии; РНАт – в 13-ти (33%) из 39 проб (селезенки ММ) выявили специфический туляремийный антиген. Положительные результаты подтвердили активность природных очагов туляремии. Впервые в 2017 г. в Усть-Большерецком районе Камчатского края от красной полевки была выделена ДНК *F. tularensis*.

В 2001 г. в лаборатории туляремии НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи было проведено комплексное исследование сывороток крови людей, проживающих в районах Камчатской области и Корякского автономного округа, на ряд инфекционных и паразитарных болезней: вирусные гепатиты, туляремию и токсоплазмоз. На туляремию было исследовано

249 сывороток крови местных жителей из 7 сел Алеутского и Пенжинского районов (табл. 3). В 7 пробах (2,8%) обнаружили антитела к возбудителю туляремии с титрами от 1:10 до 1:320 (табл. 4). Высокий титр в РА – 1:320 свидетельствует о вероятности перенесенного заболевания человеком в момент или незадолго до обследования. Более низкие титры, возможно, связаны с перенесенным заболеванием в предыдущие годы, поскольку иммунизацию населения в этих районах не проводили. Шесть человек, перенесших туляремию, проживают в селах Манилы и Каменское в Пенжинском районе Корякского автономного округа и один человек – в селе Никольское Алеутского района Камчатской области. Среди них трое взрослых (26, 37, 45 лет), четверо детей (7, 15, 16 и 17 лет), 6 человек женского пола и один – мужского. Таким образом, полученные результаты показали, что на территории Пенжинского района

Original Articles

Корякского автономного округа и Алеутского района Камчатской области имеются эпидемически проявляющиеся природные очаги туляремии. Несмотря на наличие в Камчатском крае достаточно активных очагов туляремии, охват вакцинацией населения минимальный: в течение 2000–2009 гг. в крае было в общей сложности вакцинировано всего 979 человек. С 2010 г. по настоящее время иммунизацию населения против туляремии, проживающего в эндемичных по этой инфекции районах, не проводили (см. табл. 1).

Чукотский автономный округ занимает весь Чукотский полуостров, часть материка и острова: Врангеля, Геральд, Айон, Ратманова и другие. Субъекты округа относятся к районам Крайнего Севера, где преобладает горный рельеф, и только в приморской части, а также по долинам рек находятся небольшие низменности. Климат за Северным полярным кругом суровый, субарктический, во внутренних районах континентальный. В состав Чукотского автономного округа входят три муниципальных района и три городских округа. Плотность населения 0,07 чел./км², городское население составляет 70,03%.

Природные очаги туляремии в Заполярье, в том числе в Чукотском автономном округе были выявлены и охарактеризованы в конце 70-х – начале 80-х годов прошлого столетия [22]. Первый случай туляремии кожно-бубонной формы зарегистрировали на о. Врангеля в 1984 г. Заражение произошло от лемминга. Лабораторное исследование крови больного показало положительные результаты: в РА титры 1:5120, в РПГА – 1:20480 [23]. Более ранние сведения об инфицированности леммингов на территории о. Врангеля были получены в 1982 г., в лаборатории туляремии исследовали 3 трупа сибирских леммингов (*Lemmus sibiricus*) в реакции РНАт. В одной пробе был обнаружен туляремийный антиген, титры составили 1:640. Эти данные подтвердили наличие природного очага туляремии и эпидемическое значение леммингов на территории острова. В 2000–2011 гг. впервые на о. Врангеля было проведено детальное изучение очагов туляремии. За наблюдаемый период было исследовано 2617 образцов ПХП и ПХМ и 9 образцов крови павших леммингов. Процент положительных находок туляремийного антигена в ПХП и ПХМ варьировался от 3,4 до 43,5%. Титры в РНАт составляли от 1:12 до 1:1568. В 2011 г. с помощью ПЦР выявили ДНК *F. tularensis* из трубчатых костей и крови леммингов. Определили основных носителей возбудителя этой инфекции леммингов двух видов: Виноградова (*Dicrostonyx vinogradovi*) и сибирского (*L. sibiricus*), а также установили переносчиков туляремийного микроба – гамазовых клещей (*Laelaps lemmi*, *L. seitectus*, *Haemogamasus ambuians*, *Hirstionyssus isabellinus*,

H. nidi) [24]. Таким образом, на территории острова в экосистемах экстремально высоких широт Арктики, не подвергавшихся антропогенному воздействию на участках, расположенных в междуречье р. Мамонтовой, нижнего течения р. Тундровой, верхнего течения р. Неизвестной, Тундры Академии в районе Знака и районе Пик Тундровый выявили активные природные очаги туляремии тундрового типа. Широкое распространение, длительное и стабильное существование и эпизоотическое проявление очагов туляремии указывает на высокую вероятность заражения людей, выезжающих на сезонные работы на о. Врангеля.

Заключение

Широкое распространение природных очагов пойменно-болотного, предгорно-ручьевого, лугополевого, лесного и тундрового типов на территории ДВФО, а также данные, характеризующие уровень эпизоотической активности и эпидемического проявления очагов туляремии, позволили определить основные закономерности функционирования природных очагов этой инфекции фактически в каждом субъекте округа:

- эпидемическая ситуация по туляремии может выйти из-под контроля без должного эпизоотологического мониторинга и профилактических мероприятий. Примером служит эпидемическая вспышка туляремии в Хабаровском крае в 2015 г.;
- природные очаги туляремии в Пенжинском районе Корякского автономного округа и Алеутском районе, а также в других субъектах Камчатского края нуждаются в изучении и разработке комплекса профилактических мероприятий;
- территории, на которых выявлены латентные случаи туляремии, считаются эндемичными по этой инфекции. В связи с этим необходимо регулярно проводить эпизоотологическое обследование в этих районах, а население вакцинировать против туляремии;
- рекомендуется включить в группу риска для обязательной вакцинации против туляремии, контингенты, пребывающие в Арктику для освоения Арктического шельфа и выполнения крупномасштабных работ в районы Крайнего севера, где имеются природные очаги этой инфекции;
- так как существует вероятность одновременного или последовательного заражения людей двумя и более природно-очаговыми инфекциями рекомендуется проводить комплексное исследование больных с диагнозом «лихорадка неясной этиологии», поступающих из районов, где есть активные природные очаги не только туляремии, но других природно-очаговых инфекций.

Литература

1. Олсуфьев Н.Г., Дунаева Т.Н. Природная очаговость, эпидемиология и профилактика туляремии. // Москва, Изд. « Медицина», 1970. С. 279. <http://animaljaws.com/v-avstrali-vyavleny-sluchai-zarazheniya-tulyaremiej.html#ixzz5fDpohUnl>
2. Туляремия. Info-Farm.Ru info-farm.ru>alphabet_index/t/tyularemia
3. Кучерук В.В. Зоологические факторы существования некоторых природных очагов туляремии. // Избранные труды по природной очаговости болезней. Москва, 2006. 124–129.
4. Демидова Т.Н., Попов В.П., Орлов Д.В., Михайлова Т.Н., Мещерякова И.С. Современная эпидемиологическая ситуация по туляремии в Северо-Западном Федеральном округе России. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т.14. 6 (85): 14–23.
5. Чернявский Ф.Б., Ткачев А.В. Популяционные циклы леммингов в Арктике // Экологические и эндокринные аспекты. Москва, 1982. С.: 89–90; 93–94.
6. Бусоедова Н.М., Липаев В.М., Козловская О.Л., Мозгунова Н.Л. Природные очаги туляремии в Приамурье // Современные аспекты профилактики зоонозных инфекций. Иркутск; 1984. Ч. 2: 125–127.
7. Шкилев В.В., Анциферов М.И., Якуба В.Н., Ельшанская Н.И. Материалы по эпизоотологии туляремии в Якутии. Материалы научной конференции. Омск. 1965: 66–68.
8. Бусоедова Н.М., Антипова О.А., Енисейский И.В., Белко В.И., Альшевская З.Т., Феоктистов А.З. и др. // Материалы по эпизоотологии туляремии в Якутии. Материалы научной конференции. Омск. 1965: 274–275.
9. Тарасова М.А., Толконников С.И., Развях В.М. Эпизоотологическое значение основных популяционных характеристик носителей инфекции, связанных с размножением животных. // Санитарная охрана территорий. Российский научно-исследовательский институт «Микроб», Саратов. 2012. Т.2. 1-2: 201.
10. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В., Бусоедова Н.М. Природный очаг туляремии лесного типа в восточной части зоны БАМ. // Сб. научн. трудов. Природноочаговые инфекции зоны хозяйственного освоения БАМ. Москва – 1987. С.: 106–116.
11. Каменнова Л.С. Итоги серологического обследования населения на туляремию по трассе БАМ в Хабаровском крае. // Природноочаговые инфекции зоны хозяйственного освоения БАМ. Сб. научных трудов. Москва – 1987. С.:116–118.
12. Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И. Итоги изучения природноочаговых инфекций в зоне БАМ. Сб. научных трудов. Природноочаговые инфекции зоны хозяйственного освоения БАМ. Москва – 1987. С.: 6–56.
13. Физурнов В.А., Маринич Н.А., Саяпина Е.А., Лоевец И.К., и др. Случай туляремии в Амурской области. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. Хабаровск. 2015; 27: 74–75.
14. Аднагулова А.В., Высочина Н.П., Лапин А.С., Гуляко Л.Ф., Громова Т.В., Иванов Л.И. и др. Эпизоотологическая активность природных и антропоургических очагов туляремии на территории Еврейской автономной области и в окрестностях Хабаровска в период паводка на Амуре. // Проблемы особо опасных инфекций. 2014; 1: 90–93.
15. Гуляко Л.Ф., Высочина Н.П., Громова Т.В., Иванова Л.И., Уткина О.М., Белозерова Н.Б., Ковалевский А.Г. Об активизации природных очагов туляремии в Хабаровском крае. // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней общих для человека и животных». Ставрополь. 2017. Разд. I: 20–21.
16. Антипова О.А., Липаев В.М., Бусоедова Н.М., Гарбузова М.А., Козловская О.Л., Подседова Р.И. и др. Некоторые итоги изучения природных очагов туляремии в Хабаровском крае. // Изв. Иркут. гос. науч.-исслед.протivoчум. ин-та Сибири и ДВ. 1966; 26: 86–91.
17. Мазера А.В., Куликалова Е.С., Сыгеева А.К., Первалова М.А., Холин А.В., Гуляко Л.Ф. и др. Эпидемиолого-эпизоотологическая ситуация по туляремии в природных очагах Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Об активизации природных очагов туляремии в Хабаровском крае. // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней общих для человека и животных». Ставрополь. 2017. Разд. I: 47–48.
18. Беляев В.Г., Миротворцев Ю.И., Солдатов Г.М., Москаленко В.В. К зоологической и паразитологической характеристике места заболевания туляремией в Приморском крае. // Материалы по эпизоотологии туляремии в Якутии. Материалы научной конференции. Омск. 1965: 272–273.
19. Олсуфьев Н.Г. Новое в изучении природных очагов туляремии в СССР. // ЖМЭИ. Москва. 1984. № 12. С.: 3–9.
20. Ермакова Н.С. К изучению вопроса о наличии возможных природных очагов туляремии на Камчатке. // Материалы по эпизоотологии туляремии в Якутии. Материалы научной конференции. Омск. 1965: 275–276.
21. Алгазин И.П., Богданов И.И. О роли леммингов в природных очагах туляремии в Заполярье // ЖМЭИ. Москва. 1978. № 2: С. 93–97.
22. Савельева Р.А., Мещерякова И.С., Каменнова Л.С. Случай заражения туляремией на острове Врангеля. // ЖМЭИ. Москва. 1987. № 2 С. 118.
23. Подобедова Я.С., Мещерякова И.С., Демидова Т.Н., Кормилица М.И., Михайлова Т.В., Баранюк В.В. Мониторинг природных очагов туляремии на острове Врангеля. // Медицинская паразитология. 2013. № 3: С. 40–44.

References

1. Olsufyev N.G., Dunaeva T.N. Natural focalocy, epidemiology and prophylaxis of tularemia. // Moskva, Izd. « Medicina», 1970. С. 279. <http://animaljaws.com/v-avstrali-vyavleny-sluchai-zarazheniya-tulyaremiej.html#ixzz5fDpohUnl>
2. Tularemia |Info-Farm.Ru info-farm.ru>alphabet_index/t/tyularemia
3. Kucheruk V.V. Zoological factors attending the existence of certain natural tularemia foci // Izbrannyye trudy po prirodnoj ochagovosti boleznej. Moskva, 2006. 124–129.
4. Demidova T.N., Popov V.P., Orlov D.S., Mikhaylova T.V., Meshcheryakova I. S. Current Epidemiological Situation on Tularemia in the Northwestern Federal District of Russia // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2016. T.14. 6 (85): 14–23.
5. Chernyavskij F.B., Tkachev A.V. Populyacionnye cikly lemmingov v Arktike // Ekologicheskie i endokrinnye aspekty. Moskva. 1982. S.: 89–90; 93–94.
6. Busoeodova N.M., Lipaev V.M., Kozlovskaya O.L., Mozgunova N.L. Prirodnye ochagi tulyaremii v Priamur'e. // Sovremennyye aspekty profilaktiki zoonoznykh infekcij. Irkutsk; 1984. Ch. 2: 125–127.
7. Shkilev V.V., Anciferov M.I., Yakuba V.N., El'shanskaya N.I. Materialy po epizootologii tulyaremii v Yakutii. Materialy nauchnoj konferencii. Omsk. 1965: 66–68.
8. Busoeodova N.M., Antipova O.A., Enisejskij I.V., Belko V.I., Al'shevskaya Z.T., Feoktistov A.Z. i dr. // Materialy po epizootologii tulyaremii v Yakutii. Materialy nauchnoj konferencii. Omsk. 1965: 274–275.
9. Tarasova M.A., Tolokonnikov S.I., Razvykh V.M. Epizootologicheskoe znachenie osnovnykh populyacionnykh harakteristik nositelej infekcij, svyazannykh s razmnozheniem zhivotnykh. // Sanitarnaya ochrana territorij. Rossijskij nauchno-issledovatel'skij institut «Mikrob», Saratov. 2012. T.2. 1–2: 201.
10. Korenberg E.I., Kovalevskij Yu.V., Busoeodova N.M. Prirodnyj ochag tulyaremii lesnogo tipa v vostochnoj chasti zony BAM. // Sb. nauchn. trudov. Prirodnoochagovyye infekcii zony hozyajstvennogo osvoeniya BAM. Moskva – 1987. S.: 106–116.
11. Kamennova L.S. Itogi serologicheskogo obsledovaniya naseleniya na tulyaremiiyu po trasse BAM v Habarovskom krae // Prirodnoochagovyye infekcii zony hozyajstvennogo osvoeniya BAM. Sb. nauchnykh trudov. Moskva – 1987. S.: 116–118.
12. Kovalevskij Yu.V., Korenberg E.I. Itogi izucheniya prirodnoochagovykh infekcij v zone BAM. Sb. nauchnykh trudov. Prirodnoochagovyye infekcii zony hozyajstvennogo osvoeniya BAM. Moskva – 1987. S.: 6–56.
13. Figurnov V.A., Marinich N.A., Sayapina E.A., Loevec I.K., i dr. Sluchaj tulyaremii v Amurskoj oblasti. // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. Habarovsk. 2015; 27: 74–75.
14. Adnagulova A.V., Vysochina N.P., Lapin A.S., Gulyako L.F., Gromova T.V., Ivanov L.I. i dr. Epizootologicheskaya aktivnost' prirodnykh i antropourgicheskikh ochagov tulyaremii na territorii Evrejskoj avtonomnoj oblasti i v okrestnostyakh Habarovska v period pavodka na Amure. // Problemy osobo opasnykh infekcij. 2014; 1: 90–93.
15. Gul'ko L.F., Vysochina N.P., Gromova T.V., Ivanova L.I., Utkina O.M., Belozerova N.B., Kovalevskij A.G. Ob aktivizacii prirodnykh ochagov tulyaremii v Habarovskom krae. // Materialy II Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye problemy boleznej obshchih dlya cheloveka i zhivotnykh». Stavropol'. 2017. Razd. I: 20–21.
16. Antipova O.A., Lipaev V.M., Busoeodova N.M., Garbuzova M.A., Kozlovskaya O.L., Podsedova R.I. i dr. Nekotorye itogi izucheniya prirodnykh ochagov tulyaremii v Habarovskom krae. // Izv. Irkut. gos. nauch.-issled.privochum. in-ta Sibiri i DV. 1966; 26: 86–91.
17. Mazera A.V., Kulikalova E.S., Syngeeva A.K., Pervalova M.A., Holin A.V., Gulyako L.F. i dr. Epidemiologo-epizootologicheskaya situaciya po tulyaremii v prirodnykh ochagah Ural'skogo, Sibirskogo i Dal'nevostochnogo federal'nykh okrugov. Ob aktivizacii prirodnykh ochagov tulyaremii v Habarovskom krae. // Materialy II Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye problemy boleznej obshchih dlya cheloveka i zhivotnykh». Stavropol'. 2017. Razd. I: 47–48.
18. Belyaev V.G., Mirotvorcev Yu.I., Soldatov G.M., Moskalenko V.V. K zoologicheskoi i parazitologicheskoi harakteristike mesta zabolevaniya tulyaremiej v Primorskom krae. // Materialy po epizootologii tulyaremii v Yakutii. Materialy nauchnoj konferencii. Omsk. 1965: 272–273.
19. Olsufyev N.G. Novoe v izuchenii prirodnykh ochagov tulyaremii v SSSR. // ZhMEI. Moskva. 1984. № 12. S.: 3–9.
20. Ermakova N.S. K izucheniyu voprosa o nalichii vozmozhnykh prirodnykh ochagov tulyaremii na Kamchatke. // Materialy po epizootologii tulyaremii v Yakutii. Materialy nauchnoj konferencii. Omsk. 1965: 275–276.
21. Algazin I.P., Bogdanov I.I. O roli lemmingov v prirodnykh ochagah tulyaremii v Zapolyar'e // ZhMEI. Moskva. 1978. № 2: S. 93–97.
22. Savel'eva R.A., Meshcheryakova I.S., Kamenova L.S. Sluchaj zarazheniya tulyaremiej na ostrove Vrangelya. // ZhMEI. Moskva. 1987. № 2 S. 118.
23. Podobedova Ya.S., Meshcheryakova I.S., Demidova T.N., Kormilitsa M.I., Mihajlova T.V., Baranyuk V.V. Monitoring prirodnykh ochagov tulyaremii na ostrove Vrangelya. // Medicinskaya parazitologiya. 2013. № 3: S. 40–44.

Об авторах

- **Татьяна Николаевна Демидова** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории туляремии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. +7 (499)193-73-51, tanide2012@yandex.ru.
- **Вячеслав Петрович Попов** – зоолог эпидемиологического отдела Противочумного центра, 127490, г. Москва, ул. Мусоргского, 4. 8 916-510-24-29
- **Татьяна Владимировна Михайлова** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории туляремии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. +7(499)193-73-51, kkl41@mail.ru
- **Александр Сергеевич Семikhин** – к.т.н., руководитель лаборатории туляремии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. +7(499)193-73-51, asemikyin@yandex.ru

Поступила: 19.03.2019. Принята к печати: 6.05.2019.

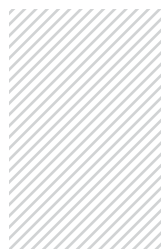
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana N. Demidova** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory of tularemia of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology, NF Gamaleya, st. Gamaleya, 18, Moscow, Russia, 123098. +7 (499)193-73-51, tanide2012@yandex.ru.
- **Vyacheslav P. Popov** – zoologist of the epidemiological Department of the anti-Plague center, 4 Musorgsky street, Moscow, 127490. 8 916-510-24-29
- **Tatiana V. Mikhailova** K. b.N., senior researcher of the laboratory of tularemia, National research centre of epidemiology and Microbiology them. N. F.Gamalei, 123098, Moscow, street Gamalei, 18. +7(499)193-73-51, kkl41@mail.ru
- **Alexander S. Semikhin** – Ph. D., head of tularemia laboratory of the National research centre of epidemiology and Microbiology. N. F.Gamalei, 123098, Moscow, street Gamalei, 18. +7(499)193-73-51, asemikyin@yandex.ru

Received: 19.03.2019. Accepted: 6.05.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-54-59>

Риски профессионального заражения ВИЧ. Постконтактная профилактика (на примере Свердловской области)

А. С. Подымова¹, А. А. Голубкова², В. А. Кукаркина^{*2}, Е. И. Сисин³

¹ ГБУЗ СО «Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД», г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³ Департамент Здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО-Югры), г. Ханты-Мансийск, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Свердловская область по уровню пораженности населения ВИЧ находилась к 2017 г. на 2-м месте среди всех субъектов Российской Федерации. На 01.01.17. пораженность ВИЧ-инфекцией жителей Свердловской области составляла 1,6%. Ежегодно в медицинских организациях области до 4 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией получают различные виды медицинской помощи. В этих условиях возрастает риски инфицирования медицинского персонала. **Цель:** оценить полноту и своевременность проведения постконтактной антиретровирусной терапии (АРВТ) среди медицинского персонала при аварии с экспозицией крови (АЭК) и определить риски профессионального инфицирования ВИЧ. **Материалы и методы.** Проанализировано 1678 оперативных донесений об АЭК за 2013–2016 гг. Общее число пострадавших при АЭК составило 1678 человек. Полученная информация о пострадавших была стандартизирована по признакам: профессии, факту наличия и характеру травмы, времени назначения АРВТ и причинам, по которым она не была проведена. Для сопоставления официальных данных и фактических о АЭК проведен опрос 398 сотрудников медицинских организаций. При обработке данных были использованы эпидемиологический, социологический и статистический методы. **Результаты:** в медицинских организациях Свердловской области с 2013 г. была введена регистрация всех АЭК, вне зависимости от ВИЧ статуса пациента. Количество зарегистрированных АЭК находилось в рассматриваемый период практически на одном уровне и составляло $6,7 \pm 0,3$ случаев на тысячу медицинского персонала. Частота АЭК у врачей в 1,7 раза выше, чем у среднего и младшего персонала ($t = 5,8$). Среди младшего медперсонала отмечалась тенденция к увеличению частоты возникновения аварийных ситуаций с ежегодным темпом прироста в 3,0%. В процессе исследования было установлено значительное расхождение в данных официальной регистрации АЭК и фактических. Риски при АЭК определялись профилем медицинского подразделения, профессией, стажем работы медработника, днём недели и даже временем суток. Количество лиц, получившим химиопрофилактику при АЭК уменьшается по причине позднего обращения за помощью, отказами от профилактики и отсутствием показаний к АРВТ при низкой опасности заражения. **Выводы:** вопросы профилактики профессионального инфицирования требуют нормативно-правового регулирования, а проводимые профилактические мероприятия должны быть ориентированы на установленные в процессе исследования риски.

Ключевые слова: медицинский персонал, профессиональные риски ВИЧ-инфекции, постконтактная профилактика

Конфликт интересов не заявлен

Для цитирования: Подымова А. С., Голубкова А. А., Кукаркина В. А., Сисин Е. И. Риски профессионального заражения ВИЧ. Постконтактная профилактика (на примере Свердловской области). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 54–59. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-54-59>.

Risks of HIV Infection for Medical Staff. Postexposure Prophylaxis (by the Example of the Sverdlovsk Region)

A. S. Podymova¹, A. A. Golubkova², V. A. Kukarkina^{**2}, E. I. Sisin²

¹ Sverdlovsk regional center for prevention and control of AIDS, Ekaterinburg, Russian Federation

² Ural state medical University of Ministry of Healthcare of Russia Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Health Department of Khanty-Mansiisk autonomous district, Khanty-Mansiisk, Russian Federation

* Для переписки: Кукаркина Вера Анатольевна, врач-эпидемиолог Свердловского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, 46. +7 (343) 240-12-54, spid-kukarkina@mis66.ru. ©Подымова А. С. и др.

** Kukarkina Vera, physician epidemiologist of Sverdlovsk regional center for prevention and control of AIDS, 46 Yasnaya str., Ekaterinburg, 620102, Russian Federation Phone. +7 (343) 240-12-54, spid-kukarkina@mis66.ru. ©Podymova AS et al.

Abstract

Introduction. The Sverdlovsk region is on the second place among all subjects of the Russian Federation on the level of infestation of the population is HIV. The prevalence of HIV-infected residents of the Sverdlovsk region is 1.6%. This corresponds to a generalized stage of infection. Annually in medical institutions of the Sverdlovsk region up to 4 million patients with HIV infection receive various types of medical care. In these conditions increase the risk of infection employees related to their professional activities. **Aims** of this study was to assess the completeness and timeliness of post-exposure antiretroviral therapy to employees in case of accidents with exposure to blood and to determine their professional the risks of infection.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS and the Department of epidemiology of the Ural State Medical University. The authors analyzed 1678 strategic messages in an emergency for 2013–2016. **Results.** In medical organizations of Sverdlovsk region in 2013 was introduced registration of all emergencies, regardless of the HIV status of the patient. The number of registered accidents was 6.7 ± 0.3 cases per 10 thousand employees. The frequency of emergency situations doctors have 1.7 times higher than the average staff and nurses. Among nurses there was a trend to increasing frequency of emergencies, with an annual growth rate of 3.0%. Changes in the frequency of emergency situations, the doctors and nurses are not installed. The authors found considerable variation in the number of accidents according to the official registration and results of the employee survey. The frequency of emergency situations is determined by the profile of the Department, business process, profession, work experience of the employee, day of week and time of day. The number of persons who received chemoprophylaxis during emergency situations, reduced annually. Reasons for the decline were later appeal for help, the failure of prevention and the absence of indications to antiretroviral therapy in low risk of infection. The proportion of doctors who are not receiving antiretroviral treatment was higher than the proportion of paramedical staff and nurses.

Conclusion. The prevention of occupational infections require legal regulation. Preventive actions should be focused on the set in the process of research risks.

Key words: medical staff, occupational risks of HIV-infection, post-exposure prophylaxis

No conflict of interest to declare.

For citation: Podymova AS, Golubkova AA, Kukarkina VA, Sisin EI. Risks of HIV Infection for Medical Staff. Postexposure Prophylaxis (by the Example of the Sverdlovsk Region) Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (3): 54–59 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-54-59](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-54-59).

Введение

На фоне эпидемии ВИЧ-инфекции в стране растет риск профессионального заражения ВИЧ оказывающего медицинские услуги персонала. Риск возрастает и в связи с активным расширением парентеральных вмешательств в диагностических и лечебных целях [1–3].

Заражение ВИЧ медицинских работников может произойти в результате неосторожного обращения с колющим и режущим медицинским инструментарием, при попадании биологической жидкости ВИЧ-инфицированных пациентов на слизистые оболочки или поврежденную кожу [4]. По оценкам ВОЗ, риск заражения ВИЧ через контаминированную кровь при однократном ранении острым инструментарием составляет около 0,3%, при попадании инфицированного биоматериала на поврежденную кожу или слизистые оболочки он снижается до 0,09% и отсутствует при попадании на неповрежденную кожу [4,5,6].

По официальной информации, в России с 2000 г. было зарегистрировано 6 случаев заражения медперсонала ВИЧ в результате выполнения профессиональных обязанностей.

Свердловская область по уровню пораженности населения ВИЧ находится на 2-м месте среди всех субъектов Российской Федерации. По данным на 01.01.17. ВИЧ были инфицированы 1,6% населения области, что соответствует генерализованной

стадии распространения инфекции. Ежегодно в медицинских организациях Свердловской области до 4 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией получают различные виды медицинской помощи. В этих условиях возрастают риски инфицирования медицинского персонала при выполнении ими профессиональных обязанностей.

С 2013 г. в области введена регистрация всех внештатных ситуаций, связанных с экспозицией крови у медицинских работников, вне зависимости от ВИЧ статуса пациента.

Цель исследования – оценить полноту и своевременность проведения постконтактной антиретровирусной терапии (АРВТ) медперсоналу при аварии с экспозицией крови (АЭК) и определить риски профессионального инфицирования ВИЧ.

Материалы и методы

В исследовании использовались данные регистрации аварийных ситуаций, связанных с экспозицией крови, актов расследования АЭК у медицинских работников и 1678 оперативным донесениям об АЭК за 2013–2016 гг. Была проанализирована информация обо всех официально учтенных случаях АЭК в медицинских организациях Свердловской области. Общее число пострадавших при АЭК составило 1678 человек. Исследование проводилось на базе Свердловского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД

Original Articles

и кафедры эпидемиологии Уральского государственного медицинского университета.

Данные о пострадавших были стандартизованы по профессии, факту наличия и характеру травмы, времени назначения АРВТ и причинам, по которым она не была назначена.

Для сравнительной оценки данных официально зарегистрированных и фактически возникающих случаев АЭК проведен опрос медперсонала по специально разработанной анкете. Всего были опрошены 398 медработников.

Для выявления уровня знаний об алгоритме действий при АЭК был проведен опрос студентов-медиков (122 студента).

В работе были использованы эпидемиологический, социологический и статистический методы исследования. Для анализа полученных данных применяли общепринятые статистические приемы, с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки показателя (m). Достоверность различия рассчитывали по t -критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В медицинских организациях Свердловской области трудятся 55 тыс. медицинских работников, из них 15 тыс. – специалисты с высшим медицинским образованием и 40 тыс. – со средним. Показатель распространенности ВИЧ-инфекции среди медработников составлял 745,6 на каждые 100 тыс. работающих, и он в 2,7 раза ниже, чем среди всего населения области (2023,3 на 100 тыс. населения). При этом только один медработник был инфицирован ВИЧ в результате профессиональной деятельности.

Учитывая то, что риск инфицирования медицинских работников ВИЧ при производственных травмах в случаях контакта с кровью ВИЧ-позитивных пациентов существует, мы провели анализ всех аварийных ситуаций с экспозицией крови в медицинских организациях с 2013 г. по 2016 г. Результаты анализа показали, что количество зарегистрированных АЭК находится, практически, на одном уровне и составляет в среднем $6,7 \pm 0,3$ на тысячу медработников. При этом, АЭК среди врачей регистрируются в 1,7 раза чаще, чем среди среднего и младшего персонала ($t = 5,8$). Можно констатировать, что и при работе младшего медицинского персонала в последние годы наметилась тенденция к увеличению частоты аварийных ситуаций, связанных с экспозицией крови, с ежегодным темпом прироста 3,0%, тогда как частота АЭК среди врачей и среднего персонала в анализируемый отрезок времени оставалась неизменной (рис. 1).

В процессе исследования было установлено значительное расхождение в количестве АЭК по данным официальной регистрации и результатам опроса медработников. Опрос показал, что ответы по количеству АЭК различались в три и более раза у врачей разных специальностей (рис. 2).

В течение анализируемого периода наибольшая доля АЭК приходилась на хирургические отделения стационаров – 29,7%, на втором месте – поликлиники (18,4%) и на третьем терапевтические отделения (11,0%).

По структурным подразделениям наибольшее количество АЭК приходилось на операционные 27,7%, в процедурных кабинетах произошли 18%

Рисунок 1.
Частота аварийных ситуаций с экспозицией крови в медицинских организациях Свердловской области в 2013–2016 гг.

Figure 1. The frequency of emergency situations with blood exposure in medical organizations of the Sverdlovsk region in 2013–2016.

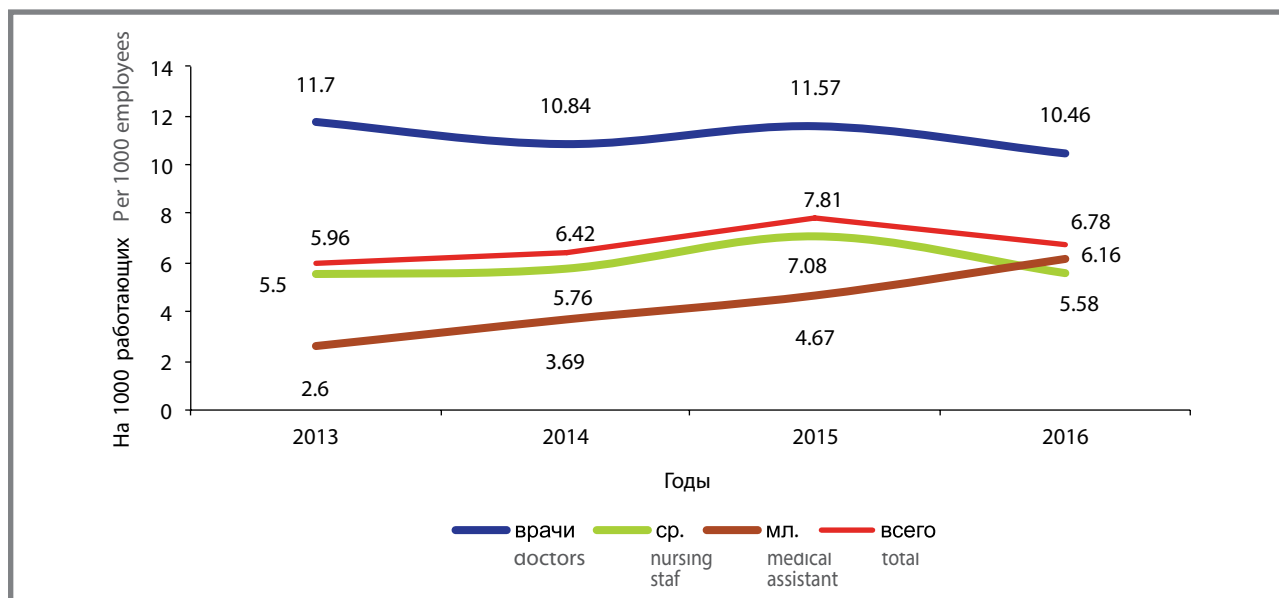
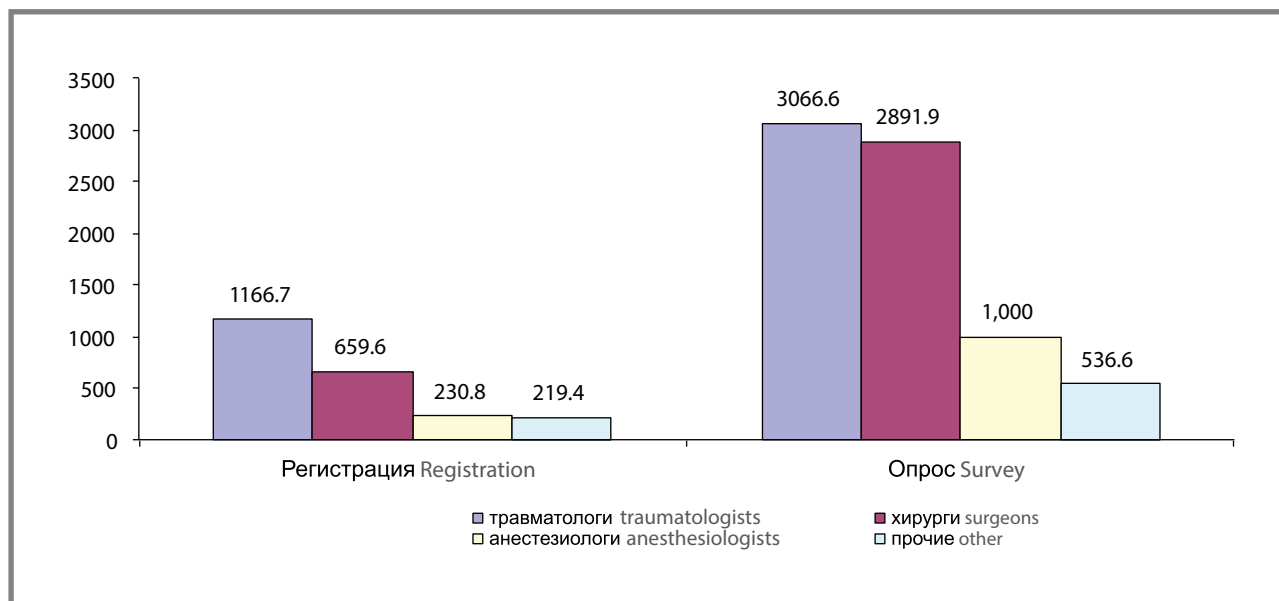


Рисунок 2.

Распределение аварийных ситуаций с экспозицией крови среди врачей разных специальностей (по данным официальной регистрации и результатам опроса)

Figure 2. Distribution of emergency situations with blood exposure among doctors of different specialties (according to official registration and survey results)



АЭК и 14% возникали в палатах, в том числе интенсивной терапии.

При распределении аварийных ситуаций по дням недели наибольшее количество регистрировалось в начале недели, а именно: со вторника по четверг (до 20,0%), тогда как в выходные дни, в связи с меньшей манипуляционной нагрузкой, количество АЭК уменьшалось до единичных.

В течение рабочего дня наибольшее количество АЭК приходилось на период с 9.00 до полудня, когда выполнялось основное количество оперативных вмешательств и процедур. В ночное время АЭК было значительно меньше, так как в это время проводятся медицинские манипуляции только по экстренным показаниям.

Более половины медицинского персонала, пострадавшего в аварийных ситуациях, составляли средние медицинские работники – 49,0%, врачи – 33,3%, младшего персонала – 12,3% и 5,5% АЭК пришлось на студентов, проходящих «медсестринскую» практику в терапевтических отделениях медицинских организаций

Среди врачей преобладали хирурги – 48,4% и акушеры-гинекологи – 17,7%, на долю врачей прочих специальностей приходилось 13,9%. Каждый десятый врач, пострадавший при АЭК, – врач-анестезиолог. Среди среднего медицинского персонала наибольшую долю составляли работающие в процедурных кабинетах, операционных и постовые медицинские сестры.

Не менее важным в оценке рисков возникновения АЭК в медицинских организациях был стаж работы медработника. В анализируемый период среди врачей и медицинских сестер преобладали лица со стажем работы более 6 лет, что косвенно

свидетельствует об их пренебрежении мерами безопасности.

Среди студентов – две трети АЭК, или 63,6%, приходились на студентов медицинского университета, и 36,4% – медицинского колледжа. Данные опроса студентов по выполнению алгоритма действий при возникновении аварийных ситуаций показали отсутствие знаний о действиях в нестандартных (аварийных) ситуациях, а значить и навыков поведения.

Большинство случаев АЭК у медперсонала были связаны с проколами кистей рук иглами (78,5%), в том числе в 60,0% полыми иглами. Уколы полрой иглой были более типичными травмами у среднего (78,1%) и младшего (67,3%) медицинского персонала, а шовной иглой и другим медицинским инструментарием – у врачей (41,1%). Порезы рук острыми инструментами зарегистрированы в 9,5% случаев, в 7,8% АЭК кровь пациента попадала на слизистую оболочку глаза и в 4,3% – на кожу (рис. 3).

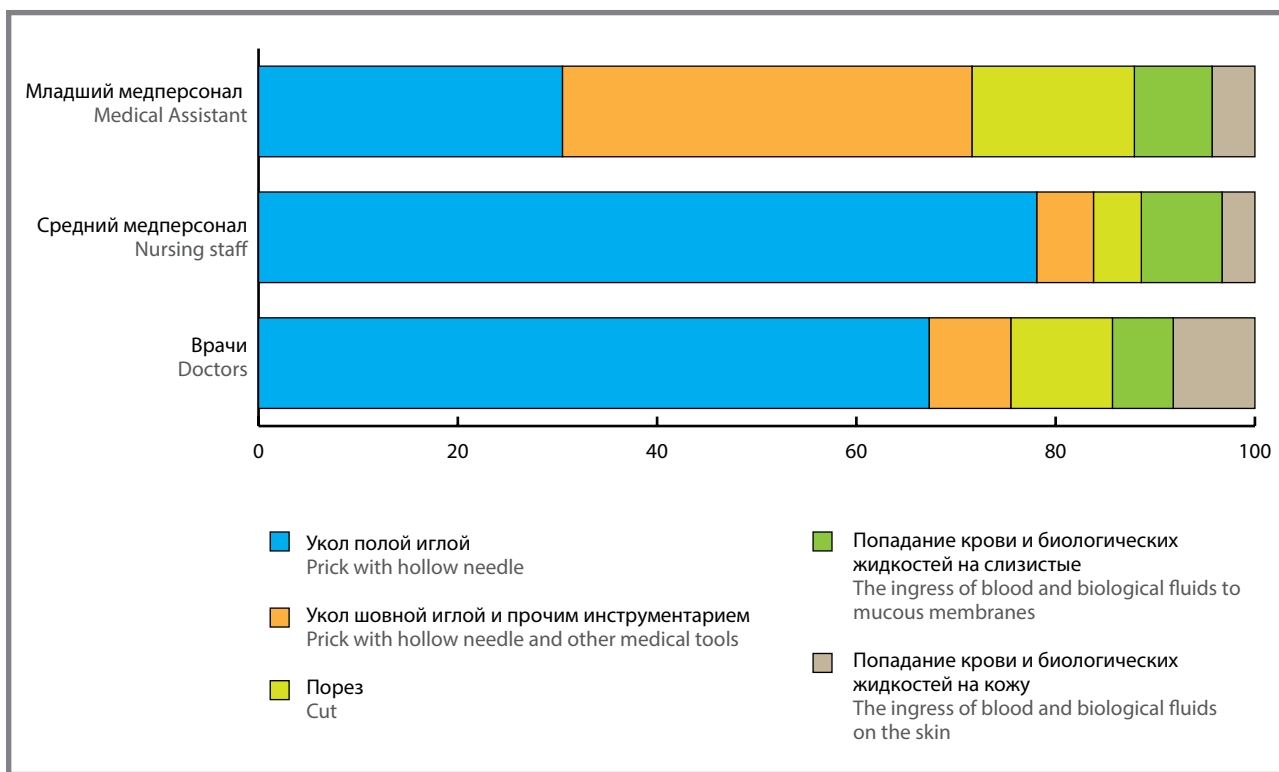
Анализ обстоятельств, при которых произошла аварийная ситуация, показал, что треть из них (30,3%) возникли во время операций, 23,5% – при постановке внутривенных инъекций и 19,2% – при работе с медицинскими отходами, разборке и мытье медицинского инструментария

По характеру АЭК риск заражения ВИЧ-инфекцией у сотрудников медицинских организаций чаще оценивался как средний (55,8% случаев), и в 10,0% – как высокий.

Специфической мерой профилактики профессионального заражения ВИЧ-инфекцией считается постконтактная профилактика, которая проводится в первые часы от момента травмы.

Рисунок 3.

Структура причин аварийных ситуаций с экспозицией крови и их распределение среди медицинского персонала
Figure 3. The structure of the causes of emergencies with blood exposure and their distribution among medical personnel



Анализ своевременности и полноты проведения постконтактной химиопрофилактики показал, что в 82,3% случаях химиопрофилактика назначалась своевременно, то есть в первые сутки от момента возникновения АЭК.

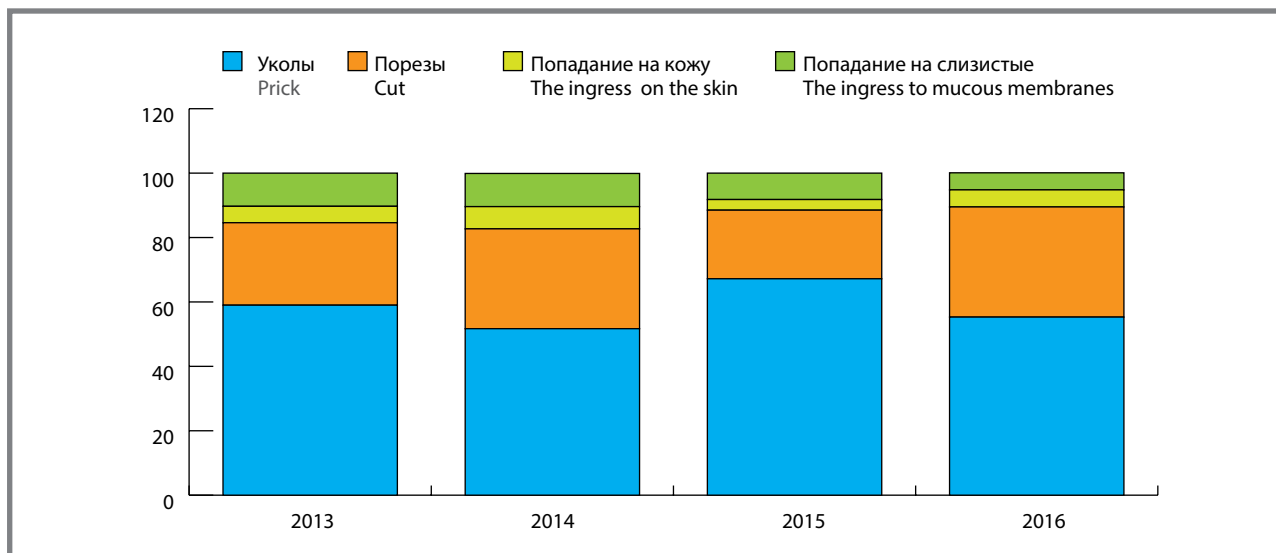
Количество получивших АРВТ в первые 24 часа от момента травмы в динамике увеличилось с 68%

(2012 г.) до 87,3% (2016 г.). Однако общее количество сотрудников, которым была назначена постконтактная химиопрофилактика, в последние годы уменьшилось с 86,6% (2013 г.) до 76,8% (2016 г.) и соответственно доля лиц, не получивших АРВТ, увеличилась в 2016 г. до 23,3% против 13,4% в 2013 г.

Рисунок 4.

Распределение медицинского персонала, не получившего постконтактную химиопрофилактику при аварийных ситуациях с экспозицией крови (2013–2016 гг.)

Figure 4. Distribution of medical personnel who did not receive post-exposure chemoprophylaxis in emergency situations with blood exposure (2013–2016)



Среди причин, по которым химиопрофилактика не назначалась, наибольшую долю (37,2%) составляли медработники, у которых риск инфицирования ВИЧ практически отсутствовал. Их количество в 2016 г. увеличилось до 59,1% против 22,0% в 2013 г., что обусловлено изменением подходов к регистрации АЭК, а именно тем, что с 2013 г. стали учитывать все АЭК вне зависимости от ВИЧ-статуса пациента. Другой причиной отсутствия химиопрофилактики при АЭК был отказ от проведения АРВТ (36,9%), в каждом четвертом случае (25,8%) химиопрофилактика не была проведена по причине позднего обращения пострадавших в специализированные медицинские организации (центр СПИД, КИЗ, КДК). Доля таких лиц составляла в среднем 5,4%, и в течение периода наблюдения практически не менялась.

У разных категорий медработников имели место различия и в полноте, и своевременности проведения постконтактной профилактики. Так, доля врачей, не получивших АРВТ, составляла 22,1%, и была выше, чем у среднего и младшего медицинского персонала – 16,6 и 15,7% соответственно.

Число медработников, отказавшихся от АРВТ, среди врачей увеличилось до 41,8%, и среди младшего медицинского персонала почти в два раза меньше (21,2%, $p < 0,01$).

Среди лиц с отсутствием постконтактной химиопрофилактики в 55,3% отмечены уколы при работе с острым медицинским инструментарием и у 34,2% – порезы. Такие травмы, безусловно, являлись абсолютным показанием к назначению постконтактной химиопрофилактики [4,5], но она не проводилась по перечисленным выше причинам (рис. 4).

Выводы

1. Распространенность ВИЧ-инфекции на территории определяет риски инфицирования ВИЧ медперсонала медицинских организаций. Свердловская область лидирует в стране по числу ВИЧ инфицированных
2. При аварийных ситуациях с экспозицией крови у медперсонала возникает риск инфицирования ВИЧ, который определяется профилем медицинского подразделения, профессиональными обязанностями, стажем работы, а также днём недели и временем суток.
3. Число лиц, получивших химиопрофилактику при АЭК, постоянно уменьшается по причине позднего обращения за специализированной помощью, отказа от АРВТ и отсутствия показаний к ее проведению при низкой опасности заражения.
4. Значительная доля отказов от АРВТ зарегистрирована среди врачей, при том, что среди них частота АЭК с высоким риском заражения в 1,7 раза выше, чем среди среднего и младшего медицинского персонала.

Таким образом, как показало наше исследование, вопросы профилактики профессионального инфицирования ВИЧ медицинского персонала в процессе выполнения ими профессиональных обязанностей требуют постоянного внимания на фоне обостряющейся в стране эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции. Профилактические мероприятия по пресечению инфицирования медперсонала ВИЧ должны быть ориентированы на установленные в процессе исследования риски и иметь под собой нормативно-правовую базу.

Литература

1. Официальная статистика ВИЧ-инфекции, СПИДа в Российской Федерации в 2016г. Доступно по: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spid-rf-2016.html> Ссылка активна на 30 марта 2019.
2. Беляков Н.А., Бобкова М.Р., Виноградова А.Н. и др. Вирус иммунодефицита человека. Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр; 2010.
3. Ванюков А.А., Горюхин В.Н., Зотов С.В. и др. Анализ показаний к госпитализации ВИЧ-инфицированных в инфекционный стационар // Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины». Санкт-Петербург; 2006. С. 62–63.
4. 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. № 1.
5. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции. Клинический протокол для Европейского рейтинга ВОЗ. Доступно по: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/78505/Chap_13_prophylaxis_rus.pdf Ссылка активна на 30 марта 2019.
6. Baggaley R.F., Boily M.C., White R.G., et al. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis // AIDS. 2006. N 20. P. 805–812.

References

1. Official statistics of HIV and AIDS in the Russian Federation in 2016. Available at: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spid-rf-2016.html> Accessed: 30 Mar 2019. (In Russ.)
2. Belyakov NA, Bobkova MR, Vinogradov AN, et al. Human immunodeficiency virus. Saint Petersburg: Baltic medical education center; 2010. (In Russ.)
3. Vanyukov AA, Gorodn VN, Zotov SV, et al. Analysis of the indications for hospitalization of HIV-infected patients in the infectious hospital. Materials of Russian scientific-practical conference dedicated to the 110th anniversary of the Department of infectious diseases of the Military medical Academy. S. M. Kirov «Infectious diseases: problems of public health and military medicine». Saint-Petersburg; 2006. P. 62–63. (In Russ.)
4. Voropaeva MO, Nikolaev AV, Malov IV, et al. Some epidemiological aspects of accidents with exposure to blood among health care workers. Siberian medical journal (Irkutsk). 2005;1. (In Russ.)
5. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. Clinical Protocol for the European ranking of the who. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/78505/Chap_13_prophylaxis_rus.pdf Accessed: 30 Mar 2019. (In Russ.)
6. Baggaley RF, Boily MC, White RG, et al. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2006;20:805–812.

Об авторах

- **Анжелика Сергеевна Подымова** – главный врач Свердловского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, 46.. givrach@livehiv.ru
- **Алла Александровна Голубкова** – д.м.н., профессор Уральского государственного медицинского университета. allagolubkova@yandex.ru.
- **Вера Анатольевна Кукаркина** – врач-эпидемиолог Свердловского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, 46. +7 (343) 240-12-54, spid-kukarkina@mis66.ru.
- **Евгений Игоревич Сисин** – начальник отдела медицинской реабилитации Департамент Здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа. sisinei@admhmao.ru

Поступила: 17.01.2019. Принята к печати: 16.05.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Angelica S. Podymova** – chief doctor of Sverdlovsk regional center for prevention and control of AIDS, Ekaterinburg, Russian Federation. allagolubkova@yandex.ru,
- **Alla A. Golubkova** – Dr. Sci. (Med.), professor of Ural state medical University, Yekaterinburg. allagolubkova@yandex.ru.
- **Vera A. Kukarkina** – physician epidemiologist of Sverdlovsk regional center for prevention and control of AIDS, 46 Yasnaya str., Ekaterinburg, 620102, Russian Federation Phone. +7 (343) 240-12-54, spid-kukarkina@mis66.ru.
- **Evgeny I. Sisin** – Head of the Medical Rehabilitation Department of the Health Department of the Khanty-Mansiysk Autonomous district. sisinei@admhmao.ru.

Received: 17.01.2019. Accepted: 16.05.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Особенности поствакцинального иммунитета к коклюшу у детского населения г. Липецка, новые возможности управления инфекцией

Т. В. Тимофеева*¹, Э. Г. Гооге¹, Н. М. Фатина²

¹ГУЗ «Липецкая областная клиническая инфекционная больница»

²Управление Роспотребнадзора по Липецкой области

Резюме

Актуальность. В структуре заболеваемости управляемыми инфекциями в РФ коклюш занимает одно из ведущих мест, в 2018 г. число случаев этой инфекции выросло в два раза по сравнению с 2017 г. **Цель.** Определение уровня поствакцинального иммунитета к коклюшной инфекции у детей г. Липецка в возрасте от 3 до 10 лет и оценка безопасности ревакцинации комбинированной вакциной против дифтерии и столбняка с бесклеточным коклюшным компонентом. **Материалы и методы.** Проведен анализ заболеваемости коклюшем и качества вакцинопрофилактики по данным планового серомониторинга в 2017 г. по г. Липецку. В отделе иммунопрофилактики Липецкой областной клинической инфекционной больницы в 2018 г. 100 пациентам проведена ревакцинация против коклюша, дифтерии и столбняка препаратом Адасель и оценена реактогенность препарата. **Результаты и обсуждение.** Установлена взаимосвязь эпидемического процесса коклюша и недостаточной длительностью поствакцинального иммунитета. **Выводы.** Особенности современной эпидемиологии коклюша диктуют необходимость изменения тактики вакцинации путем введения повторных ревакцинаций детей и взрослых с использованием бесклеточных вакцин. Полученные данные подтверждают безопасность и хорошую переносимость вакцины Адасель в условиях клинической практики. **Ключевые слова:** коклюш, заболеваемость, поствакцинальный иммунитет, вакцина, ревакцинация, Адасель, безопасность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Особенности поствакцинального иммунитета к коклюшу у детского населения г. Липецка, новые возможности управления инфекцией Тимофеева Т. В., Гооге Э. Г., Фатина Н. М. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 60–64. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-60-64>.

Post-Vaccination Immunity to Pertussis in Children of Lipetsk, New Management Capabilities to Infection

T. V. Timofeeva**¹, E. G. Googe¹, N. M. Fatina²

¹State Healthcare Institution Lipetsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Russian Federation

²Department Rospotrebnadzora of Lipetsk Region

Abstract

Relevance. In the structure of the incidence of controlled infections in the Russian Federation, whooping cough takes one of the leading places, and in 2018 there is a two-fold increase in the incidence compared with 2017. **The aim.** Determination of the level of post-vaccination immunity to pertussis infection in children of Lipetsk aged 3 to 10 years and assessment of the safety of booster vaccination with a combination vaccine against diphtheria and tetanus with acellular pertussis. **Materials and methods.** Analysis of the incidence of pertussis and the quality of vaccine prevention according to planned seromonitoring in Lipetsk (2017). 100 patients were vaccinated with a booster dose of Adacel. The study tested reactogenicity and safety of the vaccine. **Results.** There is a relationship between the epidemic process of whooping cough and the short duration of post-vaccination immunity. Epidemiology of whooping cough dictates the need to change the tactics of vaccination, the introduction of repeated revaccination of children and adults using cell-free vaccines. **Conclusions** The data obtained confirm the safety and good tolerability of the Adacel vaccine in clinical practice

Keywords: pertussis, morbidity, post-vaccination immunity, vaccine, booster, Adacel, safety

No conflict of interest to declare.

For citation: Post-Vaccination Immunity to Pertussis in Children of Lipetsk, New Management Capabilities to Infection. Timofeeva TV, Googe EG, Fatina NM *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 60–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-60-64>.

* Для переписки: Тимофеева Татьяна Викторовна, врач педиатр высшей категории отделения иммунопрофилактики Липецкой областной клинической инфекционной больницы, 398036 Россия, г. Липецк, ул. Гагарина дом 137, кв. 41. muzkib-poliklinika@yandex.ru. © Тимофеева Т. В. и др.
** Timofeeva Tatyana V., pediatrician of Immunoprophylaxis Department of Lipetsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, 398036 Russia, Lipetsk, Gagarin Street, 137- 41. emuzkib-poliklinika@yandex.ru. © Timofeeva TV et al.

Введение

Коклюш – острая антропонозная воздушно-капельная инфекция, вызываемая бактерией *Bordetella pertussis* и характеризующаяся повсеместным распространением, достаточно тяжелым клиническим течением, наличием серьезных осложнений со стороны дыхательной и нервной систем у детей грудного возраста, а также сохранением носительства возбудителя среди взрослых и детей. Несмотря на то, что с 1974 г. коклюш входит в число инфекций, вакцинация против которых осуществляется в глобальном масштабе, и достигнуты значительные успехи в снижении смертности и заболеваемости, инфекция до настоящего времени остается актуальной проблемой здравоохранения во всем мире.

В структуре заболеваемости управляемыми инфекциями в РФ коклюш до настоящего времени занимает одно из ведущих мест, а в 2018 г. отмечен двукратный рост заболеваемости по сравнению с 2017 г. [1]. Источниками коклюша являются больные с клинически выраженными и стертыми формами, а также бактерионосители, при контакте с которыми заболевание развивается у 90% восприимчивого контингента [2,3].

В сложившейся ситуации наблюдается тенденция роста экономического ущерба, наносимого ежегодно заболеваемостью коклюшем. За последнее десятилетие, согласно проведенным расчетам, ежегодный ущерб от коклюша в стоимостных показателях возрос в 7 раз и достиг почти 275 млн рублей (2016 г.) [4].

Специфическая профилактика коклюша в нашей стране осуществляется с 1959 г. Первые позитивные изменения в динамике заболеваемости коклюшем начали регистрироваться спустя 5–10 лет после введения массовой вакцинации, к 1975 г. показатель заболеваемости достиг минимального уровня, резко снизилась смертность. Однако в начале 1990 гг. в связи с низким охватом детского населения прививками вакциной АКДС заболеваемость коклюшем выросла [5]. В 2002 г. вновь удалось добиться сокращения заболеваемости коклюшем. Для удержания заболеваемости на спорадическом уровне (3,0–5,0 на 100 тыс. населения) необходимо поддерживать охват вакцинацией и ревакцинацией не менее 95% от всего населения, подлежащего иммунизации против коклюша в декретированные сроки [6,7].

Существующая в настоящее время в РФ система вакцинопрофилактики коклюша в рамках Национального календаря профилактических прививок, даже при высоком охвате иммунизацией, не обеспечивает длительного иммунитета, который начинает снижаться уже к школьному возрасту. Формирование коллективного иммунитета преимущественно за счет вакцинации и снижение естественного бустирования вследствие циркуляции возбудителя коклюша, вероятно, повысили восприимчивость детей старших возрастных групп

и молодых взрослых. В результате коклюш часто является причиной постоянного кашля у подростков и взрослых [2,3,8].

Результаты ограниченных серологических исследований с использованием ИФА, проведенных отечественными авторами, показали утрату защищенности от коклюша к возрасту 8–9 лет у половины своевременно привитых детей [9]. С серологическими данными коррелировали результаты анализа прививочного анамнеза детей, заболевших коклюшем – у 70 и 80% вакцинация была закончена более 5 лет назад [10]. В среднем у 30% детей школьного возраста, ранее не болевших коклюшем, определяются высокие уровни антител к возбудителю (IgG и IgA), что может быть результатом перенесенного заболевания, которое не было зарегистрировано [9,11] и которое можно было бы предупредить с помощью ревакцинации в возрасте 6–7 лет [8].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, позицию которого разделяет и Роспотребнадзор РФ, продолжительность поствакцинального иммунитета может быть увеличена с помощью введения последующих ревакцинирующих доз коклюшной вакцины («искусственное бустирование») [2,12]. Однако для второй и последующих ревакцинаций не может быть использована цельноклеточная вакцина из-за высокого риска развития поствакцинальных реакций и осложнений. Поэтому для ревакцинаций должна использоваться менее реактогенная бесклеточная вакцина [12]. В РФ в 2016 г. зарегистрирована комбинированная вакцина против дифтерии и столбняка (со сниженным содержанием анатоксинов) с бесклеточным коклюшным компонентом для ревакцинации лиц от 4 до 64 лет, которая оптимизирует управление коклюшной инфекцией [13].

Ревакцинация против коклюша проводится в десятках стран во всех регионах мира. Вторую ревакцинацию в 5–11 лет (так называемый педиатрический бустер) проводят Бельгия, Франция, Германия, Испания, Португалия, США и др., а в национальные календари прививок США, Канады, Германии, Израиля и Швейцарии и др. включена третья ревакцинация в 11 и 15 лет («подростковый бустер»). В Швейцарии, Германии, Италии ревакцинация проводится и взрослым старше 18 лет. Эпидемиологическая эффективность введения ревакцинации против коклюша дошкольников была показана, в частности, в проведенном в 2004–2007 гг. в Германии исследовании [14]. В земле Саксония ревакцинацию против коклюша дошкольников в возрасте 4–6 лет проводили, начиная с 1998 г. К 2006 г. заболеваемость коклюшем снизилась во всех возрастных группах населения, а по сравнению с другими регионами Германии, которые не внедряли ревакцинацию против коклюша, заболеваемость детей в дошкольном и младшем школьном возрасте снизилась в 3,5–4 раза. В Дании вторая

ревакцинация против коклюша детей в возрасте 5 лет была введена в 2003 г. [15]. В результате заболеваемость коклюшем снизилась во всех возрастных группах детского населения, но особенно в группах детей в возрасте 4–9 лет. Ревакцинация против коклюша была введена в Нидерландах в 2001 г. для детей в возрасте 4 лет, что привело к снижению заболеваемости в этой возрастной группе в 2 раза [16].

Применение бесклеточных коклюшных вакцин, предназначенных для иммунизации старших возрастных групп, создает возможность для реализации стратегии вакцинопрофилактики по типу «кокона» – проведение ревакцинации против коклюша всех лиц, контактирующих с непривитым новорожденным или ребенком раннего возраста [17].

Цель исследования – определение уровня поствакцинального иммунитета к коклюшной инфекции у детей г. Липецка в возрасте от 3 до 10 лет и оценка безопасности ревакцинации комбинированной вакциной против дифтерии и столбняка с бесклеточным коклюшным компонентом.

Материалы и методы

Проведен анализ заболеваемости коклюшем и качества вакцинопрофилактики по данным планового серомониторинга, проведенного в 2017 г. в г. Липецке. Используются данные государственных докладов по инфекционной заболеваемости Управления Роспотребнадзора по Липецкой области, Роспотребнадзора, форм статистического наблюдения № 2-2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и № 2-6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2016г.

В отделении иммунопрофилактики Липецкой областной клинической инфекционной больницы (ЛОКИБ) проведен анализ результатов серологического мониторинга к коклюшу, проведенного в 2017 г. Серомониторинг осуществлялся в два этапа. На первом этапе исследовались 200 сывороток крови от детей в возрасте от 3 до 10 лет (по 100 для возрастных групп 3 и 4 года и 9 и 10 лет). Взятие крови проводилось натощак из вены в объеме 3 и 4 мл в одноразовую пластиковую пробирку без антикоагулянта. Определение титров антител класса G (IgG) проводилось в лаборатории Роспотребнадзора методом иммуоферментного

анализа (ИФА). Серопозитивными считались сыворотки с уровнем антител IgG выше 11 ед. (согласно инструкции по применению используемого диагностического набора SAVYON-DIAGNOSTIX, Израиль). Проведенная серологическая диагностика выявила у 27,5% (n = 55) обследованных детей отсутствие защитных титров антител к коклюшу или титры ниже защитных. На втором этапе все серонегативные к коклюшу дети были направлены на консультацию в отделение иммунопрофилактики ЛОКИБ для определения причины серонегативности и подбора индивидуальной тактики вакцинации.

В отделении иммунопрофилактики ЛОКИБ в 2018 г. 100 пациентам проведена ревакцинация против коклюша, дифтерии и столбняка препаратом «Адасель» («Санofi Пастер», Франция), разрешенным к применению с 4-летнего возраста до 64 лет. Вакцина вводилась однократно 96 детям от 4 до 17 лет и 4 взрослым. Одна прививочная доза составляла 0,5 мл, вводилась внутримышечно в верхнюю треть плеча одновременно с другими вакцинами (кроме БЦЖ) или отдельно с интервалом 1 месяц после других прививок.

Степень реактогенности вакцины оценивалась по частоте и выраженности местных и общих реакций на введение препарата в течение 30 минут после инъекции и далее в течение 3 дней. Общие реакции оценивались по степени подъема температуры тела. Так, слабой реакцией считали подъем температуры до 37,5 °С при отсутствии симптомов интоксикации, средней – от 37,6 до 38,5 °С с умеренно выраженной интоксикацией и сильной – более 38,5 °С с выраженными явлениями интоксикации. Оценка выраженности местной реакции проводилась по объему инфильтрата, отека и площади гиперемии. При этом слабой реакцией считали гиперемию и инфильтрат или отек в месте инъекции до 2,5 см в диаметре, средней силы – от 3 до 8см и сильной – более 8 см.

Результаты и обсуждение

В последнее десятилетие в г. Липецке среди заболевших коклюшем дети составляли более 95%. В 2014 и 2016 гг. медицинские организации г. Липецка в выполняли планы прививочной работы (табл. 1), но своевременно (по достижении возраста 12 мес.) были вакцинированы против коклюша в разные годы лишь 47 и 49% детей.

Таблица 1.
Охват вакцинацией детей разных возрастных групп против коклюша в Липецкой области
Table 1. Vaccination coverage of children different age groups against pertussis in the Lipetsk region

Охват вакцинацией, % Vaccination coverage, %								
Возраст: 0 и 1мес. 29дней Age: 0 and 1 months 29 days			1Возраст: год и 1год 11мес. 1 year – 1 year 11 months			Возраст: 2года и 2года11мес. 29дней 2 years – 2 years 11 months 29 days		
2014 г.	2015 г.	2016 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
46,97	47,05	48,79	97,65	97,44	97,3	98,15	98,11	97,57

Значительно лучший охват отмечается при достижении возраста 24 мес. – от 97,6 до 97,3%, в возрасте до 36 мес. – от 97,57 до 98,15%.

Проведенное в 2017 г. в г. Липецке обследование на напряженность иммунитета к коклюшу детей 3 и 4 лет ($n = 100$) и детей 9 и 10 лет ($n = 100$) показало, что защитные антитела выявлены у 145 детей (72,5%), у 27,5% детей ($n = 55$) титры антител были ниже защитных. Частота серонегативных пациентов по возрастным группам: 35% из 100 обследованных в возрасте 3 и 4 лет и 20% из 100 обследованных детей в возрасте 9 и 10 лет.

В отделении иммунопрофилактики ЛОКИБ был изучен вакцинальный статус 55 детей, оказавшихся серонегативными к коклюшу. Выяснилось, что все дети были привиты вакцинами российского производства АКДС или Бубо-кок. Из 55 серонегативных детей 36% были школьного возраста, 64% – 3 и 4 лет. Все дети были повторно обследованы для определения уровня иммунитета к коклюшу, а также на антитела к паротиту, гепатиту В, кори, краснухе, дифтерии. Повторное исследование сывороток крови в лаборатории ЛОКИБ подтвердило результаты первого – 55 детей не были защищены от коклюша. Представляет интерес, что у 8 (14,5%) детей не обнаружено защитных антител и к другим инфекциям: у 6 детей и к гепатиту В, у одного и к кори и гепатиту В, у одного – к паротиту и еще у одного и к паротиту и гепатиту В. Все дети, имевшие недостаточный титр антител к гепатиту В, были иммунизированы не по схеме, а с удлиненными интервалами между прививками. Трое детей, серонегативных к паротиту и кори на момент обследования относились к группе часто болеющих детей.

Из прививочного анамнеза было установлено, что из 55 детей у 3 детей (5,5%) были нарушения в календаре прививок против коклюша (удлиненны интервалы между вакцинациями и ревакцинацией), один (1,8%) ребенок страдал эпилепсией с частыми приступами, 5 (9%) детей часто болели простудными заболеваниями, один (1,8%) ребенок имел признаки иммунодефицита (рожден недоношенным, с внутриутробной инфекцией). У остальных 45 детей причина низких титров к коклюшу не выявлена. По данным литературы известно, что некоторые пациенты могут недостаточно хорошо вырабатывать иммунный ответ на определенные вакцины. Это относится к определению «антительного дефицита с нормальными иммуноглобулинами» или «синдрому дисфункции антител», но главной причиной серонегативности все-таки можно считать угасание поствакцинального иммунитета через определенное время после прививок. Известно, что иммунитет после натуральной инфекции составляет 4 и 20 лет, после вакцинации цельноклеточной коклюшной вакциной – 4 и 14 лет, а бесклеточной коклюшной вакциной – 3 и 10 лет [18].

Всем проконсультированным в отделении иммунопрофилактики детям были даны рекомендации

провести очередные ревакцинации вакциной «Адасель» (Adacel, SanofiPasteur), содержащей коклюшный, дифтерийный и столбнячный компоненты. А 8 человек получили рекомендации на одновременное введение нескольких вакцин, так как были серонегативны еще и к другим инфекциям.

Среди 100 привитых вакциной Адасель: детей 4 ребенка – от 4 до 5 лет, 91 ребенок – 6 и 13 лет, 1 подросток (14 лет), взрослых – 4 человека (46 лет – 1 чел., 34 года – 1 чел., 56 лет – 2 чел.).

Согласно инструкции при одновременном применении Адасель с другими вакцинами, каждый препарат следует вводить разными шприцами, в разные участки тела (предпочтительно, в разные конечности). Была проведена сочетанная вакцинация: вместе с Адасель в один день два ребенка были привиты против ветряной оспы и еще два – инактивированной вакциной против полиомиелита. Среди пациентов, получивших сочетанную вакцинацию, побочных реакций не было отмечено.

Среди вакцинированных 74 ребенка и 4 взрослых были здоровы, 22 детей имели отклонения (у одного ребенка – бронхиальная астма, один ребенок был с детским церебральным параличом, 5 детей – с атопическим дерматитом, 12 детей относились к часто болеющим, один ребенок страдал от инфекции мочевыводящих путей, один ребенок с ожирением, один ребенок с кардиомиопатией).

В поствакцинальном периоде проведена оценка реактогенности препарата Адасель. После введения вакцины Адасель у 4 детей отмечалась общая реакция слабой степени, у 4 детей – болевые ощущения в месте инъекции, у 5 детей зарегистрирована местная реакция, из них у одного ребенка – сильная и у четырех – средней тяжести. У одного ребенка диагностирована интеркуррентная острая кишечная инфекция. Общие поствакцинальные реакции купировались на вторые сутки после ревакцинации без применения жаропонижающих средств. Местные реакции купировались в течение 2 суток. Медикаментозная терапия антигистаминными препаратами назначалась лишь одному ребенку с сильной местной реакцией в виде отека и гиперемии более 10 см в диаметре. Осложнений при вакцинации препаратом Адасель зарегистрировано не было.

Заключение

Не смотря на высокий и своевременный охват профилактическими прививками против коклюша детей в возрасте первых 2 лет в г. Липецке, заболеваемость данной инфекцией в регионе продолжает оставаться высокой. Вероятными причинами сложившейся ситуации являются постепенное угасание поствакцинального иммунитета к возрасту 4–7 лет. Определение уровня противокклюшных антител у детей в возрастных группах 3–4 и 9–10 лет показало, что у всех обследованных детей были обнаружены антитела к коклюшу. Доля сывороток с уровнем антител ниже

защитного составила 27,5%. В возрастной группе детей 3–4 лет доля сывороток низким уровнем антител составила 35%, в группе детей 9–10 лет – 20%. Данный факт может говорить о том, что школьники переносят коклюш в стертых или субклинических формах, а лабораторная диагностика эффективна не всегда [19].

Таким образом, особенности современной эпидемиологии коклюшной инфекции диктуют необходимость изменения тактики вакцинации путем введения повторных ревакцинаций детей и взрослых

с использованием бесклеточных вакцин. Полученные в нашей работе результаты свидетельствуют о низкой реактогенности и хорошей переносимости вакцины «Адасель» как среди детей 4–17 лет, так и среди взрослых. Применение вакцины позволяет проводить вакцинопрофилактику коклюша у детей, подростков и взрослых наряду с вакцинацией против дифтерии и столбняка в сроки, регламентированные Национальным календарем профилактических прививок и предотвратить экономические издержки, связанные с лечением больных коклюшем.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018г. Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 Ссылка активна на 20 марта 2019.
2. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015 // *Weekly Epidemiological Recommendations*. 2015. Vol. 90, N 35. P. 433–460.
3. Зайцев Е.М., Мазурова И.К., Петрова М.С. Совершенствование диагностики коклюша у взрослых с длительным кашлем // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009. № 2. С. 70–75.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. 268 с. Доступно по: http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf Ссылка активна на 20 марта 2019.
5. Тайц Б.М., Рахманова А.Г. Эпидемическая характеристика коклюша в Санкт-Петербурге. Вакцинопрофилактика. Краткий справочник; 2001. С. 289–291.
6. Костинов А.М., Костинов М.П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста // *Инфекция и иммунитет*. 2018. № 3. С. 284–294.
7. Басов А.А., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г. Результаты изучения специфического иммунитета к коклюшу у детей разного возраста // *Евразийский союз ученых*. 2014. № 5. С. 66–68.
8. Михеева И.В., Салтыкова Т.С., Михеева М.А. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений // *Журнал инфектологии*. 2018. № 4. С. 14–23.
9. Басов А.А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2016. 20 с.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2015 г.: Государственный доклад. Барнаул: Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю; 2016. 256 с.
11. Гореликова, Е.В. Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и эпидемиологического надзора за коклюшем: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2006.
12. Письмо Роспотребнадзора РФ N201/2412-16-31 от 29.02.2016 «О разъяснении эпидемиологической целесообразности ревакцинации против коклюша».
13. ЛП 003707-280616, 2019, Адасель [Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная]
14. Hellebrand W. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. // *BMC Infectious Diseases*. 2009. N 9. P. 22.
15. Dalby T, Hoffmann P.S. Epidemiology of pertussis in Denmark, 1995 to 2013 // *EuroSurveillance*. 2016. Vol. 36, N 21. P. 30334.
16. De Greeff S.C., Mooi F.R., Schellekens J.F. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in the Netherlands // *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008. Vol. 27, N 3. P. 218–223.
17. Wiley K.E., Zuo Y., Macartney K.K. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy // *Vaccine*. 2013. N 31. P. 618–625.
18. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. СПб: Комментарий; 2014. С. 157–8.
19. Попова О.П. Коклюш у детей: клинико-иммунологические аспекты, диагностика и лечение. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Москва; 2014. С. 9–10.

References

1. Infektsionnaya zabolevaemost' v Rossiyskoy Federatsii za yanvar' – dekabr' 2018 g. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 Accessed: 20 Mar 2019. (In Russ.)
2. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015. *Weekly Epidemiological Recommendations*. 2015;90(35):433–460.
3. Zaytsev EM, Mazurova IK, Petrova MS Sovershenstvovanie diagnostiki koklyushu u vzroslykh s dlitel'nykm kashlem. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009;2:70–75. (In Russ.)
4. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moskva. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka; 2018. 268 p. Available at: http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf Accessed: 20 Mar 2019. (In Russ.)
5. Tayts BM, Rakhmanova AG. Epidemicheskaya kharakteristika koklyusha v Sankt-Peterburge. *Vaktsinoprofilaktika. Kratkiyspravochnik*; 2001. P. 289–291. (In Russ.)
6. Kostinov AM, Kostinov MP. Zabolevaemost' koklyushem i effect of revaktsinatsii detey doskol'nogo i shkol'nogo vozrasta. *Infektsiya i immunitet*. 2018;3:284–294. (In Russ.)
7. Basov AA, Tsvirkun OV, Gerasimova AG. Rezul'taty izucheniya spetsificheskogo immuniteta k koklyushu u detey raznogo vozrasta. *Evrasiyskiy soyuz uchenykh*. 2014;5:66–68. (In Russ.)
8. Mikheeva IV, Saltykova TS, Mikheeva MA. Tselesoobraznost' i perspektivy vaktsinoprofilaktiki koklyusha bez voznastnykh ograniicheniy. *Zhurnal infekologii*. 2018;4:14–23. (In Russ.)
9. Basov AA. Epidemicheskyy protsess koklyusha na sovremennom etape: avtoref. diss. ... kand. med.nauk. Moscow; 2016. Available at: [http://www.crie.ru/pdf/disser1\(basov\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/disser1(basov).pdf) Accessed: 20 Mar 2019. (In Russ.)
10. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Altayskom krae v 2015 g. Gosudarstvennyy doklad. Upravlenie Rospotrebnadzora po Altayskomu krayu. Barnaul; 2016. 256 p. (In Russ.)
11. Gorelikova, E.V. Optimizatsiya kliniko-laboratornoy diagnostiki i epidemiologicheskogo nadzora za koklyushem: avtoref. dis. ...kand. med. nauk. Perm'; 2006. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01003293144> active on 10.04.2019 Accessed: 20 Mar 2019. (In Russ.)
12. Pismo Rospotrebnadzora RF N201/2412-16-31 ot 29.02.2016 «O raz'yasnenii epidemiologicheskoy tselesoobraznosti revaktsinatsii protiv koklyusha». (In Russ.)
13. LP 003707-280616, 2019, Adasel' (Vaktsina dlya profilaktiki differii (s umenshennym sodержaniem antigena), stolbnyaka i koklyusha (beskletochnaya), kombinirovannaya, adsorbirrovannaya). (In Russ.)
14. Hellebrand W. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9–22. Doi:10.1186/1471-2334-9-22
15. Dalby T, Hoffmann P. Epidemiology of pertussis in Denmark, 1995 to 2013. *EuroSurveillance*. 2016;21(36):30334. Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.36.30334
16. De Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in the Netherlands. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27(3):218–23.
17. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013;31:618–625.
18. Babachenko IV. *Koklyush u detey*. Saint Petersburg: Kommentariy; 2014. P. 157–158. (In Russ.)
19. Popova OP. *Koklyush u detey: kliniko-immunologicheskie aspekty, diagnostika i lechenie*. Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni dokt. Moscow; 2014. P. 9–10. (In Russ.)

Об авторах

- **Татьяна Викторовна Тимофеева** – врач-педиатр высшей категории отделения иммунопрофилактики Липецкой областной клинической инфекционной больницы. 398036 Россия, г. Липецк, улица Гагарина дом 137, кв. 41.+7-910-742-34-78. muzkib-poliklinika@yandex.ru.
- **Эльвира Гельдибертовна Гоге** – врач-педиатр отделения иммунопрофилактики Липецкой областной клинической инфекционной больницы. muzkib-poliklinika@yandex.ru.
- **Нина Михайловна Фатина** – главный специалист-эксперт отдела эпиднадзора Управления Роспотребнадзора по Липецкой области. ocgsn@lipetsk.ru.

Поступила: 17.04.2019. Принята к печати: 20.05.2019.

Контент доступен под лицензией ССВУ 4.0.

About the Authors

- **Tatyana V. Timofeeva** – pediatrician of the highest category of Immunoprophylaxis Department of Lipetsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital. Russia, Lipetsk, Gagarin Street, 137, 41. +7-910-742-34-78. muzkib-poliklinika@yandex.ru.
- **Elvira G. Goge** – pediatrician of Immunoprophylaxis Department of Lipetsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital. muzkib-poliklinika@yandex.ru.
- **Nina M. Fatina** – expert-epidemiologist of Department Rospotrebnadzor of Lipetsk Region. ocgsn@lipetsk.ru.

Received: 17.04.2019. Accepted: 20.05.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-65-70>

Опыт формирования и реализации региональной программы иммунизации детского населения Санкт-Петербурга против папилломавирусной инфекции

А. С. Симаходский¹, М. Ф. Ипполитова^{*2}

¹ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр для детей «Ювента» (репродуктивное здоровье)», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Комплексный подход к сохранению репродуктивного здоровья включает в том числе первичную профилактику рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Вакцинация девочек 11–14 лет против вируса папилломы человека является приоритетным направлением в борьбе с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. **Цель работы** – показать методологию правового обеспечения, формирования и реализации программы по иммунизации против ВПЧ, не входящей в Национальный календарь профилактических прививок, на примере созданной в Санкт-Петербурге системы учреждений и служб, ориентированных на охрану репродуктивного здоровья детей и подростков. **Материалы и методы.** Первичная специфическая профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний осуществлялась сертифицированными вакцинами: двухвалентной для защиты от ВПЧ типов 16 и 18 и четырехвалентной – от типов 6, 11, 16, 18. Сведения о вакцинации вносились в сертификат о профилактических прививках (форма № 156/у-93 А6). Определение величины подлежащих вакцинации контингентов, учет распространенности инфекционных заболеваний осуществлялся по данным статистических форм: № 30 «Сведения о медицинской организации», № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 5 «Сведения о профилактических прививках». **Результаты.** Вакцинацией с 2012 г. по 2014 г. охвачены 22 548 девочек в возрасте от 12 до наступления 14 лет (13% от подлежащих), с 2015 г. по 2018 г. – 13 062 девочек (7,5% от подлежащих). В первую очередь прививали девочек, находящихся на полном государственном обеспечении и входящих в группу риска (из семей с отягощенным онкологическим анамнезом). С 2015 г. стали прививать и девушек до 17 лет. Планируемый охват в 2019 г. составит 9,2% от подлежащего иммунизации контингента. Все вакцинируемые являлись пациентами детских городских поликлиник. **Заключение.** Мировая практика использования вакцинации против онкогенных вирусов доказала свою эффективность в отношении папилломавирусной инфекции. До принятия решения о включении прививок против ВПЧ-инфекции в Национальный календарь профилактических прививок органы здравоохранения субъектов РФ могут вести активный поиск возможностей формировать и реализовывать региональные программы вакцинации. Нами показан один из возможных путей. Сложившиеся благоприятные условия для развития службы охраны здоровья матери и ребенка способствуют включению вакцинации против ВПЧ-инфекции в календари прививок субъектов Российской Федерации.

Ключевые слова: молодежные консультации, центры охраны репродуктивного здоровья подростков, охрана репродуктивного здоровья детей и подростков, инфекции, передающиеся половым путем, программа вакцинопрофилактики ВПЧ, порядок финансирования

Конфликт интересов не заявлен

Для цитирования: Симаходский А. С., Ипполитова М. Ф. Опыт формирования и реализации региональной программы иммунизации детского населения Санкт-Петербурга против папилломавирусной инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 65–70. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-65-70>.

* Для переписки: Ипполитова М.Ф., к.м.н., главный врач Городского консультативно-диагностического центра для детей «Ювента» (репродуктивное здоровье), Санкт-Петербург, Старо-Петергофский пр., д 12. +7 (921) 932-45-15, dr.ippolitova@gmail.com. ©Симаходский А. С. и др.

Experience of Formation and Implementation of the Regional Program of Immunization of Children's Population of St. Petersburg against Papillomavirus InfectionAS Simakhodsky¹, MF Ippolitova^{**2}¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City consultative – diagnostic medical center «Juventa»**Abstract**

An integrated approach to maintaining reproductive health includes, among other things, primary prevention of cervical cancer and other diseases associated with the human papillomavirus. Girls 11–14 years old vaccination against human papillomavirus is a priority in the fight against HPV-associated diseases. The purpose of the work is to show the methodology of legal support for the formation and implementation of the HPV vaccine prevention program, which is not included in the National Vaccination Calendar, using the example of the system, institutions and services aimed at protecting the reproductive health of children and adolescents in St. Petersburg.

Materials and methods. Primary specific prophylaxis of HPV-associated diseases was carried out by certified vaccines: bivalent – for protection against HPV types 16 and 18, and tetravalent – for types 6, 11, 16, 18. Information on vaccination was included in the certificate of preventive vaccinations, form No. 156/y- 93 A6. Determining the size of contingents to be vaccinated, taking into account the prevalence of infectious diseases was carried out according to the statistical forms: No. 30 «Information about the medical organization», No. 2 «Information about infectious and parasitic diseases», No. 5 «Information about preventive vaccinations».

Results. From 2012 to 2014, 22,548 girls between the ages of 12 and 14 years of age (13% of the subject) were covered by vaccination; from 2015 to 2018, 13,062 girls (7.5% of the subject) were covered. First of all, girls who are on full state support and are at risk (from families with an oncologic history) were vaccinated. From 2015, young woman under 17 years old began to be vaccinated. The planned coverage in 2019 will be 9.2% of the population to be immunized. All vaccinated were patients of children's city polyclinics. **Conclusion.** The world practice of using vaccination against oncogenic viruses has proven its effectiveness against human papillomavirus infection. Before deciding on the inclusion of vaccines against HPV infection in the National Schedule of Vaccines, the health authorities of the constituent entities of the Russian Federation should actively look for opportunities to form and implement regional vaccination programs. We have shown one of the possible ways. The current favorable conditions for the development of maternal and child health services contribute to the inclusion of vaccination against HPV infection in the immunization schedules of the constituent entities of the Russian Federation.

Key words: youth consultations, adolescent reproductive health centers, reproductive health of children and adolescents, sexually transmitted infections, HPV vaccination program, funding arrangements

No conflict of interest to declare.

For citation: Simakhodsky AS, Ippolitova MF. Experience of Formation and Implementation of the Regional Program of Immunization of Children's Population of St. Petersburg against Papillomavirus Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 65–70 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2019-18-3-65-70>.

Введение

Озабоченность врачей всех специальностей ростом онкологической заболеваемости и смертности от рака требует поиска эффективных путей профилактики. Совершенствуются общие методологические принципы профилактики рака, касающиеся: отказа от вредных привычек; приверженности здоровому питанию и образу жизни; своевременного обращения за медицинской помощью; улучшения экологической обстановки, активного отдыха. С профилактической и контрольной целью идет поиск новых маркеров онкологических заболеваний. Доказана роль вирусов в развитии ряда онкологических поражений. По заключению экспертов Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC), прямым канцерогенным действием на человека обладают:

- вирусы гепатита В и С, вызывающие рак печени;
- определенные типы папилломавирусов человека (ВПЧ), являющихся причинным агентом рака шейки матки, некоторых опухолей аногенитальной области и других локализаций;
- вирус Эпштейна-Барр, провоцирующий целый ряд злокачественных новообразований;
- герпесвирус человека 8-го типа, играющий важную роль в возникновении саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы, болезни Кастлемана и некоторых других патологических состояний;
- вирус Т-клеточного лейкоза человека, являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых, первичной выпотной лимфомы (Primary Effusion Lymphoma, PEL), а также тропического спастического парализа (TSP) и ряда других неонкологических заболеваний;

* For correspondence: Ippolitova M.F., Cand. Sci. (Med.), chief doctor of City consultative – diagnostic medical center «Juventa», 190020, Saint-Petersburg, Staro-Petergofsky pr. 12. +7 (921) 932-45- 15, ippolitova@gmail.com. ©Simakhodsky AS et al.

- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), не обладающий трансформирующими генами, но создающего необходимые условия (иммунодефицит) для возникновения рака.

Доказаны эффективность вакцинации против ВПЧ, экономическая рентабельность первичной специфической профилактики по отношению к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний [1,2].

Большой группой ученых обоснована значительная распространенность, высокая вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями [3]. Авторы исследовали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени мазки из влагалища и цервикального канала у женщин, мазки из уретры и/или мочу у мужчин с оценкой. Удельный вес ВПЧ-позитивных среди женщин составил 34,4%, среди мужчин — 39,9%. Сочетание нескольких типов ВПЧ чаще регистрировалось у молодых. Наиболее распространенным у женщин и мужчин был 16-й тип ВПЧ. Последующие ранговые места распределялись следующим образом: у женщин далее следовали 31, 52, 18, 56 типы, у мужчин — 52, 56, 45, 18 типы; 50-й тип был выявлен только у женщин. Папилломавирусная инфекция среди больных с опухолевыми процессами регистрировалась в 1,9 раза чаще, чем с воспалительными. В 2009 г. с аналогичной информацией вышел доклад Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одобренный членами Стратегической консультативной группы экспертов (SAGE), предназначенный для использования работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации в различных странах [4]. Изложенная позиция представляла интерес для финансовых организаций, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения. Это был первый документ с позицией ВОЗ в отношении вакцин против болезней, вызываемых ВПЧ, который послужил основанием для формирования и реализации в Санкт-Петербурге региональной программы вакцинации девочек 12–14 лет против ВПЧ в 2011–2014 гг.

На последних совещаниях экспертов 14 февраля и 31 мая 2019 г. в Москве, 28 марта 2019 г. в Санкт-Петербурге ведущие специалисты однозначно высказались за включение в Национальный календарь профилактических прививок вакцинацию против ВПЧ. По мнению ведущих специалистов, до принятия этого решения органы здравоохранения субъектов должны вести активный поиск возможностей формировать и реализовывать региональные программы. Нами показан один из возможных путей. Сложившиеся благоприятные условия для развития службы охраны здоровья матери и ребенка способствуют включению вакцинации против ВПЧ-инфекции в календари прививок субъектов Российской Федерации.

Цель исследования – показать успешность методологии правового обеспечения формирования и реализации программы по вакцинопрофилактике ВПЧ, не входящей в Национальный календарь профилактических прививок, на примере созданной в Санкт-Петербурге системы, учреждений и служб, ориентированных на охрану репродуктивного здоровья детей и подростков.

Материалы и методы

Первичная специфическая профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний осуществлялась сертифицированными вакцинами: двухвалентной – для защиты от ВПЧ типов 16 и 18 и четырехвалентной – типов 6, 11, 16, 18. Вакцинированы с 2012 г. по 2014 г. 22 548 девочек (13% от подлежащих) в возрасте от 12 до наступления 14 лет, с 2015 г. по 2018 г. – 13 062 девочки (7,5% от подлежащих). В первую очередь прививали девочек, находящихся на полном государственном обеспечении, и из группы риска (из семей с отягощенным онкологическим анамнезом). С 2015 г. возрастная граница прививаемых расширилась до 17 лет. Планируемый охват в 2019 г. составит 9,2% от подлежащих иммунизации. Все вакцинируемые являются пациентами детских городских поликлиник (табл. 1).

Все сведения по вакцинации вносились в сертификат о профилактических прививках, форма № 156/у-93 А6.

Таблица 1.
Охват вакцинацией (возраст и вид вакцины)
Table 1. Vaccination coverage (age and type of vaccine)

Возраст, лет Age, years	Вакцинация двухвалентной вакциной Vaccination bivalent vaccine	Вакцинация четырёхвалентной вакциной Vaccination tetravalent vaccine	Всего вакцинировано Total vaccinated
12	3428	12312	15740
13	4102	12993	17095
14	107	2005	2112
15	9	236	245
16	3	219	218
17	9	161	200

Определение величины подлежащих вакцинации контингентов, учет распространенности инфекционных заболеваний осуществлялся по данным статистических форм: № 30 «Сведения о медицинской организации», № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 5 «Сведения о профилактических прививках».

Результаты и обсуждение

С 1998 г. в Санкт-Петербурге начала формироваться система учреждений и служб, в задачу которых входит работа по охране репродуктивного здоровья подростков. Ранее созданные ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр для детей «Ювента» (репродуктивное здоровье)» и детское гинекологическое отделение на 30 коек в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова» взяли на себя функции базовых в оказании медицинской помощи девочкам. Для первичной медико-санитарной помощи подросткам, работы с родителями и педагогами, проведения тематических семинаров и тренингов по профилактике нежелательной беременности, инфекций, передающихся половым путем, была необходима организация структур, которые могли бы вызывать интерес и доверие.

Совместный проект Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Восточно-Европейского комитета Швеции позволил внедрить модель молодежных консультаций, адаптированную к реальным городским условиям [5,6]. На сегодняшний день в 16 административных районах города функционируют 22 молодежные консультации (центры охраны репродуктивного здоровья подростков). В настоящее время стало очевидным, что наличие разветвленной сети молодежных консультаций, связанных с медицинскими, социальными и образовательными учреждениями,

обеспечит успех любого массового мероприятия среди подростков.

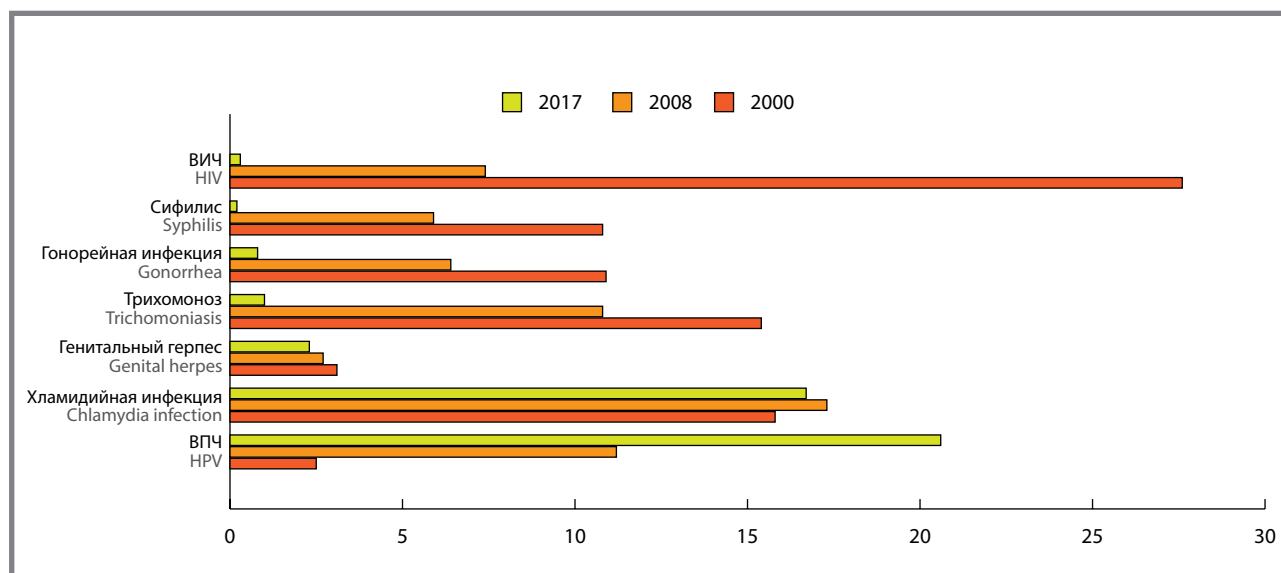
Востребованность медицинских структур для детей подросткового возраста подтвердилась заинтересованностью этого контингента, которая выразилась в росте посещаемости и положительной динамики ряда показателей, представленных на рисунке 1.

Параллельно достоверному снижению распространенности инфекций, передающихся половым путем, отмечено значительное уменьшение числа аборт у девушек до 18 лет: с 1348 (2006 г.) до 164 (2018 г.). Такая убедительная положительная динамика свидетельствует об эффективности системы охраны репродуктивного здоровья подростков, включающей молодежные консультации [6].

В 2006–2007 гг., когда в Российской Федерации были зарегистрированы вакцины против ВПЧ, постоянно велись дискуссии об эффективности вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции. К 2010 г. накопился фактологический материал по снижению рака шейки матки у привитых и ряд стран ввели в национальные прививочные календари вакцинацию против ВПЧ. К 2015 г. 44 страны мира обеспечили плановую вакцинацию против ВПЧ (7,8), а к началу 2019 г. уже 92, причем 20 из них не только девочек, но и мальчиков (9,10).

В Санкт-Петербурге сложилась благоприятная ситуация для внедрения вакцинопрофилактики ВПЧ при наличии доказательной базы по эффективности этого мероприятия и наличии информационного обеспечения подростковой среды и их родителей, а также разветвленной сети детских поликлиник, тесно связанных с службами охраны репродуктивного здоровья (молодежными консультациями), в качестве основных исполнителей. Исходя из постановления Правительства Санкт-Петербурга от 28.06.2011 № 835 «О Комплексной программе «Наука, Промышленность. Инновации»

Рисунок 1.
Динамика показателей здоровья подростков на 100 тыс. детского населения
Figure 1. Dynamics of indicators of adolescent health per 100 ths children



в Санкт-Петербурге на 2012–2015 годы» Комитетом по здравоохранению была разработана программа «О плане мероприятий по профилактике, раннему выявлению и лечению онкологической патологии и материально-техническому обеспечению государственных учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга, оказывающих медицинскую помощь лицам, страдающим онкологическими заболеваниями на 2012–2014 годы». Пункт 1.3 указанной программы: «Вакцинация против вируса папилломы человека в возрасте до 13 лет» с финансированием в 2012 г. 140,0 млн рублей, сроком исполнения 2012–2014 гг. Исполнителем мероприятий выступили администрации районов Санкт-Петербурга. Постановляющая часть полностью соответствовала вышедшему позже постановлению Правительства Санкт-Петербурга от 25.12.2013 № 1039 «О порядке принятия решений к разработке государственных программ Санкт-Петербурга, формированию, реализации и проведения оценки эффективности их реализации». Администрации районов Санкт-Петербурга стали получателями ассигнований, так как в их ведении находятся детские поликлиники и молодежные консультации. В компетенцию отделов здравоохранения административных районов входит обязанность проведения торгов. За Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга осталась функция распределения ассигнований по годам исполнения программы с учетом численности детского населения.

Подробное освещение нормативно-правовых документов обусловлено не только их высоким рангом в юридической иерархии, но и тем, что, благодаря им, появляется возможность подготавливать подзаконные акты (приказы, распоряжения).

Таким образом, нормативные документы все расставили по своим местам: Комитет финансов ежегодно в Закон «О бюджете Санкт-Петербурга» закладывает ассигнования по каждому из административных районов, распределенных Комитетом по

здравоохранению, далее администрации районов проводят торги и детская поликлиника получает выделенный объем иммунобиологических препаратов и расходных материалов.

В каждом из районов была организована информационная компания с привлечением местной прессы, радио, педагогических коллективов, с проведением групповых и индивидуальных бесед с подростками. Комитет по здравоохранению организовал общегородскую пресс-конференцию с участием руководителей города и Комитета по здравоохранению, главных специалистов. По городским медийным каналам осуществлялись выступления детских онкологов, гинекологов, эпидемиологов. Совместно с волонтерами (из числа студентов-медиков) организовывались акции, в частности «Твое здоровье – в твоих руках», «Подросток – наше будущее», «Профилактика рака шейки матки», о необходимости вакцинации, приверженности здоровому образу жизни.

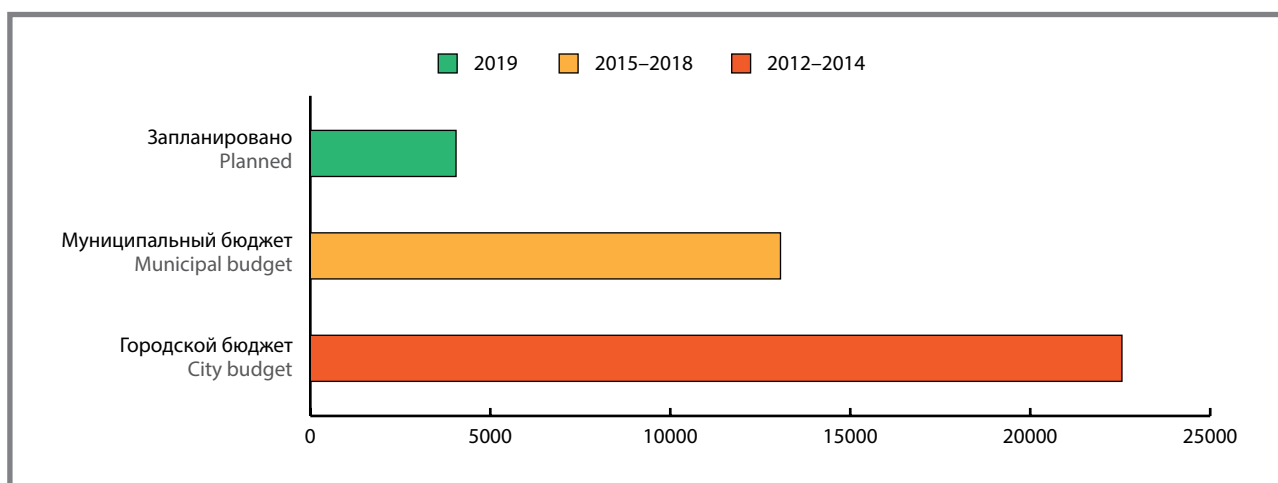
В период реализации программы число обратившихся по вопросам вакцинации против ВПЧ значительно превысило возможности вакцинации за счет средств бюджета. Наряду с государственными учреждениями повысился охват вакцинацией против ВПЧ в негосударственных медицинских учреждениях. Муниципальные власти в различных районах города изыскивали дополнительные средства для закупки вакцины.

На рисунке 2 показана динамика иммунизации девочек 12–17 лет против ВПЧ за 8 лет. Наглядно видна эффективность городской программы, в годы действия которой консолидируются все источники финансирования.

Заключение

Представленный материал отражает опыт работы специалистов, органов управления здравоохранением Санкт-Петербурга всех уровней по внедрению вакцинации против ВПЧ. Пройденный

Рисунок 2.
Вакцинация девочек 12–17 лет
Figure 2. Vaccination of girls 12–17 years



до настоящего времени путь сопровождался, прежде всего, принятием нормативно-правовых документов. По нашему мнению, это явилось «пропуском» к эффективной работе с населением, медицинским персоналом детских поликлиник и молодежных консультаций. В работу были вовлечены педагогические коллективы, Комитет по делам молодежи, средства массовой информации.

Участие Правительства Санкт-Петербурга повысило уровень ответственности всех структур, реализующих программу, стала понятной схема расходов

выделенных ассигнований и необходимость продолжения начатой работы.

Комплексный подход к сохранению репродуктивного здоровья, включающий специфическую вакцинацию девочек-подростков против ВПЧ, информирование, профилактику рискованного поведения доказал свою эффективность (11,12) в борьбе с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями и явился стратегически оправданным направлением в борьбе с раком шейки матки.

Литература

1. Намазова-Баранова Л.С., Федосеева М.В., Баранов А.А. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (1): 13–30. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1988.
2. Рудакова А.В., Харит С.М., Лялина Л.В. и др. // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 6. С. 494–500.
3. Зыкова Т.А., Неродо Г.А., Богомолова О.А. и др. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями // Медицинский вестник Юга России. 2018. Т. 9, № 1. С. 42–50.
4. Доклад ВОЗ 2009, 84, 117–132 No. 15 10 APRIL 2009, 84th YEAR. P. 117–132. Доступно по: <http://www.who.int/wer> Ссылка активна на 20.03.2019.
5. Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф. Молодежная консультация как новая структура детской поликлиники. В сб. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. Материалы конгресса. Москва; 2002. С. 446–447.
6. Ипполитова М.Ф., Симаходский А.С. Эффективность профилактических мероприятий, направленных на сохранение и укрепление репродуктивного здоровья подростков. Ж. «Детская больница», № 2, 2014, С. 10–16.
7. Айрапетян Л. FDA расширило возраст, когда может применяться вакцина Гардасил 9, 2018. Доступно по: <https://medvestnik/contentnews/> Ссылка активна на 20.03.2019.
8. Краснополянский В.И., Логотова Л.С., Зароченцева Н.В. и др. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // Альманах клинической медицины. 2015. № 37. С. 105–110.
9. Резолюция совета экспертов «Папилломавирусная инфекция: обзор накопленного опыта в решении мультидисциплинарной проблемы» // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. № 6. С. 109–113.
10. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 – Recommendations // Vaccine. 2017. Vol. 35, N 43. P. 5753–5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069.
11. Праведная К. Как прививка от ВПЧ помогает защитить от рака, 2019. Доступно по: <https://snob.ru/entry/172758> Ссылка активна на 20.03.2019.
12. Bekkers R, Meijer C, Massuger L, et al. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer; a Dutch moment // Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 100, № 3. P. 451–454.

References

1. Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Baranov Alexander A. New Horizons of National Immunization Calendar. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (1): 13–30. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1988
2. Rudakova AV, Kharit SM, Lyalina LV, et al. Cost-Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination in Adolescent Girls in Russian Federation. Pediatric pharmacology. 2017;14(6):494–500. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i6.1832
3. Zyкова TA, Nerodo GA, Bogomolova OA, et al. Prevalence, viral load and types diversity of high-risk HPV in patients with inflammatory and tumor diseases. Medical Herald of the South of Russia. 2018;9(1):42–50. (In Russ.) doi:10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50
4. WHO. WHO Report 2009, 84, 117–132 No. 15 10 APRIL 2009, 84th YEAR. P. 117–132. Available at: <http://www.who.int/wer> Accessed: 20 Mar 2019.
5. Simahodskij AS, Ippolitova MF. Molodezhnaya konsultatsiya kak novaya struktura detskoj polikliniki. V sb. Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurgii. Materialy kongressa. Moskva; 2002. P. 446–447. (In Russ.)
6. Ippolitova M.F., Simahodskij A.S. Efficacy of prophylactic activities aimed on maintenance and promotion of the reproductive health in children. Children's hospital. № 2, 2014, P 10–16.
7. Ajrapetyan L. FDA rasshirilo vozrast, kogda mozhet primenyat'sya vakcina Gardasil 9, 2018. Available at: <https://medvestnik/contentnews/> Accessed: 20 Mar 2019. (In Russ.)
8. Krasnopol'skij VI, Logutova LS, Zarochenceva NV, et al. Effektivnost' vakcinoprofilaktiki VPCH-associirovannyh zaboolevanij i raka shejki matki v Moskovskoj oblasti. Al'manah klinicheskoj mediciny. 2015;37:105–110. (In Russ.)
9. Rezolyutsiya soвета ehkspertov «Papillomavirusnaya infektsiya: obzor nakoplenogo opyta v reshenii mul'tidistsiplinarnoj problemy». Ehpideimiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2018;6:109–113. (In Russ.)
10. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. Vaccine. 2017;35(43):5753–5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069
11. Pravednaya K. Kak privivka ot VPCH pomogaet zashchitit' ot raka, 2019. Available at: <https://snob.ru/entry/172758> Accessed: 20 Mar 2019. (In Russ.)
12. Bekkers R, Meijer C, Massuger L, et al. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer; a Dutch moment. Gynecol Oncol. 2006;100(3):451–454.

Об авторах

- **Анатолий Семёнович Симаходский** – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней с курсом неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, главный внештатный педиатр Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого д. 6–8. +7 (921) 932-45-15, simanat@inbox.ru.
- **Марина Федоровна Ипполитова** – к.м.н., главный врач Городской консультативно-диагностического центра для детей «Ювента» (репродуктивное здоровье), Санкт-Петербург, Старо-Петергофский пр., д. 12. +7 (921) 932-45-15, dr.ippolitova@gmail.com.

Поступила: 18.04.2019. Принята к печати: 3.06.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anatoli S. Simahodsky** – Dr. Sci. (Med.), prof, head of Department of Children Diseases with neonatology courses of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, visiting head doctor of Healthcare Committee of Saint Petersburg 197022 Saint Petersburg, 6–8 L. Tolstogo street. +7 (921) 932-45-15, simanat@inbox.ru.
- **Marina F. Ippolitova** – Cand. Sci. (Med.), chief doctor of City consultative-diagnostic medical center «Juventa», 190020, Saint-Petersburg, Staro-Petergofsky pr. 12. +7 (921) 932-45-15, ippolitova@gmail.com.

Received: 18.04.2019. Accepted: 3.06.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-71-81>

Эпидемиологические проявления крымской геморрагической лихорадки (на примере Астраханской области)

С. В. Углева*¹, В. Г. Акимкин²¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва**Резюме**

Введение. Эпидемиологическая ситуация, сложившаяся на территории Астраханской области, свидетельствует об активизации природного очага Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ, Крым-Конго геморрагическая лихорадка – ККГЛ), обусловленная резким увеличением переносчиков и хранителей возбудителя КГЛ – клещей *Hyalomma marginatum*. Природные условия в сочетании с хозяйственной деятельностью человека (животноводство, растениеводство) и недостаточный объем противоклещевых мероприятий создают благоприятную обстановку для популяции переносчиков и, следовательно, для циркуляции вируса КГЛ. **Цель исследования** – выявление особенностей эколого-эпидемиологических проявлений КГЛ на территории Астраханской области с 2000 по 2016 г. **Материал и методы.** В качестве материалов для исследования использованы данные за 2000–2016 гг. из первичных учетных документов (форма № 058/у и форма № 060/у), карт эпидемиологического обследования очагов инфекционного заболевания (учетная форма № 357/у), данные эпизоотологических обследований 11 районов Астраханской области, г. Астрахани и стационаров многолетнего наблюдения за очагами. Материалы анализировались с помощью описательно-оценочных эпидемиологических методов. **Результаты.** Проведенный мониторинг состояния природных очагов КГЛ на территории Астраханского региона, который является эндемичным по этой инфекции, показал сохраняющуюся тенденцию к расширению ареала КГЛ. За анализируемый период (2000–2016 гг.) на территории Астраханской области был зарегистрирован 151 случай заболевания КГЛ, среднемноголетний показатель заболеваемости населения составил $0,88 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения. Заболевание регистрируется во всех районах области и в г. Астрахани, но наиболее часто в пойменно-дельтовых районах, где имеются благоприятные условия для выпаса скота. Четко прослеживается связь инфекции с определенными ландшафтами, где обеспечивается необходимый комплекс условий для циркуляции возбудителя.

Ключевые слова: Крымская геморрагическая лихорадка, Астраханская область, иксодовые клещи, природный очаг

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Углева С. В., Акимкин В. Г. Эпидемиологические проявления крымской геморрагической лихорадки (на примере Астраханской области). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 71–81. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-71-81>.

Epidemiological Manifestations of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (on the Example of Astrakhan Region)

S. V. Ugleva**¹, V. G. Akimkin²¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation²Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia**Abstract**

Background. The epidemiological situation in the Astrakhan region indicates the activation of the natural foci of the Crimean–Congo hemorrhagic fever (CCHF), due to a sharp increase in carriers and guardians of the CCHF pathogen, *Hyalomma marginatum*, on both farm animals and in open biotopes. Natural conditions in combination with human activities (animal husbandry, crop production) and the lack of anti-tick measures create a favorable environment for the population of vectors and, therefore, for the circulation of the CCHF virus. **Aim** - identification of features of ecological and epidemiological manifestations of the CCHF in the Astrakhan region in 2000–2016. **Results.** The state of the natural foci of CCHF was monitored, which is endemic and the most severely occurring natural

* Для переписки: Углева Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. +7 (8512)38-50-77, +7 905-360-87-77, uglevasv@rambler.ru. ©Углева С. В. и др.

** For correspondence: Ugleva Svetlana V. – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Astrakhan State Medical University, 414000, Astrakhan, ul. Baku, 121. +7 (8512) 38-50-77, +7 905-360-87-77, uglevasv@rambler.ru. ©Ugleva SV et al.

focal disease of arbovirus etiology in the Astrakhan region, preserving the tendency to expand the range. For the analyzed period from 2000 to 2016. 151 cases of CCHF were registered in the Astrakhan region, the average long-term incidence rate of the population was 0.88 ± 0.2 per 100 ths of the population. The disease is registered in all districts of the region and the city of Astrakhan, but the largest number is noted in the floodplain-delta regions, where there are favorable conditions for grazing cattle. There is a clear connection between the infection and certain landscapes, where the necessary set of conditions for the circulation of the pathogen is provided.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Astrakhan region, ixodic ticks, natural focus

No conflict of interest to declare.

For citation: Ugleva SV, Akimkin VG. Epidemiological Manifestations of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (on the Example of Astrakhan Region). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 71–81 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-71-81](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-71-81).

Введение

В последнее десятилетие отмечается активизация природных очагов трансмиссивных инфекций, передающихся клещами, обусловленная комплексным воздействием биотических и абиотических факторов. Одной из наиболее актуальных по эпидемическим проявлениям инфекций на юге европейской части Российской Федерации является Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) [1–3]. Эпидемиологическая обстановка по КГЛ в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах (ЮФО и СКФО) продолжает оставаться нестабильной: в течение анализируемого периода (2000–2016 гг.) случаи КГЛ регистрировались ежегодно [4–7]. Эпидемические проявления КГЛ зарегистрированы в Ставропольском крае, Астраханской, Волгоградской, Ростовской областях, в республиках Калмыкия, Дагестан, Ингушетия, Карачаево-Черкессия, Кабардино-Балкария. Для Ростовской области и Ставропольского края КГЛ следует рассценивать как «возвращающуюся» инфекцию, для Волгоградской области, Республик Калмыкия, Дагестан, Ингушетия и Карачаево-Черкесской республики – как «новую» [6].

Цель настоящего исследования – выявление особенностей эколого-эпидемиологических проявлений Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) на территории Астраханской области в 2000–2016 гг.

Материал и методы

В качестве материалов для исследования использованы данные за 2000–2016 гг. из первичных учетных документов форм федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», 058/у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку», 357/у «Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания», 003/у «Медицинская карта стационарного больного», представленных Центром гигиены и эпидемиологии в Астраханской области. Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа по КГЛ были изучены

абсолютные показатели заболеваемости населения и интенсивные (на 100 тыс. населения), а также структура природно-очаговых инфекций, распределение их по административным территориям, ландшафтно-географическим зонам, по возрастным, профессиональным группам, а также среди городского и сельского населения.

Основной метод исследования – эпидемиологический. Использовались методики эпидемиологического анализа: прямолинейное выравнивание динамического ряда показателей заболеваемости. Для оценки достоверности различий между показателями использовался критерий достоверности Стьюдента. Оценка направления и силы связи, а также количественной зависимости между характеристиками эпидемического процесса проводилась с использованием корреляционного анализа.

Частоту контакта населения с клещами учитывали по обращаемости людей по поводу присасыванием клещей в лечебно-профилактические организации области.

Изучены энтомологические данные при обследовании 11 районов Астраханской области, г. Астрахани и стационаров многолетнего наблюдения за очагами. Сбор иксодовых клещей проводили с крупного рогатого скота (КРС) и в открытых стациях. Учет осуществлялся на постоянной (контрольной) группе животных с периодичностью один раз в семь дней в течение всего сезона активности клещей. В природе сбор и учет клещей проходил один раз в семь дней в течение всего сезона их активности. Численность клещей, собранных в открытых стациях, определяли с учетом числа особей, снятых с флага на 1 км маршрута.

Картографирование территории Астраханской области по уровню заболеваемости населения проведено на основании расчетов среднесезонных показателей по административным образованиям области (г. Астрахань, муниципальные сельские районы области).

Результаты и обсуждение

За анализируемый период (2000–2016 гг.) на территории Астраханской области был зарегистрирован 151 случай заболевания КГЛ,

среднемноголетний показатель заболеваемости составил $0,88 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения. Случаи КГЛ регистрировались ежегодно (кроме 2014 г.). На территории области следует выделить три подъема заболеваемости: 2001–2002 гг., 2005–2007 гг. и 2010 г., причем каждый подъем сменялся резким снижением. Для научно обоснованной характеристики динамики заболеваемости мы применили методы вариационной статистики. Так, уравнение регрессии, соответствующее линейному тренду $Y = -0,0684x + 1,4978$, при коэффициенте детерминации $R^2 = 0,1523$, свидетельствует об отрицательной тенденции в динамике заболеваемости (рис. 1).

Оценка внутригодовой динамики заболеваемости КГЛ позволила выявить закономерные подъемы в весенне–летний период, заболеваемость регистрировалась с апреля по август, достигая максимальных показателей в июне (рис. 2). Выявленная сезонность обусловлена активностью популяции иксодовых клещей, их основных прокормителей, а также влиянием природно-климатического и антропогенного факторов (более интенсивное освоение природных ресурсов) в весенне–летний период.

Случаи КГЛ начинают регистрироваться в апреле. В мае наблюдается статистически значимый

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости КГЛ в Астраханской области в 2000–2016 гг.

Figure 1. Dynamics of incidence of CCHF in the Astrakhan region in 2000–2016

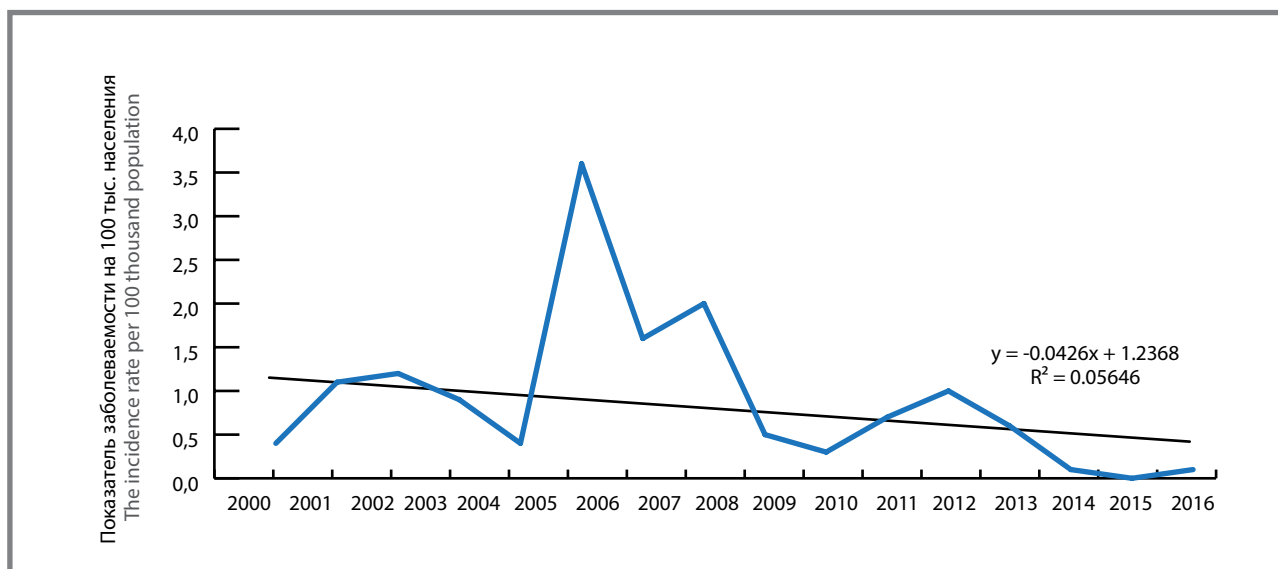
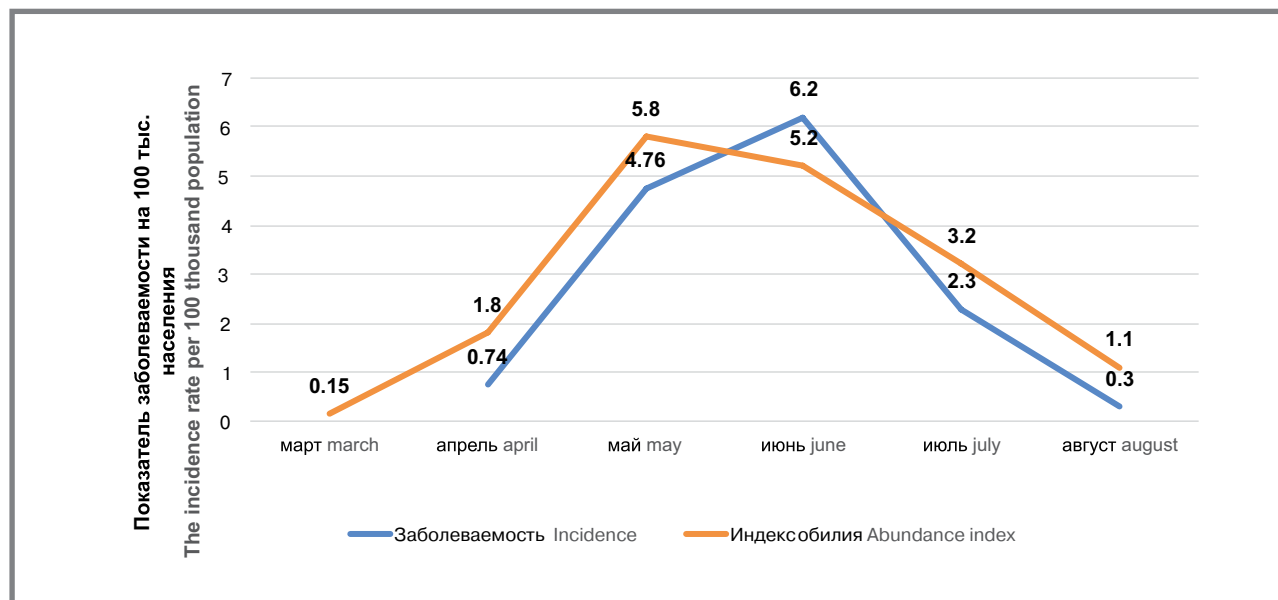


Рисунок 2.

Возрастная структура больных КГЛ на территории Астраханской области в 2000–2016 гг.

Figure 2. Age structure of patients with CCHF in the Astrakhan region in 2000–2016



($p < 0,01$) рост числа заболевших по сравнению с апрелем (в 5,8 раза). В июне число больных КГЛ еще более возрастает по сравнению с маем, однако статистически этот рост недостоверен ($p > 0,05$). В июле число заболевших по сравнению с июнем резко снижается, разница статистически достоверна (в 2,6 раза $p < 0,05$). В августе за изучаемый период зарегистрировано 3 случая КГЛ.

При проведении корреляционного анализа сезонного распределения случаев КГЛ в 2000–2016 гг. и числом лиц, обратившихся по поводу присасывания клеща *H. marginatum* в те же месяцы, установлена сильная положительная степень связи ($r = +0,95$). Это свидетельствует о том, что интенсивность внутригодового распределения заболеваемости КГЛ в Астраханской области определяется активностью нападения инфицированных клещей. Данный факт свидетельствует о прямой зависимости сезонной заболеваемости от активности переносчика инфекции.

В таблице 1 приводятся данные о динамике и уровне заболеваемости КГЛ на отдельных административных территориях Астраханской области в 2000–2016 гг. Если в 2000–2004 гг. заболеваемость регистрировалась в 5 районах области

и в г. Астрахани, то в 2005 г. в эпидемический процесс были вовлечены еще 4 района.

Наиболее продолжительно эпидемический процесс при данной инфекции регистрировался в г. Астрахани в течение 13 лет, в районах Красноярском – 10 лет, в Приволжском – 8 лет, Харабалинском и Камызякском – 7 лет.

Представленные данные свидетельствуют о том, что случаи заболевания КГЛ в течение анализируемого периода наблюдались во всех административных территориях области. При корреляционном анализе длительности течения эпидемического процесса на отдельных административных территориях и численности проживающего в них населения выявлено наличие слабой ($r = -0,07$) отрицательной связи. Таким образом, длительность эпидемического процесса при этой инфекции не зависела от численности населения.

За изучаемый период случаи заболевания КГЛ регистрировались в 74 населенных пунктах области. Наибольшее число таких пунктов выявлено в Приволжском и Красноярском районах (13 и 10 соответственно), в которых было зарегистрировано наибольшее число больных (27 и 19 соответственно), наименьшее – на территории Ахтубинского

Таблица 1.
Динамика и уровень заболеваемости КГЛ на административных территориях Астраханской области в 2000–2016 гг.

Table 1. The dynamics and incidence rate of the CCHF in the administrative territories of the Astrakhan region in 2000–2016

Административная территория (район) Administrative territory	Число лет регистрации Number of years of registration	Абсолютное число больных The absolute number of patients	Показатель на 100 тыс. населения $M \pm m$ Indicator per 100 ths population $M \pm m$
Приволжский Volga district	8	27	$61,8 \pm 4,7$
Красноярский Krasnoyarsk district	10	19	$53,3 \pm 4,07$
Харабалинский Kharabalinsky district	7	17	$41,2 \pm 3,06$
Енотаевский Enotaevsky district	4	10	$37,3 \pm 2,7$
Камызякский Kamyzyaksky district	7	14	$28,7 \pm 2,02$
Лиманский Liman district	5	7	$21,9 \pm 1,4$
Черноярский Chernoyarsky district	4	4	$19,7 \pm 1,3$
Наримановский Narimanov district	6	8	$17,6 \pm 1,1$
Икрянинский Ikryaninsky district	6	8	$16,7 \pm 1,02$
Володарский Volodarsky district	6	8	$16,7 \pm 1,02$
Ахтубинский Akhtubinsky district	4	5	$7,01 \pm 0,2$
г. Астрахань Astrakhan	13	23	$4,4 \pm 0,07$

и Черноярского районов (5 и 4 соответственно). Заболевания КГЛ выявлялись только в трех городах области: Астрахани, Камызяке, Ахтубинске.

В 2000–2016 гг. заболеваемость населения КГЛ регистрировалась в 11 сельских районах области и в г. Астрахани. За указанный период среднегодовые показатели заболеваемости населения широко варьировали в пределах территории области, от единичных случаев (Ахтубинский, Черноярский районы) до 61,8 на 100 тыс. населения (Приволжский район). Эти сведения указывают на различную степень интенсивности эпидемического процесса КГЛ в природных биотопах, и подтверждают приуроченность природных очагов КГЛ к определенным территориям.

Распределение территорий риска проведено с использованием интенсивных показателей заболеваемости (на 100 тыс. населения). В результате выделены 4 зоны риска заражения КГЛ:

Первая зона – высокий уровень риска (30 и выше на 100 тыс. населения)

Вторая зона – средний уровень риска (20–30 на 100 тыс. населения)

Третья зона – низкий уровень риска (10–20 на 100 тыс. населения)

Четвертая зона – очень низкий уровень риска (10 и ниже на 100 тыс. населения).

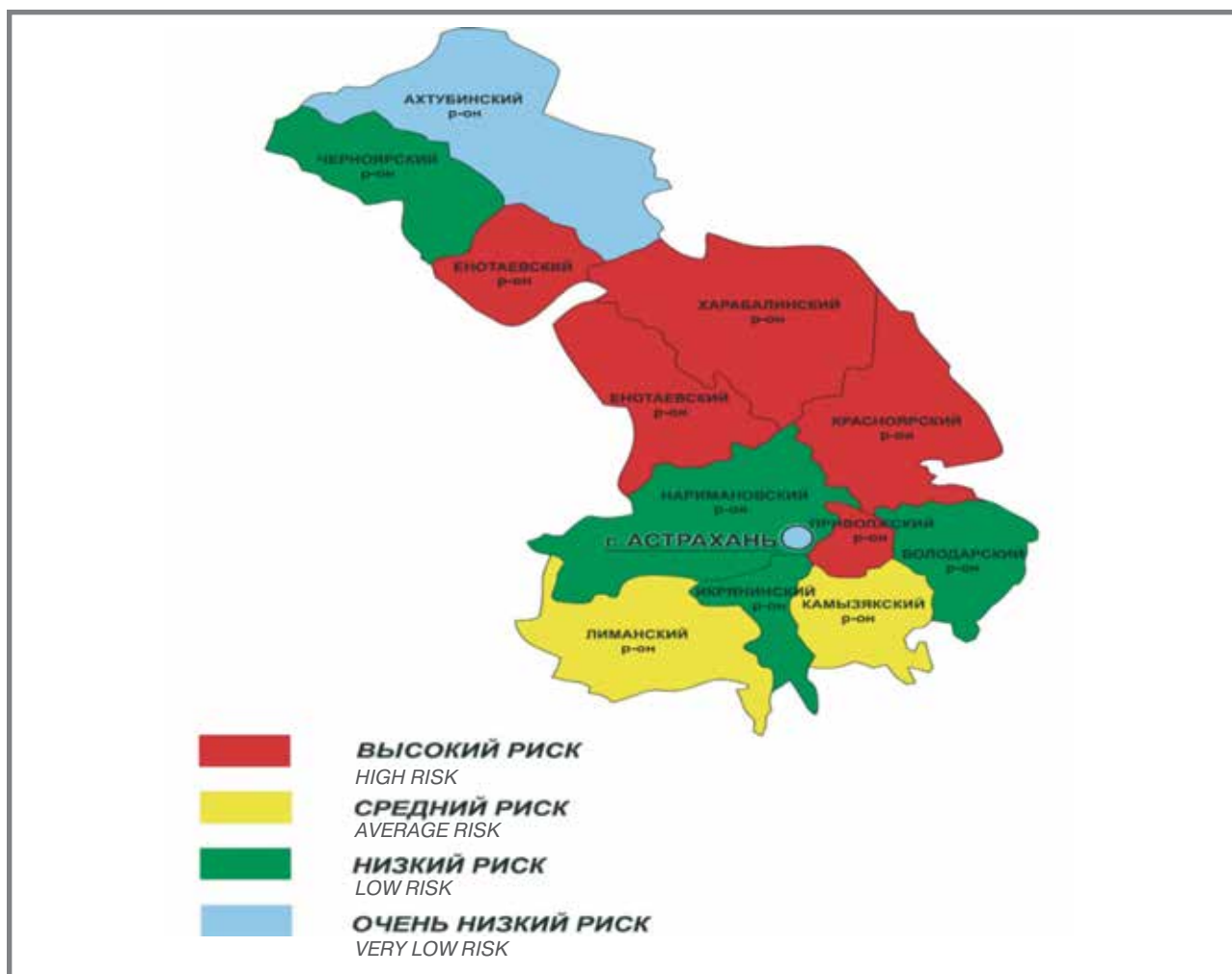
К первой зоне отнесены 4 района (Приволжский, Красноярский, Харабалинский, Енотаевский), ко второй зоне – 2 района (Камызякский, Лиманский) к третьей зоне – 4 района (Наримановский, Володарский, Икрянинский, Черноярский) и к четвертой зоне – 2 территории (Ахтубинский район, г. Астрахань).

Наиболее высокоактивные очаги (первая зона) функционируют в Волго-Ахтубинской пойме и дельтовом ландшафтном районе (между первой и второй зонами) – среднееголетний показатель заболеваемости $49,6 \pm 6,1$ на 100 тыс. населения. В пустынной и полупустынной зонах (вторая и третья зоны риска) среднееголетний показатель составил – $20,3 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения. К 4-й зоне отнесены территории Ахтубинского района и г. Астрахани (среднееголетний показатель заболеваемости $4,7 \pm 1,3$ на 100 тыс. населения) (рис. 3).

Рисунок 3.

Территории риска заражения КГЛ в Астраханской области

Figure 3. Territory risk of infection of CCHF in the Astrakhan region



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

В подавляющем большинстве случаев заражение людей КГЛ происходит при присасывании клещей *H. marginatum* и раздавливании клеща незащищенными руками (57%), при снятии клещей с домашних животных (16%), при сельскохозяйственных работах (9%), при отдыхе на природе (7%). В 11% случаев ситуация, при которой произошло заражение не установлена (рис. 4).

Таким образом, на территории Астраханской области, так же, как и на других территориях страны, в подавляющем большинстве случаев КГЛ передается при присасывании клещей [8].

Уровень заболеваемости КГЛ в возрастных группах различен (рис. 5): наибольший – в возрастной группе 40–49 лет – 25% и 60 лет и старше – 19%, в возрастной группе 20–29 лет – 15%. В общей заболеваемости доля детей в возрасте от 0 до 15 лет (3%) и возрастной группы 16–19 лет (4%) не столь значительна, что можно объяснить более редким контактом этих возрастных категорий с природными очагами КГЛ.

Немалый вклад в эпидемическое неблагополучие по КГЛ вносят социальные факторы. Астраханская

область обладает уникальными природными ресурсами, но занимает среди 85 субъектов РФ в рейтинге по уровню социально-экономического развития только 62 место (по итогам 2016 г. <http://riarating.ru/infografika/20180523/630091878.html>). Доходы ниже прожиточного минимума в области у 16,2% населения. Повышенный уровень безработицы и низкие доходы вынуждают людей зарабатывать на жизнь рыбной ловлей и разводить сельскохозяйственных животных, что способствует тесному контакту с природными очагами.

Анализ показал, что среди 151 больного КГЛ, доля сельскохозяйственных рабочих составила 27,1 ± 4,1%, заняв первое место в социальной структуре заболеваемости, на втором месте – пенсионеры, которые инфицируются либо при уходе за домашним скотом, либо на дачных участках (21,2 ± 3,8%), на третьем – безработные лица (17,8 ± 3,5%) (табл. 2). В эпидемический процесс при КГЛ вовлечены все социально-профессиональные группы населения Астраханской области. Следует подчеркнуть, что большинство заболевших проживает в сельской местности (84,7%), соответственно на долю

Рисунок 4.
Передача возбудителя КГЛ в Астраханской области в 2000–2016 гг.
Figure 4. Transmission of the causative agent of the CCHF in the Astrakhan region in 2000–2016

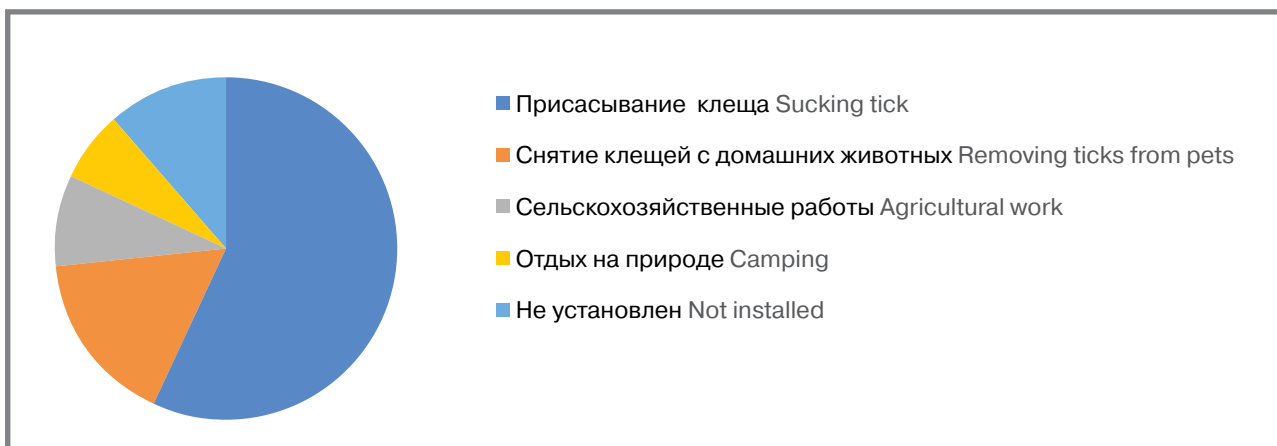
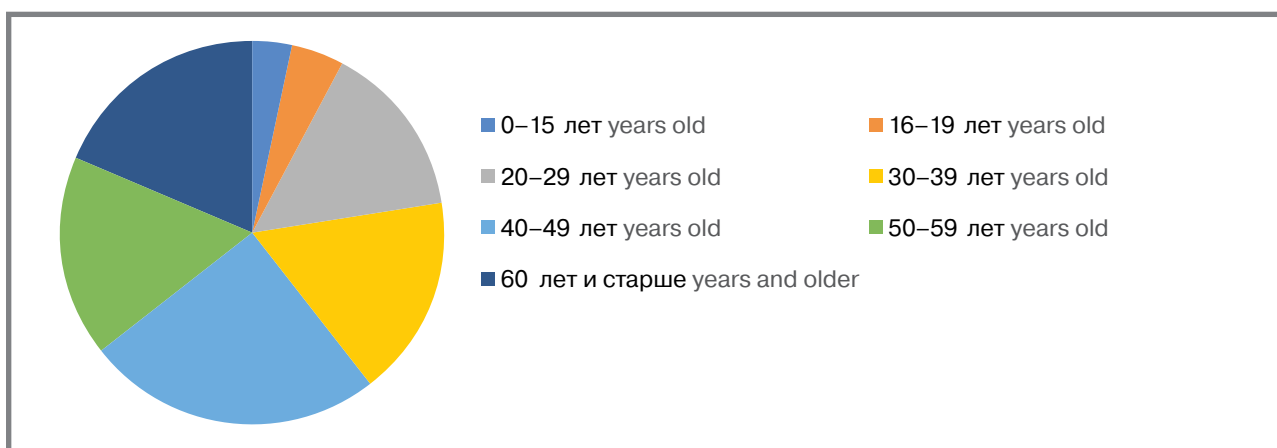


Рисунок 5.
Возрастная структура больных КГЛ на территории Астраханской области в 2000–2016 гг.
Figure 5. Age structure of patients with CCHF in the Astrakhan region in 2000–2016



городского населения приходится 15,3 % от общего числа заболевших в области.

Известно, что заболеваемость людей КГЛ находится в зависимости от интенсивности и продолжительности эпизоотического процесса этой инфекции на конкретных административных территориях [8]. Результаты нашей работы полностью подтверждают данное положение.

Первые клещи в природе появляются со второй половины марта или первой половины апреля, в зависимости от температурного фактора. Ранее появление клещей отмечено лишь в 2001 г. – в первых

числах марта. Численность переносчиков постепенно нарастает и максимум их популяции достигает ко 2-й – 3-й декаде мая. Индекс встречаемости клещей в этот период составляет 100%. Со второй половины июня наблюдается снижение численности, последние клещи встречаются в конце августа. Самым продолжительным был период 171 день в 2001 г. (с 11.03. по 28.08.), самым коротким в 2016 г. – 132 дня (с 24.03. по 02.08.) (рис. 6).

Среднемноголетний показатель длительности паразитирования иксодовых клещей *H. marginatum* составляет $153,47 \pm 2,3$ дней.

Таблица 2.

Социальная структура больных КГЛ на территории Астраханской области в 2000–2016 гг.

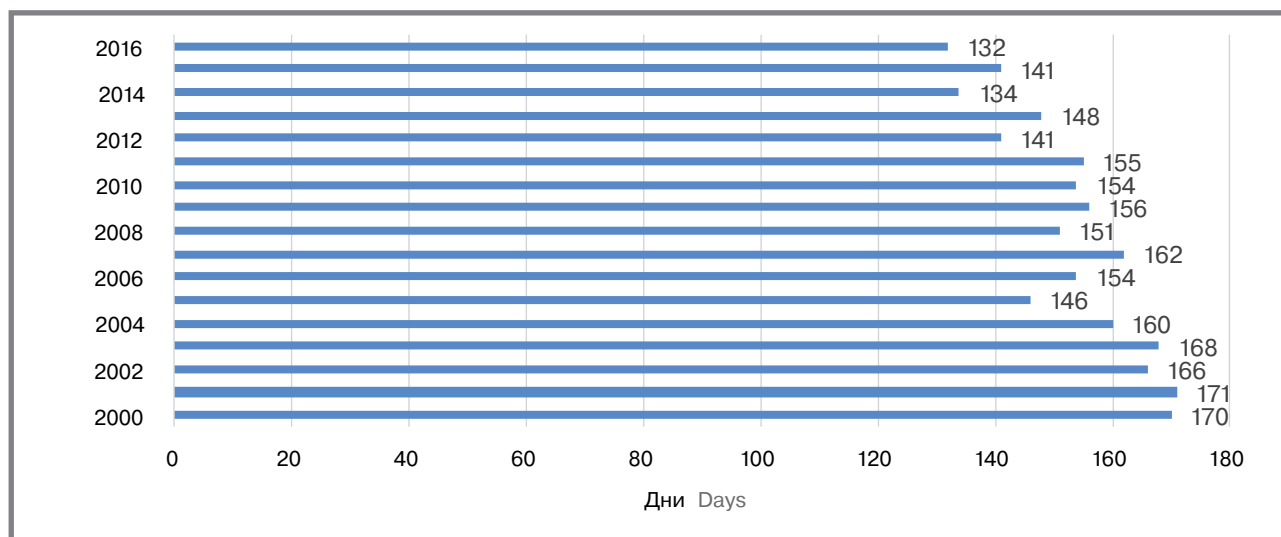
Table 2. The social structure of patients with CCHF in the Astrakhan region in 2000–2016

Группы населения Population groups	Процент, М ± m Percentage, M ± m
Рабочие сельскохозяйственных предприятий и фермерских хозяйств Workers in agricultural enterprises and farms	27,1 ± 4,1
Пенсионеры Pensioners	21,2 ± 3,8
Неработающие Idle	17,8 ± 3,5
Рабочие промышленных предприятий Industrial workers	16,1 ± 3,4
Служащие Employees	7,6 ± 2,3
Учащиеся школ, средних и высших учебных заведений Pupils of schools, secondary and higher educational institutions	5,1 ± 2,0
Медицинские работники Medical workers	3,4 ± 1,7
Ветеринарные работники Veterinary workers	1,7 ± 1,2
Всего Total	100,0

Рисунок 6.

Длительность сезона паразитирования клещей *H. marginatum* на КРС (в днях)

Figure 6. Duration of the *H. marginatum* tick parasite season on cattle (days)



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

За изучаемый период (2000–2016 гг.) установлен рост численности клещей *H. marginatum* – в 7,8 раза (рис. 7). Так, уравнение регрессии, соответствующее линейному тренду $Y = 22,598x + 85,382$, при коэффициенте детерминации $R^2 = 0,5235$, показывает положительную тенденцию, что может являться косвенным доказательством активности природного очага КГЛ.

Для научного подтверждения зависимости заболеваемости от индекса обилия клещей *H. marginatum* на крупном рогатом скоте (КРС) был применен корреляционный анализ. В результате получили уравнение регрессии заболеваемости, соответствующее линейному тренду $Y = -0,0801x + 164,5$, при

коэффициенте детерминации $R^2 = 0,1424$, свидетельствующее об отрицательной тенденции заболеваемости, и уравнение регрессии индекса обилия клещей *H. marginatum*, соответствующее линейному тренду $Y = -0,0691x + 139,68$, при коэффициенте детерминации $R^2 = 0,149$, также подтверждающее отрицательную тенденцию показателя индекса обилия клещей *H. marginatum* (рис. 8). Существует прямая корреляционная зависимость динамики заболеваемости от индекса обилия клещей ($r = +0,813 \pm 0,05$).

Показатель вирусофорности отражает частоту зараженности клещей *H. marginatum* вирусом КГЛ и зависит от ряда факторов: периода солнечной активности, природно-климатических условий,

Рисунок 7.

Динамика численности иксодовых клещей *H. marginatum* на территории Астраханской области в 2000–2016 гг.
Figure 7. The dynamics of the population of ixodic ticks *H. marginatum* in the Astrakhan region for the period 2000–2016

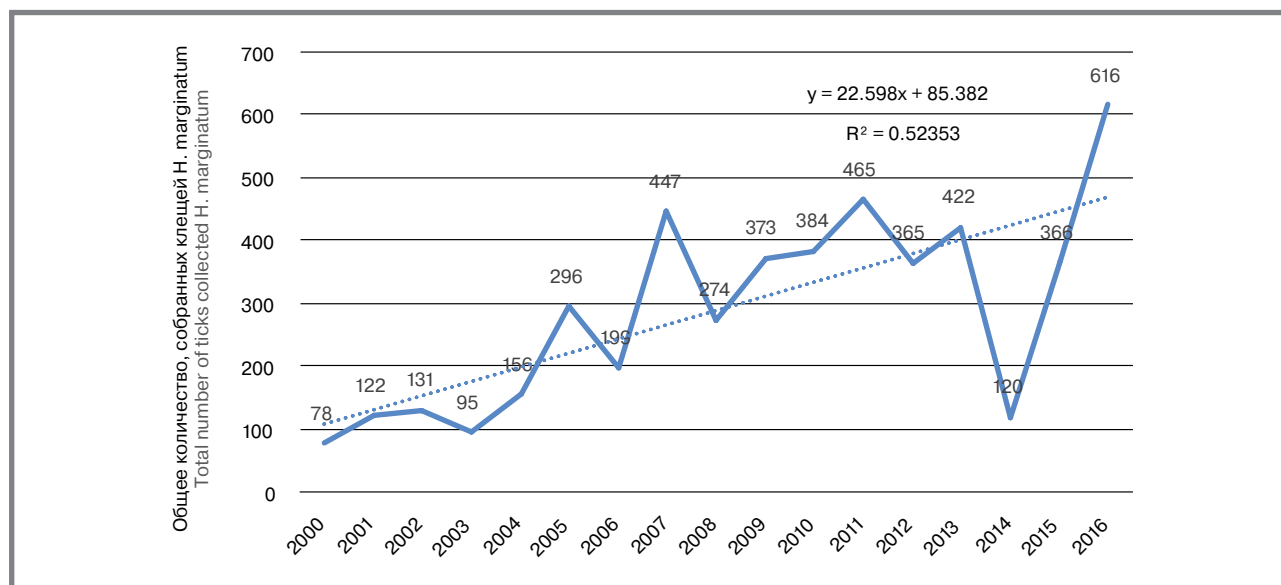


Рисунок 8.

Динамика заболеваемости КГЛ (на 100 тыс населения) и индекс обилия (ИО) *H. marginatum* на КРС на территории Астраханской области за 2000–2016 гг.

Figure 8. Dynamics of incidence of CCHF (per 100 ths population) and the abundance index (AI) of *H. marginatum* on cattle in the Astrakhan region for 2000–2016

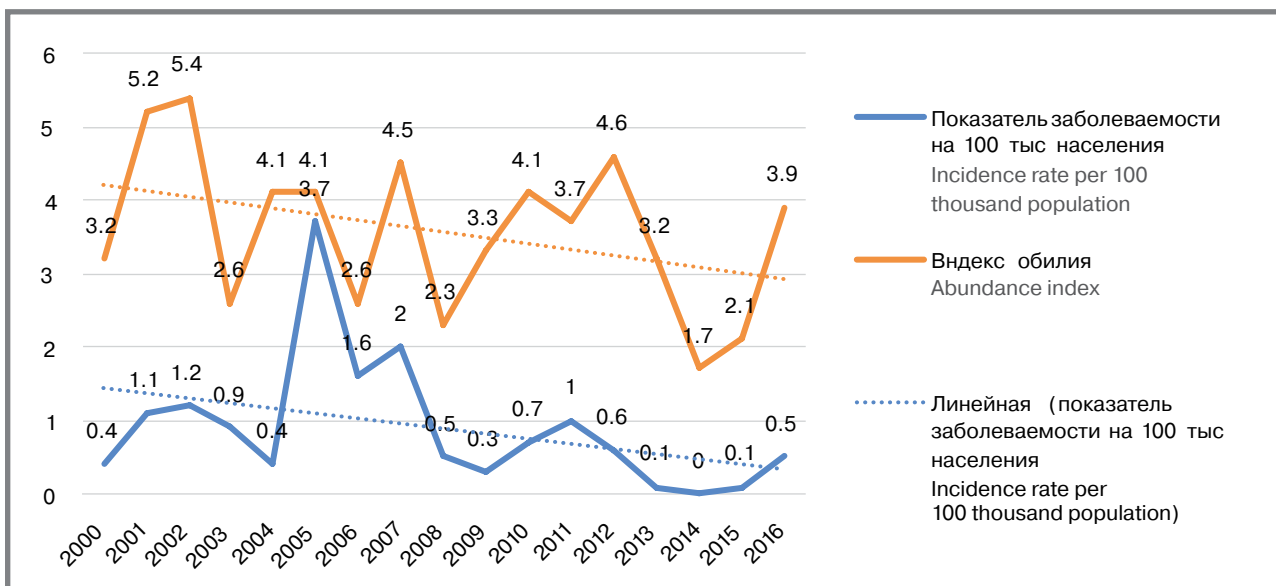


Таблица 3.

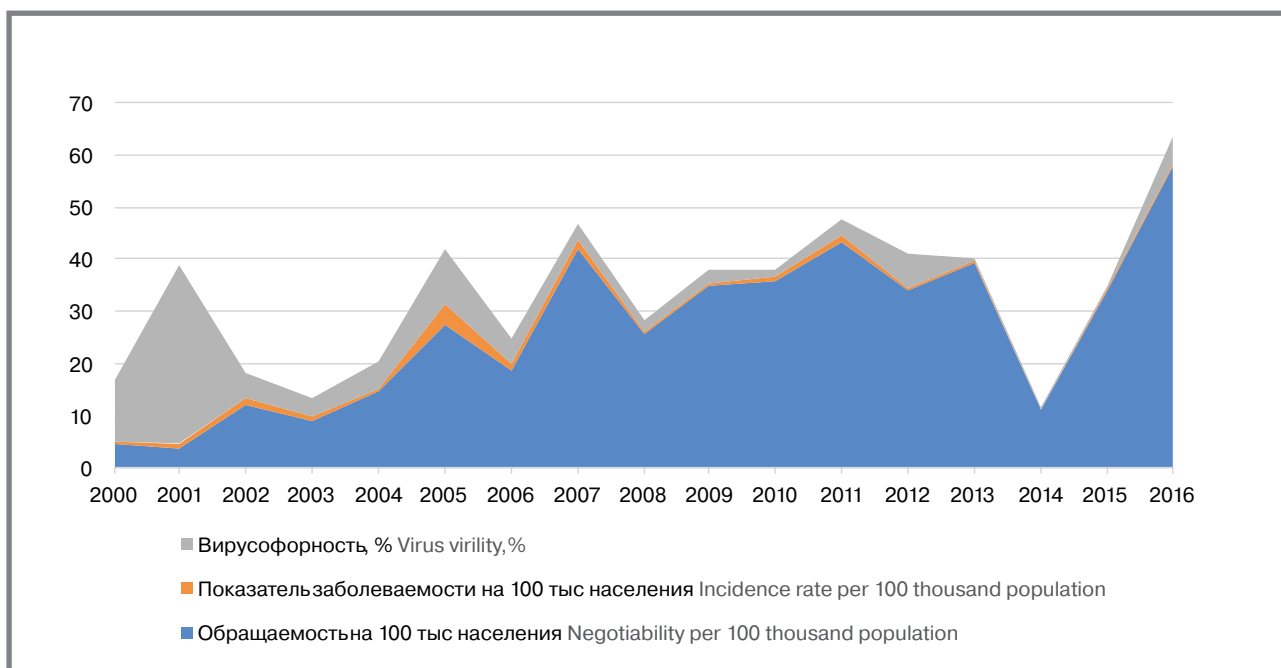
Результаты исследования пулов клещей на отдельных административных территориях Астраханской области на наличие вируса КГЛ в 2000–2016 гг.

Table 3. The results of the study of tick pools in individual administrative territories of the Astrakhan region for the presence of CCHF virus in 2000–2016

Административная территория Administrative territory	Итого Total	Число лет регистрации Number of years of registration	Вирусофорность, % Virusfornost, %
Ахтубинский Akhtubinsky district	316/18	4	5,7 ± 1,2
Володарский Volodarsky district	203/2	1	1,0 ± 0,01
Енотаевский Enotaevsky district	311/11	3	3,8 ± 0,9
Икрянинский Ikryaninsky district	141/8	5	5,7 ± 0,9
Камызякский Kamyzyaksky district	333/15	6	4,5 ± 0,6
Красноярский Krasnoyarsk district	607/22	7	3,6 ± 0,4
Лиманский Liman district	313/13	5	4,1 ± 0,6
Наримановский Narimanov district	237/13	5	5,5 ± 0,9
Приволжский Volga district	300/26	6	8,7 ± 1,3
Харабалинский Kharabalinsky district	265/11	5	4,2±0,6
Черноярский Chernoyarsky district	120/0	–	–
г. Астрахань Astrakhan	39/2	2	5,1±2,05

Рисунок 9.

Многолетняя динамика обращаемости населения по поводу присасывания клещей, заболеваемости населения КГЛ и вирусофорность *H. marginatum* (%) на территории Астраханской области
Figure 9. The long-term dynamics of population appealability due to tick infestation, incidence of CCHF population and *H. marginatum* virus infection (%) in the Astrakhan Region



численности популяций клещей и основных прокормителей. Наибольшие показатели вирусифорности были установлены в 2001 г. – 34,3%, 2000 г. – 12,2%, 2005 г. – 10,8%.

В таблице 3 приводятся данные о результатах исследования клещей на отдельных административных территориях Астраханской области на наличие вируса КГЛ в 2000–2016 гг. Средний процент вирусифорности в разрезе отдельных административных территорий значительно колебался от 1,0% (Володарский район) до 8,7% (Приволжский район). Корреляционный анализа средних показателей вирусифорности в отдельных районах и средних показателей заболеваемости показал слабую положительную зависимость ($r = +0,29$).

При проведении корреляционного анализа между числом положительных проб на наличие вируса КГЛ по годам и температурой воздуха в мае в 2000–2016 гг. выявлено наличие сильной положительной связи между этими показателями ($r = +0,83 \pm 0,12$). Следовательно, высокие показатели майских температур способствуют активизации эпизоотического процесса.

В результате проведенного исследования было установлено наличие функциональной связи между обращаемостью населения по поводу присасывания клещей, заболеваемостью населения КГЛ и вирусифорностью *H. marginatum* на территории Астраханской области. Заболеваемость населения области имела сильную прямую корреляционную связь с обращаемостью населения по поводу присасывания иксодовых клещей *H. marginatum* ($r = +0,86$, $p < 0,01$). Достоверного влияния вирусифорности клещей *H. marginatum* на уровень заболеваемости населения КГЛ не установлено (рис. 9).

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что Крымская геморрагическая лихорадка на территории Астраханской области характеризуется относительно неравномерным распространением, а также тенденцией к снижению заболеваемости со скоростью 0,04 промилли в год.

Оценка внутригодовой динамики заболеваемости КГЛ позволила выявить закономерные подъемы

в весенне–летний период. Заболеваемость регистрировалась с апреля по август, достигая максимальных показателей в июне – $6,2 \pm 1,2$ на 100 тыс. населения. Установлено, что перед пиком заболеваемости регистрируется пик активности (индекс обилия) клещей *H. marginatum*-переносчиков КГЛ, что свидетельствует о прямой зависимости сезонной заболеваемости от активности переносчика инфекции ($r = +0,95$, $p < 0,01$).

В 2000–2016 гг. заболеваемость населения КГЛ регистрировалась на всех административных территориях области, которые по степени риска заболеваемости КГЛ были разделены на 4 зоны, демонстрирующие различную степень интенсивности эпидемического процесса инфекции в природных биотопах, и подтверждающие приуроченность природных очагов КГЛ к определенным территориям.

Подтверждено, что ведущим фактором передачи возбудителя является присасывание клеща ($57 \pm 5,05\%$). Наибольший удельный вес в общей структуре заболеваемости приходится на возрастную группу 40–49 и 60 лет и старше (25 и 19% соответственно). Выявлено, что в эпидемический процесс вовлечены все социально-профессиональные группы, но доля рабочих, занятых на сельскохозяйственных предприятиях и в фермерских хозяйствах составляет наибольший процент ($27,1 \pm 4,1\%$). На долю сельского населения приходится 84,7% от общего количества случаев КГЛ.

При изучении эпизоотического процесса установлен рост численности клещей *H. marginatum* (в 7,8 раза), что может являться косвенным доказательством активности природного очага КГЛ. Выявлена прямая зависимость динамики заболеваемости от индекса обилия клещей ($r = +0,813 \pm 0,14$, $p < 0,01$). При исследовании вирусифорности клещей установлено, что наибольший уровень был в 2001 г. (34,3%). Средний процент вирусифорности по отдельным административным территориям значительно колебался: от 1,0 (Володарский район) до 8,7% (Приволжский район). Установлено наличие связи между такими показателями как обращаемость населения по поводу присасывания клеща, заболеваемость населения КГЛ и вирусифорность *H. marginatum* на территории Астраханской области.

Литература

1. Смирнова С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика). М.: АТусО; 2007.
2. Бутенко А.М., Трусова И.Н. Заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой в странах Европы, Африки и Азии (1943–2012 гг.) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 5. С. 46–48.
3. Коренберг Э.И. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 6. – С. 18–29.
4. Василенко Н.Ф. и др. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае в 2002 г. // Проблемы особо опасных инфекций: сб. науч. трудов. Саратов; 2003. Вып. 86. С. 139–148.
5. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Василенко Н.Ф. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: эпидемиологические аспекты // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 3. С. 42–53.
6. Платонов А.Е. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: клиника и диагностика // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 5. С. 45–54.
7. Буаро М.И. и др. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка // Медицинские новости. 2012. № 12. С. 15–19.
8. Онищенко Г.Г., Ефременко В.И., Бейер А.П. Крымская геморрагическая лихорадка. М.; 2005. С. 268.

References

1. Smirnova SE. Crimean-Congo hemorrhagic fever (etiology, epidemiology, laboratory diagnostics). M.: ATISO; 2007. (In Russ.)
2. Butenko AM, Trusov IN. Incidence of Crimean hemorrhagic fever in Europe, Africa and Asia (1943–2012). *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;5:46–48. (In Russ.)
3. Korenberg EI. Ways to improve the epidemiological surveillance of natural focal infections // *Epidemiology and Vaccinal Prophylaxis*. 2016;15(6):18–29. (In Russ.)
4. Vasilenko NF. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Stavropol Territory in 2002. *Problems of especially dangerous infections: Coll. scientific works*. Saratov; 2003. Vol. 86:139–148. (In Russ.)
5. Kulichenko AN, Maletskaya OV, Vasilenko NF, et al. Crimean hemorrhagic fever in Eurasia in the XXI century: epidemiological aspects. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current issues*. 2012;3:42–53. (In Russ.)
6. Platonov AE, et al. Crimean hemorrhagic fever in Eurasia in the XXI century: clinic and diagnosis. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current issues*. 2012;5:45–54. (In Russ.)
7. Buaro MI, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Medical News*. 2012;12:15–19. (In Russ.)
8. Onishchenko GG, Efremenko VI, Beyer AP. Crimean hemorrhagic fever. M.; 2005. P. 268. (In Russ.)

Об авторах

- **Светлана Викторовна Углева** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. +7 (8512) 38-50-77, +7 905-360-87-77, uglevasv@rambler.ru.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор Центрального НИИ эпидемиологии, Россия, Москва, Новогиреевская улица, 3А. vgakimkin@yandex.ru.

Поступила: 29.04.2019. Принята к печати: 28.05.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Svetlana V. Ugleva** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Astrakhan State Medical University, 414000, Astrakhan, ul. Baku, 121. +7 (8512) 38-50-77, +7 905-360-87-77, uglevasv@rambler.ru.
- **Vasilii G. Akimkin** – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, director of Central Research Institute of Epidemiology, Russia, Moscow, Novogireevskaya street, 3A. vgakimkin@yandex.ru.

Received: 29.04.2019. Accepted: 28.05.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Выступление руководителя Роспотребнадзора А. Ю. Поповой на сессии «Life-course Immunization: инвестиции в будущее», проходившей в рамках Петербургского международного экономического форума

Сессия прошла в специально организованном пространстве «Здоровое общество», созданном для обсуждения ключевых вопросов по повышению качества и увеличению продолжительности жизни населения. Значимой темой программы «Здоровое общество» стала иммунизация и концепция «life-course immunization», активно применяемая в развитых странах и направленная на создание единого комплексного подхода к вакцинации человека на протяжении всей его жизни.

«Сегодня, вопросы иммунопрофилактики, эпидемиологической и биологической безопасности страны и мира в целом – очень актуальны. Очевидны безусловные успехи России на фоне эпидемиологической ситуации в мире. Большое внимание уделяется надзору и исследованиям. Мы сохранили все традиции и подходы к надзору, мониторингу и научным исследованиям, складывавшимся десятилетиями в нашей стране» – заявила А. Ю. Попова. «По статистике, около 20 миллионов детей в мире не прививались вообще или недостаточно охвачены прививками. Более 50% летальных исходов у детей связаны с инфекциями. 1,5 миллиона случаев смерти у детей и взрослых можно было бы предотвращать путем улучшения глобального охвата иммунизацией. В США каждый год от гриппа погибает более 36 000 человек, преимущественно лица старше 65 лет. При этом, благодаря вакцинопрофилактике средняя продолжительность жизни населения в мире увеличилась на 20–30 лет» – отметила А. Ю. Попова.

«Россия имеет Национальный календарь профилактических прививок, позволяющий держать эпидемиологическую ситуацию под контролем. «...» Вопросы обеспечения доверия к программам иммунизации, как с помощью вакцин можно ограничить распространение устойчивости к антибиотикам, и сможет ли вакцинация на протяжении всей жизни стать новой нормой наряду со здоровым питанием и отказом от курения, вот основные вопросы» – подчеркнула А. Ю. Попова.

Иммунизация – самая эффективная технология, которая позволяет бороться со смертностью детей первых лет жизни, избежать массовых заболеваний и эпидемий, в том числе при возникновении чрезвычайных ситуаций.

В Национальном календаре профилактических прививок (НК) РФ реализуется комплексный подход в орга-

низации иммунизации населения: прививки проводятся с самого рождения и на протяжении всей жизни человека. НК РФ существенно не отличается от календарей большинства зарубежных стран. В рамках совершенствования НК в настоящее время рассматриваются вопросы о введении в ближайшей перспективе прививок против ветряной оспы, против ротавирусной инфекции, расширение контингента детей, прививаемых против гемофильной инфекции тип b (все дети первых лет жизни), замене вакцины ОПВ (живой полиомиелитной) на ИПВ (инактивированной) для третьей аппликации.

Вакцинация позволяет снизить частоту применения антибиотиков и позволяет предупредить развитие антибиотикорезистентности. Вакцины, снижая риск заболевания инфекциями, уменьшают потребность в антибиотиках, а следовательно, и появление супербактерий, устойчивых к самым мощным антибиотикам. Наличие в стране собственных современных вакцин – вопрос национальной безопасности.

Общий объем вакцин, закупаемых для обеспечения НК составляет более 128 млн доз ежегодно. Все применяемые в Российской Федерации вакцины проходят обязательный контроль качества в установленном порядке. Роспотребнадзором осуществляется контроль за безопасными условиями иммунизации в соответствии с требованиями законодательства.

«В современном обществе серьезное препятствие на пути расширения вакцинопрофилактики представляет рост антивакцинальных настроений. Для активного противодействия антивакцинальным настроениям необходима работа с населением» «...» «Родители находят всевозможные причины отказаться от прививок (тем более, что закон такое право им дает), причем даже от таких страшных заболеваний, как полиомиелит, корь, краснуха. Самый популярный аргумент: прививки якобы перегружают иммунитет ребенка, и он не может сопротивляться заболеваниям. Этот - миф! Человечество на данном этапе развития следует признать вакцинозависимым. И призывы к отказу от профилактических прививок деструктивны, потому что без прививок мы сознательно лишаем жизни тысячи и тысячи людей» – заявила А. Ю. Попова.

Источник: <http://rospotrebnadzor.ru>

Резолюция Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, – междисциплинарный подход к профилактике» совместно с проведением заседания Профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России

24–25 апреля 2019 г., г. Екатеринбург

Resolution All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Health Care-Associated Infections – an interdisciplinary approach to prevention» with the meeting of the Profile Commission on Epidemiology of the Ministry of Healthcare of Russia

April 24–25, 2019, Yekaterinburg

Всероссийская конференция организована Национальной ассоциацией специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ») и ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России при поддержке Правительства Свердловской области в рамках плана мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации. В работе конференции приняли участие 832 человека, в том врачи различных специальностей (эпидемиологи, хирурги, онкологи, анестезиологи, педиатры, неонатологи, акушеры-гинекологи, инфекционисты, бактериологи, вирусологи и др.), преподаватели высших учебных заведений, медицинские сестры и организаторы сестринского дела, специалисты Росздравнадзора, Роспотребнадзора, сотрудники научно-исследовательских институтов различных ведомств, коммерческих структур, члены профессиональных сообществ НП «НАСКИ», Ассоциации специалистов со средним медицинским образованием, сотрудники ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора.

Среди участников конференции представители из 69 субъектов РФ, а также зарубежные коллеги из Республики Молдова и Германии.

За два дня конференции было проведено 2 пленарных заседания, 9 симпозиумов, Школа НАСКИ, 3 мастер-класса. Заслушано 126 докладов.

В рамках конференции состоялись заседание Профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России, общее собрание членов НП «НАСКИ», заседание Учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного совета

в области образования «Здравоохранение и медицинские науки».

Проведение Всероссийской конференции была приурочено к 70-летию кафедр эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Состоялось учебное мероприятие, аккредитованное Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Участники учебного мероприятия, сдавшие анкеты и прошедшие контроль знаний, получили Свидетельство уставленного образца о начислении 12 образовательных кредитов, а также сертификаты участников конференции.

Материалы конференции опубликованы в научно-практических журналах перечня ВАК «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», «Медицинский Альманах», а также в научном электронном «Журнале МедиАль».

На общем собрании членов НП «НАСКИ» были подведены итоги 2016–2018 гг., проведены выборы Правления, Председателя и Исполнительного директора ассоциации.

На протяжении всей конференции работала выставка современного медицинского оборудования, медицинских изделий, средств и технологий профилактики инфекций (29 участников).

Конференция носила междисциплинарный характер, что нашло отражение в тематике докладов. Ключевыми тематическими направлениями конференции стали выработка междисциплинарной платформы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), иммунопрофилактика, совершенствование эпидемиологического надзора и контроля актуальных инфекционных болезней.

Особое внимание было уделено технологиям обеспечения эпидемиологической безопасности в практике медицинской деятельности, чему была посвящена Школа НАСКИ.

Заслушав и обсудив представленные доклады, конференция постановляет:

- Всесторонне способствовать практической реализации современной концепции профилактики ИСМП и обеспечению эпидемиологической безопасности медицинской деятельности.
- Провести серию обучающих семинаров по риск-ориентированным технологиям профилактики ИСМП.
- Осуществлять разработку и актуализацию клинических и методических рекомендаций на основе междисциплинарного подхода по профилактике ИСМП, в частности по гигиене рук, эпидемиологическому наблюдению, периоперационной антибиотикопрофилактике, вакцинопрофилактике и др.
- Активизировать разработку стандартных определений случаев ИСМП различных нозологических (клинических) форм для целей эпидемиологического надзора.
- Продолжить работу по совершенствованию вакцинопрофилактики инфекционных болезней в РФ, включая
 - разработку концепции «Риск-коммуникации по обеспечению приверженности вакцинопрофилактике» законодательной и исполнительной власти, СМИ, медицинских работников и населения в целом.
 - проведение широкомасштабного исследования (анкетирование) во всех субъектах РФ по изучению приверженности медицинских работников и различных социально-возрастных и профессиональных групп населения иммунопрофилактике в целом и в отношении отдельных инфекций.
 - проведение одномоментного поперечного исследования (тестирование) по оценке грамотности медицинских работников различных специальностей по вопросам иммунопрофилактики во всех субъектах РФ.
 - разработку методических рекомендаций по формированию приверженности населения к иммунопрофилактике;
- создание под эгидой ВОЗ Центра по формированию приверженности иммунопрофилактике;
- создание электронных (национального и региональных) регистров учета профилактических прививок, медицинских отводов, отказов от иммунизации;
- актуализацию региональных календарей прививок с учетом эпидемиологической обстановки и новых возможностей иммунопрофилактики;
- содействие внедрению региональных программ иммунизации населения;
- ходатайство в Минздрав РФ о переводе финансирования приобретения туберкулина и Диаскин-теста из статьи «иммунопрофилактика» в статью «противотуберкулезные препараты»;
- разработку и реализацию образовательных программ вузовского обучения и дополнительного профессионального образования;
- активизацию работы в регионах по формированию приверженности вакцинопрофилактике всех слоев населения;
- Ходатайствовать перед Минздравом РФ о создании региональных референс-лабораторий для оценки качества закупаемых и используемых в медицинских организациях дезинфицирующих и антисептических средств.
- Ходатайствовать перед Минздравом РФ о разработке регламента по расширению функциональных обязанностей специалистов со средним медицинским образованием с учетом действующих нормативных документов.
- Одобрить разработанную ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) примерную основную образовательную программу по специальности медико-профилактическое дело.
- Продолжить работу по разработке и экспертизе оценочных средств для первичной и первичной специализированной аккредитации специалистов в области эпидемиологии.
- Расширять взаимодействие с профессиональными сообществами специалистов, занимающихся проблемами инфекционных, включая ИСМП, паразитарных и неинфекционных болезней.

Эффективность эпидемиологического мониторинга в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

Т. П. Желнина*, Е. Б. Брусина

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Актуальность. Эпидемиологическая безопасность в акушерских стационарах – важнейший компонент обеспечения качества оказания медицинской помощи. Эпидемиологический мониторинг является современной технологией выявления потенциального риска внутрибольничного инфицирования и снижения частоты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). **Цель** – оценка эффективности эпидемиологического мониторинга в системе профилактики ИСМП. **Материалы и методы.** Методом проспективного наблюдения изучены исходы пребывания в учреждении родовспоможения 1188 новорожденных. Эффективность эпидемиологического мониторинга оценивалась по критериям: 1) идентификация риска развития ИСМП в момент его появления; 2) идентификация и удаление источника риска до развития случаев ИСМП; 3) отсутствие случаев ИСМП, ассоциированных с выявленным риском; 4) отсутствие возбудителя в больничной среде. Всего изучено 25 предполагаемых факторов передачи возбудителей ИСМП. Исследовано 1234 смыва с объектов больничной среды на общую микробную обсемененность, 267 проб материалов на стерильность, 27 проб готовых молочных смесей. **Результаты и обсуждение.** В период проспективного эпидемиологического наблюдения у 27 новорожденных в течение 14 дней выявлена не встречавшаяся ранее колонизация кишечника *Pseudomonas aeruginosa* без каких-либо клинических признаков инфекции, показатель колонизации составил 22,73 на 1000 новорожденных [95% ДИ 14,26 – 31,20]. В качестве фактора передачи выявлено жидкое мыло для обработки рук медицинских сотрудников, контаминированное в процессе производства. Исключение фактора передачи предотвратило инфицирование и развитие случаев ИСМП. **Выводы.** Эпидемиологический мониторинг позволил своевременно идентифицировать риск ИСМП, удалить источник риска, предупредить развитие и распространение во внешней среде, формирование госпитального клона.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, эпидемиологический мониторинг, эффективность, *Pseudomonas aeruginosa*, профилактика.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Желнина Т. П., Брусина Е. Б. Эффективность эпидемиологического мониторинга в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 84–88. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-84-88>.

Efficiency of Epidemiological Monitoring in Prevention of Helicare-Associated Infections

T. P. Gelnina**, E. B. Brusina

Abstract

Relevance Epidemiological safety in maternity houses is an essential component of ensuring the quality of medical care. Epidemiological monitoring is a modern technology to identify the potential risk of healthcare-associated infections. **Aims** The effectiveness of epidemiological monitoring in the system of healthcare-associated infections (HAIs) prevention was performed.

Materials & Methods, 1188 newborns in maternity house were under epidemiological observation. The effectiveness of epidemiological monitoring was assessed according to the criteria: 1) identification of the risk of developing HAIs at the time of its occurrence; 2) identification and removal of the source of risk before the development of cases HAIs; 3) the absence HAIs associated with the identified risk; 4) the absence of the pathogen in the hospital environment. A total of 25 suspected factors of transmission were studied. A total of 1234 swab from hospital environment objects, 267 sterility samples of materials, and 27 samples infant formula feeding were studied.

* Желнина Татьяна Петровна, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета, 650023, г. Кемерово, пр. Октябрьский 61-296. +7(3842)- 2-39-68-12, gelnina75@mail.ru. ©Желнина Т. П. и др.

** For correspondence: Zhelnina Tatiana P., Cand. Sci. (Med.), associate professor of department of epidemiology of Kemerovo State Medical University. 650023, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrsky Ave. 61-296. +7-3842- 2-39-68-12, gelnina75@mail.ru. ©Zhelnina T. P. et al.

Results. During the period of prospective epidemiological observation, colonization *Pseudomonas aeruginosa* of intestine without any clinical signs of infection was detected in 14 newborns for 14 days, the colonization rate was 22.73 per 1000 infants [95% CI 14.26–31.20]. As a factor, liquid soap for hand hygiene was found contaminated during the manufacturing process. The elimination of the transmission factor prevented infection and the development of cases of HAIs.

Conclusions. Epidemiological monitoring allowed identification of the risk of HAIs, removal of the source of the risk, to prevent of formation and distribution of a hospital clone of bacteria.

Keywords: healthcare-associated infections, epidemiological monitoring, efficiency, *Pseudomonas aeruginosa*, prevention

No conflict of interest to declare.

For citation: Gelnina TP, Brusina EB. Efficiency of Epidemiological Monitoring in Prevention of Helhcare-Associated Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 84–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-84-88>.

Введение

Улучшение качества и продолжительности жизни населения – основной вектор развития современной системы здравоохранения. Реализация этого направления возможна за счёт внедрения новых технологий, должного ресурсного обеспечения, включающего финансовое, материально-техническое и технологическое оснащение медицинских организаций [1]. В последние годы в системе родовспоможения в целях улучшения качества оказания медицинской помощи создана сеть перинатальных центров, внедрены новые технологии, которые позволяют выхаживать новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела [2,3]. Известно, что малый вес является одним из ведущих факторов риска присоединения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), у новорожденных [3]. В этом аспекте обеспечение эпидемиологической безопасности в акушерских стационарах особенно актуально [4]. Одним из наиболее эффективных компонентов обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи является внедрение технологии управления риском (риск-менеджмент) и эпидемиологического мониторинга, позволяющих вмешаться в эпидемический процесс до развития ИСМП на основе оценки потенциального риска и своевременного принятия мер по его минимизации [5,6]. Эпидемиологическую безопасность медицинской помощи определяют: эпидемиологическая безопасность медицинских технологий и больничной среды; квалификация медицинского персонала; эффективный эпидемиологический мониторинг; эпидемиологическая диагностика [7,8]. Эпидемиологический мониторинг и изучение свойств выделенных микроорганизмов с последующим определением ведущих факторов риска их распространения позволяет своевременно корректировать выполнение медицинских технологий [6,9], снизить частоту ИСМП и предотвратить развитие вспышечной заболеваемости.

Цель – оценка эффективности эпидемиологического мониторинга в системе профилактики ИСМП в системе родовспоможения.

Материалы и методы

Проспективное эпидемиологическое исследование проводилось в Областном клиническом перинатальном центре им. Л. А. Решетовой в 2017–2018 гг. Изучены исходы пребывания в учреждении родовспоможения 1188 новорожденных на основе анализа результатов эпидемиологического мониторинга.

Эпидемиологический мониторинг включал:

- выявление случаев ИСМП медицинским персоналом (пассивное эпидемиологическое наблюдение);
- активное эпидемиологическое наблюдение с применением стандартных определений случаев;
- эпидемиологическое наблюдение за донозологическими формами ИСМП;
- этиологическая расшифровка случаев ИСМП;
- микробиологический мониторинг содержимого кишечника новорожденных детей; носительства актуальных возбудителей ИСМП у медицинского персонала; стерильности материалов, инструментов, аппаратов и устройств, обсемененности больничной среды; микробиологических показателей качества молочных смесей и лекарственных форм;
- наблюдение за свойствами, частотой колонизации, структурой, динамикой потенциальных возбудителей ИСМП, индексом их разнообразия.

Из собранных сведений формировалась база данных, по материалам которой проводилась эпидемиологическая диагностика [10].

Исследование содержимого кишечника в рамках мониторинга выполнялось однократно, перед выпиской или переводом на II этап выхаживания. не менее, чем у 20% родившихся детей. На втором этапе выхаживания обследовались все дети с последующим повторным исследованием содержимого кишечника каждые 10 дней. Проводилась эпидемиологическая и микробиологическая оценка, прежде всего, случаев колонизации *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*. Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические

NASC Information

принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Во всех случаях было получено информированное согласие матери ребенка.

Эффективность эпидемиологического мониторинга оценивалась по критериям:

- идентификация риска развития ИСМП в момент его появления;
- идентификация и удаление источника риска до развития случаев ИСМП;
- отсутствие случаев ИСМП, ассоциированных с выявленным риском;
- отсутствие возбудителя в больничной среде.

Для идентификации и дифференцирования возможных факторов риска колонизации *Pseudomonas aeruginosa* был составлен полный перечень применявшихся медицинских технологий (санация верхних дыхательных путей, трахеобронхиального дерева, интубация, кислородотерапия, осмотр врача-неонатолога, первичная и вторичная обработка новорожденного, прием лекарственных препаратов через рот, питание и др.). Всего изучено 25 предполагаемых факторов передачи возбудителей ИСМП, в том числе руки и одежда медицинского персонала, санационные катетеры, интубационная трубка, ларингоскоп, газопроводящие магистрали, тетрациклиновая мазь, стерильные пеленки, весы, сухая и готовая смесь, вода и посуда для приготовления смеси, бутылочки и соски, поверхности оборудования, пеленальные столы, кровать новорожденного, стерильная вода, маска кислородная, фонендоскоп и др. Исследовано 1234 смыва с объектов больничной среды на общую микробную обсемененность, 267 проб материалов на стерильность, 27 проб готовых молочных смесей. Выделенные культуры *Pseudomonas aeruginosa* от новорожденных (39 детей) и из внешней среды (9 проб) тестированы на чувствительность к антибиотикам [11 проб] и дезинфектантам [12 проб].

Статистическая обработка данных включала расчёт относительных величин. Доверительные интервалы вычислялись для доверительной вероятности 95%. Расчеты проведены с использованием эпидемиологического калькулятора WinPEPI version 11.65.

Результаты и обсуждение

В период проспективного эпидемиологического наблюдения у 27 новорожденных в течение 14 дней выявлена не встречавшаяся ранее колонизация кишечника *Pseudomonas aeruginosa* без каких-либо клинических признаков инфекции, показатель колонизации составил 22,73 на 1000 новорожденных [95% ДИ 14,26 –31,20]. Из изученных 25 факторов передачи, 21 был исключен, поскольку показатель отношения шансов и данные микробиологического исследования

150 проб, характеризующих медицинские технологии питания, кислородотерапии, вентиляции легких, пероральной терапии не подтвердили эпидемиологическую связь и наличие искомого возбудителя. Однако *Pseudomonas aeruginosa* была выделена с рук медицинского персонала (у 4 человек из 10 обследованных) после мытья рук водой с мылом при полном соблюдении технологии обработки рук. Кроме того, при эпидемиологическом расследовании искомым возбудителем был идентифицирован в пробах жидкого мыла для обработки рук медицинских работников на рабочих местах (3 пробы), локтевого крана (1 проба), и поверхностей кувеза после его дезинфекции (1 проба). Следует отметить, что применяемые в учреждении флаконы с медицинским мылом имели надежный двухклапанный механизм защиты от возможной вторичной контаминации в процессе использования, мыло дозировалось с помощью настенного стандартного дозатора. Для подтверждения или исключения версии контаминации мыла в процессе его производства было микробиологически исследовано жидкое мыло во флаконах всех имеющихся на складе партий: партия № 1 (от 01.2017 г.), партия № 2 (от 09.2017 г.). Во флаконе партии № 2 была идентифицирована *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительная к карбеницилину, цефтазидиму, цефепиму, амикацину, гентамицину, ципрофлоксацину, меропенему, имипенему.

Незамедлительно всё мыло данной партии было изъято из использования, а информация передана поставщику. Производителем было проведено собственное исследование мыла данной партии в независимой аккредитованной лаборатории, которая подтвердила наличие *Pseudomonas aeruginosa* в мыле.

После проведения комплекса противоэпидемиологических (профилактических) мероприятий: изъятия всей партии мыла, изоляции колонизированных *Pseudomonas aeruginosa* пациентов, дезинфекции с использованием препаратов с низким значением pH, новых случаев колонизации новорожденных детей зарегистрировано не было в течение всего последующего периода наблюдений (6 месяцев). При микробиологическом контроле микрофлоры рук медицинского персонала, поверхностей больничной среды *Pseudomonas aeruginosa* не обнаружена.

Традиционно ИСМП оцениваются по заболеваемости, т. е. по случившемуся нежелательному исходу, причины которого имели место 7–10 дней назад. Такой подход в условиях высокотехнологичной медицинской помощи оказывается недостаточно эффективным из-за неизбежно запоздалого реагирования, недостаточного влияния на последствия ИСМП, низкой предиктивности ситуации и невозможности своевременной оценки формирования госпитальных клонов возбудителей ИСМП [13]. Микробный пейзаж медицинской организации является результатом совокупности

сложных процессов межвидовых взаимоотношений микро- и макроорганизмов, сформировавшихся под влиянием множества факторов больничной среды и применяемых медицинских технологий [14]. По данным литературы, в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации до настоящего времени большинство ИСМП было обусловлено *Staphylococcus aureus* [6]. В отдельных акушерских стационарах в последние годы стал преобладать *Staphylococcus epidermidis* [15], в отделениях реанимации и интенсивной терапии отмечались вспышки, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* [16,17]. Эпидемиологический мониторинг позволяет своевременно идентифицировать риск ИСМП на основе данных о колонизации различных экологических ниш в медицинской организации. Состав выделенной из кишечника новорожденных детей микрофлоры позволяет диагностировать возможные экзогенные источники инфицирования, оценить индекс разнообразия микрофлоры и риск формирования госпитального клона возбудителей. Подобная информация дает возможность провести своевременные профилактические мероприятия и предупредить развитие как единичных, так и групповых случаев ИСМП. В рассматриваемой в статье ситуации при отсутствии эпидемиологического и микробиологического мониторинга была возможна реализация вспышки среди новорожденных детей.

В настоящее время готовое жидкое мыло не подлежит обязательному лабораторному контролю при поступлении в медицинскую организацию, ни в дальнейшем при работе с ним. Однако возможность контаминации мыла микроорганизмами

с последующим их распространением и развитием групповой заболеваемости возможна [18,19]. Вместе с тем, руки медицинского персонала в отделениях новорожденных и недоношенных детей – ведущий фактор передачи ИСМП, поскольку отличительной особенностью лечебно-диагностического процесса этих отделений является несоизмеримо большее, нежели в медицинских организациях иного профиля, количество контактов и площади контакта кожи пациентов с руками медицинского персонала. Известно, что *Pseudomonas aeruginosa* относится к группе сапронозов, особенностью которых является высокая экологическая пластичность, устойчивость к неблагоприятным факторам среды обитания и способность быстро формировать госпитальные клоны, тяжелое течение присоединяющихся инфекций и высокий риск неблагоприятных исходов [20, 21]. Для предупреждения формирования госпитального штамма к каждому случаю выделения возбудителя из группы сапронозов необходимо относиться с особым вниманием и немедленно принимать меры. Эпидемиологический мониторинг позволил своевременно идентифицировать риск ИСМП, удалить источник риска, предупредить развитие и распространение во внешней среде, формирование госпитального клона.

Заключение

Таким образом, подтверждена эффективность эпидемиологического мониторинга для оценки риска и профилактики развития ИСМП. Показана возможность передачи возбудителей ИСМП через контаминированное при производстве жидкое мыло для обработки рук медицинских работников.

Литература

1. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221417/ Ссылка активна на 23.01.2019.
2. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С. и др. Методическое письмо «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении» / под ред. Д.Н. Дегтярева. М.; 2012. 72 с.
3. Чикина О.Г., Благодрава А.С. Риски развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, при выхаживании новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Медицинский Альманах. 2017. Т. 49, № 4. С. 46–53.
4. Благодрава А.С., Шкарин В.В., Алексеева И.Г. и др. Проблема обеспечения безопасности новорожденных и родильниц в учреждениях Нижнего Новгорода и Нижегородской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 5. С. 9–14.
5. Брусина Е.Б., Барбараш О.Л. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-менеджмент) // Медицинский Альманах. 2015. Т. 40, № 5. С. 22–25.
6. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А. и др. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 74, № 1. С. 9–14.
7. Брайко Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Общее содержание и ключевые компоненты эпидемиологической безопасности медицинской деятельности // Поликлиника. 2015. № 1–3. С. 12–16.
8. Желнина Т.П., Борзова Н.В. Микробиологический мониторинг в обеспечении эпидемиологической безопасности работы современного стационара // Инфекционные болезни. 2015. Т. 13, № 51. С. 127.
9. Risk assessment. A brief guide to controlling risks in the workplace. Published by the Health and Safety Executive INDG 163 (rev4); 2014. Доступно по: <http://www.hse.gov.uk/pubns/indg163.pdf> Ссылка активна на 04.06.2017.
10. Брайко Н.И., Фельдблюм И.В., Зуева Л.П. и др. Организация и проведение эпидемиологического наблюдения и микробиологического мониторинга в учреждениях родовспоможения. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2015. 83 с.
11. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. Версия-2018-03. Доступно по: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/elrec-dsma2018.pdf> Ссылка активна на 23.01.2019.
12. МУЗ.5.1.3439-17.3.5.1. Эпидемиология. Дезинфектология. Дезинфекция. Оценка чувствительности к дезинфицирующим средствам микроорганизмов, циркулирующих в медицинских организациях. Методические указания; 2017. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221417/ Ссылка активна на 23.01.2019.
13. Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. № 6. С. 4–10.
14. Бабеев С.Ю., Руина О.В., Митрофанова Н.Н. и др. Сравнительный мониторинг антибиотикорезистентности микрофлоры многопрофильных стационаров в городах Пенза и Нижний Новгород // Медицинский Альманах. 2016. Т. 43, № 3. С. 67–70.

NASC Information

15. Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Родченко Ю.В. и др. Генетический полиморфизм госпитальных штаммов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных у новорожденных отделения реанимации и интенсивной терапии // Вестник РГМУ. 2017. № 1. С. 26–33.
16. Маркович Н.И., Сергеевич В.И., Сармометов Е.В. и др. Вспышка синегнойной инфекции среди новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. Т. 52, № 3. С. 5–10.
17. Плоткин Л.Л., Молчанова И.В., Чумаков П.Г. и др. Инфекция, вызванная *Acinetobacter baumannii*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильного госпиталя // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14, № 6. С. 22–27.
18. Blanc D.S., Gomes Magalhaes B., Abdelbary M., et al. Hand soap contamination by *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital: no evidence of impact on patients // *J Hosp Infect.* 2016. Vol. 93, N 1. P. 63–67.
19. Caetano J.A., Lima M.A., Di Ciero Miranda M., et al. Identification of bacterial contamination in liquid soap for hospital use // *Rev Esc Enferm USP.* 2011. Vol. 45, N 1. P. 153–160.
20. Брусина Е.Б. Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных возбудителями группы сапронозов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015. Т. 81, № 2. С. 50–57.
21. Merchant S., Proudfoot E.M., Quadri H.N., et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis // *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2018. N 14. P. 33–44.

References

1. The concept of development of the health care system in the Russian Federation until 2020. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221417/ Accessed: 23 Jan 2019. (In Russ.)
2. Antonov AG, Borisevich OA, Burkova AS, et al. Methodical letter Intensive therapy and principles of nursing children with extremely low and very low birth weight. Degtyarev DN, edit. Moscow; 2012. 72 p. (In Russ.)
3. Chikina OG, Blagonravova AS. Risks of the development of infections connected with the provision of medical assistance when providing developmental care of the newborn having extremely low and very low body mass. *Medical Almanac.* 2017;4(49):46–53. (In Russ.)
4. Blagonravova AS, Shkarin VV, Alekseyeva IG, et al. The safety problem for neonates and puerperas in the facilities of Nizhni Novgorod and its region. *Epidemiologia i Infektsionnye Bolezni.* 2010;5:9–15. (In Russ.)
5. Brusina EB, Barbarash OL. Risk management of infections connected with providing medical aid (risk management). *Medical Almanac.* 2015;5(40):22–25. (In Russ.)
6. Svetlichnaya YuS, Kolosovskaya EN, Kaftyreva LA, et al. Microbiological Monitoring in Epidemiological Surveillance for Hospital Infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2014;1(74):9–14. (In Russ.)
7. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. General content and key components of the epidemiological safety of medical activities. *Polyclinic.* 2015;1–3:12–16. (In Russ.)
8. Zhelnina TP, Borzova NV. Microbiological monitoring in ensuring the epidemiological safety of the work of a modern hospital (thesis). *Infectious Diseases.* 2015;13(S1):127. (In Russ.)
9. Risk assessment. A brief guide to controlling risks in the workplace. Published by the Health and Safety Executive INDG 163 (rev4); 2014. Available at: <http://www.hse.gov.uk/pubns/indg163.pdf> Accessed: 04 Jun 2017.
10. Briko NI, Fel'dblyum IV, Zueva LP, et al. Organizing and conducting epidemiological monitoring and microbiological monitoring in obstetric facilities. *Federal clinical guidelines.* Moscow; 2015. 83 p. (In Russ.)
11. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. *Clinical guidelines.* Version 2018-03. Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf> Accessed: 23 Jan 2019. (In Russ.)
12. MI 3.5.1.3439-17.3.5.1. Epidemiology. Disinfectology. Disinfection. Evaluation of the sensitivity to disinfectants of microorganisms circulating in medical organizations. *Methodical instructions.* Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221417/ Accessed: 23 Jan 2019. (In Russ.)
13. Brusina EB, Zueva LP, Kovalishena OV, et al. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018;6:4–10. (In Russ.)
14. Babaev SYu, Ruina OV, Mitrofanova NN, et al. Comparative monitoring of antibiotics resistance of microbial flora in multi-field in-patient hospitals in Penza and Nizhny Novgorod. *Medical Almanac.* 2016;3(43):67–70. (In Russ.)
15. Gordeev AB, Lyubasovskaya LA, Rodchenko YuV, et al. Genetic polymorphism of *Staphylococcus epidermidis* strains in patients of the Neonatal intensive care unit. *Bulletin of RMSU.* 2017;1:26–33. (In Russ.)
16. Markovich NI, Sergeev VI, Sarmometovi EV, et al. Outbreak of Infection Caused by *Pseudomonas Aeruginosa* in Intensive Care Department for Newborns. *Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2010;3(52):5–10. (In Russ.)
17. Plotkin LL, Molchanova IV, Chumakov PG, et al. *Acinetobacter baumannii* infection in the intensive care unit and intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation.* 2017;14(6):22–27. (In Russ.)
18. Blanc DS, Gomes Magalhaes B, Abdelbary M, et al. Hand soap contamination by *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital: no evidence of impact on patients. *J Hosp Infect.* 2016;93(1):63–67. doi: 10.1016/j.jhin.2016.02.010
19. Caetano JA, Lima MA, Di Ciero Miranda M, et al. Identification of bacterial contamination in liquid soap for hospital use. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45(1):153–160. doi: 10.1590/S0080-62342011000100021
20. Brusina EB. Epidemiology of Healthcare-Associated Infections, Caused by Saprozooses Group Pathogens. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2015;2(81):50–57. (In Russ.)
21. Merchant S, Proudfoot EM, Quadri HN, et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2018;14:33–44. doi: 10.1016/j.jgar.2018.02.005

Об авторах

- Татьяна Петровна Желнина – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета, 650023, г. Кемерово, пр. Октябрьский 61-296. +7(3842) 2-39-68-12, gelnina75@mail.ru. orcid.org/0000-0003-4094-2492.
- Елена Борисовна Брусина – д.м.н., профессор, зав. кафедры эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета, 650023, г. Кемерово, пр. Октябрьский 61-296. г. Кемерово. +7 (3842) 2-5-59-15, e-mail: brusina@mail.ru. orcid.org/0000-0002-8616-3227.

Поступила: 31.09.2019. Принята к печати: 26.04.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Zhelnina Tatiana P., Cand. Sci. (Med.), associate professor of department of epidemiology of Kemerovo State Medical University. 650023, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrsky Ave. 61-296. +7-3842- 2-39-68-12, gelnina75@mail.ru. orcid.org/0000-0003-4094-2492.
- Brusina Elena B. Kemerovo State Medical University, Russian Federation, MD, PhD, Professor, State Medical University, 650023, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrsky Ave. 61-296. +7 (3842) 2-5-59-15, e-mail: brusina@mail.ru. orcid.org/0000-0002-8616-3227.

Received: 31.09.2019. Accepted: 26.04.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-89-97>

Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы

Т. В. Припутневич, Е. Н. Ачкасова, В. В. Чубаров, А. Б. Гордеев*

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

Резюме

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются серьезной проблемой здравоохранения. Беременные относятся к пациентам с факторами риска по развитию тяжелого/осложненного течения ОРЗ и гриппа. **Цель работы.** Провести обзор литературы по эпидемиологическим особенностям и проблемам диагностики ОРЗ и гриппа в современном акушерстве.

Выводы. Представлены показатели заболеваемости ОРЗ в структуре инфекций человека, описана специфика течения ОРЗ у беременных женщин, факторы риска по тяжелому течению гриппа и вторичным осложнениям, проведен сравнительный анализ современных подходов к диагностике ОРЗ. Отмечена острая необходимость в создании комплексной диагностической ПЦР тест-панели, адаптированной для применения в акушерстве.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, беременные, острая респираторная вирусная инфекция, акушерство, грипп, диагностика, тест-панель

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Припутневич Т. В., Ачкасова Е. Н., Чубаров В. В. и др. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 89–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-89-97>.

Acute Respiratory Diseases and Influenza in Modern Obstetrics: Epidemiological Features and Diagnostic Problems: Literature Review

T. V. Priputnevich, E. N. Achkasova, V. V. Chubarov, A. B. Gordeev

VI Kulakov, Russian Federation, Moscow 117997, Russian Federation, Moscow, Ac. Oparina street, 4. +7 916-226-86-67, gordeew@vega.protres.ru.

Abstract

Relevance Acute respiratory infections (ARI) are a serious health problem. Pregnant women are patients with risk factors for the development of severe/complicated course of ARI and influenza. Aims To review the literature on epidemiological features and problems of diagnosis of ARI and influenza in modern obstetrics. Conclusions. The review showed indicators of the incidence of acute respiratory diseases (ARI) among infectious diseases, described the specificity of ARI in pregnant women, risk factors for severe influenza and secondary complications among pregnant women, a comparative analysis of modern approaches used for the diagnosis of ARI. There is an urgent need to create a comprehensive diagnostic test panel adapted for use in obstetrics.

Key words: acute respiratory infection, pregnant women, acute respiratory viral infection, obstetrics, influenza, diagnosis, test panel

No conflict of interest to declare.

For citation: Priputnevich TV, Achkasova EN, Chubarov VV et al. Acute Respiratory Diseases and Influenza in Modern Obstetrics: Epidemiological Features and Diagnostic Problems: Literature Review. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (3): 89–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-89-97>.

* Для переписки: Гордеев Алексей Борисович, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. +7 916-226-86-67, gordeew@vega.protres.ru. ©Припутневич Т. В. и др.

** For correspondence: Gordeev Alexey B., Cand. Sci. (Biol.), senior researcher in the Laboratory of microbiology, Department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician VI Kulakov, Russian Federation, Moscow 117997, Russian Federation, Moscow, Ac. Oparina street, 4. +7 916-226-86-67, gordeew@vega.protres.ru.

NASC Information

Ежегодно, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире около 40 млн человек страдают от инфекционных болезней, среди которых 90% приходится на грипп и другие острые респираторные заболевания (ОРЗ). Инфекции верхних дыхательных путей являются серьезной проблемой здравоохранения не только из-за высокой частоты их возникновения, но и вследствие наносимого ими экономического ущерба как в виде прямых затрат (стоимость диагностики и лечения), так и не прямых расходов (нетрудоспособность, снижение производительности труда и т.п.).

Аббревиатура ОРЗ включает заболевания респираторного тракта, вызываемые различными возбудителями, чаще всего – вирусами (острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)), вирусно-бактериальными ассоциациями и бактериальными агентами, очень редко – грибами и простейшими. Из широкого многообразия респираторных вирусов (более 200) ведущими возбудителями ОРВИ являются вирусы гриппа, парагриппа, а также аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), коронавирусы, реовирусы, энтеровирусы, бокавирусы, метапневмовирусы; увеличивается роль вирусных ассоциаций [1,2].

Среди бактериальных возбудителей ОРЗ чаще всего выявляют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae* [3].

Особое место среди ОРЗ занимает грипп, ежегодно во время эпидемических подъемов заболевает 5–10% взрослого населения и 20–30% детей [4]. События последних лет были непосредственно связаны с распространением в мире пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09. Однако уже в сезоне 2016–2017 гг. наблюдалась смена циркулирующих штаммов с A(H1N1)pdm09 на A(H3N2), что изменило структуру заболевших и длительность эпидемического периода [4].

По вероятности развития тяжелого течения гриппа выделяют следующие группы пациентов с факторами риска: дети младшего возраста (особенно младше 2 лет), беременные, лица любого возраста с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких и др.), сердечно-сосудистой системы (застойная хроническая сердечная недостаточность), почек, эндокринной системы (сахарный диабет, морбидное ожирение и др.), иммунодефицитами различной этиологии, пациенты старше 65 лет.

На основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий ВОЗ включила беременных в группу риска по развитию тяжелого/осложненного течения гриппа [5]. По данным метаанализов, учитывающих только лабораторно подтвержденные случаи гриппа, в период последней пандемии установлено, что больные гриппом

беременные требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные; наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в III триместре беременности; более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в III триместре беременности) требуют проведения интенсивной терапии; показатель летальности от гриппа максимален беременных в III триместре и достигает 16,9%; преждевременные роды у больных гриппом беременных наблюдаются в 3 раза чаще; перинатальная смертность в 5 раз выше [5,6]. В силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период беременности, в случаях гриппа беременные подвержены большему риску развития осложнений. В работе Li Z. с соавт. [7] показано, насколько увеличивается заболеваемость беременных во время пандемий гриппа: если во время сезонных подъёмов заболеваемость беременных составляла 480–1100 на 10 тыс. населения, то во время пандемий гриппа этот показатель увеличивался до 8360.

В странах Европы и Северной Америки необходимость госпитализации беременных в стационар может находиться в диапазоне от 4,3% (Ирландия) до 13% (США) от числа всех госпитализаций, связанных с гриппом [8,9]. В первое десятилетие двадцать первого века около 60% заболевших гриппом беременных нуждались в интенсивных лечебных мероприятиях [10,11]. Наиболее часто беременных госпитализировали во II или в III триместрах беременности, причем до 51% из них имели различные отягощающие фоновые состояния [12].

Госпитализация беременных во многих регионах России в период последней пандемии гриппа была высокой, зачастую слишком поздней, когда не удавалось спасти жизнь пациентке [13–15]. в 2009–2010 гг. показатель госпитализации в Московском регионе повысились с 5,91 до 15,34 на 1000 заболевших взрослых и с 2,31 до 5,44 на 1000 заболевших беременных. Грипп был лабораторно подтвержден у 69,1% беременных в 2008–2009 гг., у 79,4% – в 2009–2010 гг. и у 85,3% – в 2010–2011 гг. [16].

Учитывая, что течение гриппа чревато развитием различного рода осложнений, своевременная госпитализация беременных крайне необходима. Важными факторами риска тяжёлого/осложнённого течения гриппа, в том числе и среди беременных, являются: сопутствующие хронические заболевания лёгких и сердечно-сосудистой системы, а также наличие эндокринных (сахарный диабет) и метаболических (в первую очередь, ожирение) нарушений. Осложнённые формы гриппа характеризуются рядом неотложных состояний, как правило, являющихся результатом крайне тяжёлого, гипертоксического течения инфекции или присоединения вторичных осложнений. К наиболее опасным, угрожающим жизни беременной стоит отнести различные респираторные нарушения, а также синдром системной воспалительной реакции,

которые являются основными причинами смерти беременных. Частое осложнение гриппа во время беременности – синдром потери плода (самопроизвольные аборт, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды). Причинами этого являются непосредственно эмбриотоксическое действие вируса и нарушение маточно-плацентарного кровообращения на фоне интоксикации и гипертермии. Частота самопроизвольного прерывания беременности при осложнённом течении гриппа достигает 20–25%, преждевременные роды – 16,5% [17].

В ряде исследований показано, что возможна и трансплацентарная передача вируса гриппа от матери плоду. Убедительных данных по частоте подобного инфицирования нет, однако, по всей видимости, наиболее часто трансплацентарная передача вируса гриппа происходит при инфицировании субтипом A(H1N1) pdm09 [18]. У беременных, болеющих гриппом, возможны такие грозные осложнения как преэклампсия и эмболия легких [19]. Клинические признаки этих состояний могут быть сходны с основными проявлениями гриппозной инфекции: развитие дыхательной недостаточности, тахипноэ, боли в грудной клетке. По-видимому, грипп представляет опасность для беременных с ранних сроков беременности, когда происходит закладка органов и тканей плода. Вместе с тем данные о влиянии гриппозной инфекции на плод весьма противоречивы. Статистически значимая связь установлена для таких дефектов, как расщелина губы с/без волчьей пасти, а также дефектов развития нервной трубки и врождённых пороков сердца. В ряде исследований выявлена связь между перенесённым беременной гриппом и последующим развитием у ребенка лейкемии, шизофрении, аутизма, различных неврологических заболеваний и метаболических расстройств. Одним из наиболее опасных для плода является реакция иммунной системы беременной на инфекцию, заключающаяся, в частности, в выработке воспалительных цитокинов Th1 и активации комплемента, в результате чего появляется риск отторжения плода [20]. Имеются сообщения о связи заболевания беременных гриппом во II и III триместрах с дефектами головного или спинного мозга, с аномалиями сердечно-сосудистой системы у новорожденных [21]. Авторы полагают, что эти врождённые уродства не связаны непосредственно с действием на плод вируса, а скорее обусловлены повышением температуры тела при гриппозной инфекции, поскольку при применении лекарств, понижающих температуру, частота врождённых уродств у новорожденных снижалась [7]. Другие авторы также установили связь между гриппом у беременных и частотой опухлей мозга или нейробластом у детей [22].

Что касается вторичных осложнений гриппа у беременных, то как и у всех больных гриппом, может иметь место бактериальная пневмония, осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы, лакунарная и фолликулярная

ангина), сепсис, а также состояния, обусловленные обострением сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и почек) [17].

По данным ВОЗ, примерно у 10% всех заболевших гриппом и у 50% госпитализированных по этой причине развивается пневмония. В США сопутствующая гриппу пневмонию регистрировали у 40% госпитализированных пациентов [23]. В Новой Зеландии и Австралии у 20% больных гриппом A(H1N1), госпитализированных в отделение интенсивной терапии, диагностировали вторичную бактериальную пневмонию [24].

Как уже было отмечено, грипп, во время беременности может приводить к выкидышу и смерти плода, рождению нежизнеспособного ребенка с последующим летальным исходом. Так, например, во время пандемии 1968–1969 гг. удалось выделить вирус гриппа из легочной ткани и мозга детей, умерших после рождения [25]. В плаценте женщин, перенесших грипп, находили нарушения плацентарного кровообращения (тромбоз интервилллёзного пространства, очаговые кровоизлияния в базальную пластинку плаценты, пуповину), которые неблагоприятно влияли на плод.

Нередко причинами возможного прерывания беременности являются гиперацидоз, гриппозная токсемия, приводящие к капилляритам, васкулитам [8]. Указывается и на прямое воздействие вируса гриппа на гладкую мускулатуру сосудов. У плода и младенцев матерей с гриппозными пневмониями чаще развивается внутриутробная пневмония, церебральная ишемия, внутрижелудочковые кровоизлияния, судорожный и вегетовисцеральный синдромы, транзиторная дисфункция миокарда.

Беременные с тяжёлыми формами гриппа, в том числе с тяжёлым течением пневмонии, должны госпитализироваться в отделения реанимации, блоки интенсивной терапии, оснащённые современной аппаратурой для проведения респираторной поддержки и комплексного мониторинга. В этих отделениях персонал подготовлен к оказанию высококвалифицированной помощи: искусственной вентиляции легких, легочно-сердечной реанимации, санационной фибробронхоскопии. Наблюдение и лечение этой категории пациенток осуществляют совместно врачи-реаниматологи, терапевты (пульмонологи), акушеры-гинекологи и инфекционисты.

Акушерская тактика определяется индивидуально для каждой беременной консилиумом врачей. Грипп, перенесённый в ранние сроки беременности, не является медицинским показанием к прерыванию беременности, но женщины должны быть предупреждены о возможности высокого риска перинатальных осложнений. Тяжёлое течение гриппа в I триместре нередко приводит к спонтанным абортам и угрозе выкидыша. Прерывание беременности во II триместре и родоразрешение в разгар гриппа сопровождаются высокой частотой

NASC Information

осложнений у матери и плода [13]. В целом при гриппе госпитализация показана больным с тяжёлым и средней тяжести течением инфекции, а в период эпидемии – всем беременным с выраженным синдромом интоксикации. При подозрении на развитие осложнений гриппа или выявлении пневмонии госпитализация беременных обязательна, независимо от её тяжести, поскольку в большинстве случаев дальнейшее течение процесса стремительно.

Летальность среди беременных с тяжёлой гриппозной инфекцией, вызванной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, отличалась в разных странах. Так, в Нидерландах смертельных исходов за весь период пандемии зарегистрировано не было. В то же время в других странах Европы летальность от гриппа среди беременных в 2009–2010 гг. составляла от 0,7% (Греция), до 6,9% (Великобритания) [26–28]. За весь период пандемии в Англии летальность среди беременных равнялась 9 на 10 000 клинических случаев. В Австралии и США доля умерших беременных среди всех смертельных случаев от пандемического гриппа составила от 1,6 до 16% [26]. В России этот показатель был 0,22–0,3% [29]. Большинство смертельных случаев наблюдалось в третьем триместре гестации [30].

С точки зрения клинической практики большинство неосложнённых, нетяжёлых случаев ОРЗ нуждается, как правило, только в симптоматической терапии. Что касается гриппа, то для данной инфекции существует профилактическая вакцинация. Но, поскольку вакцины штаммоспецифичны, ежегодно обновляются и не всегда совпадают с циркулирующими штаммами, достичь полной защиты от гриппа не удастся. Перенесенный грипп или вакцинация оставляют длительный иммунитет к данной инфекции и родственным разновидностям вируса, однако антигенный дрейф вирусов гриппа (относительно небольшие изменения антигенов) повышает восприимчивость населения и определяет очередной сезонный подъём заболеваемости, нередко достигая размеров эпидемии. Вирус гриппа А, помимо дрейфа, способен к внезапным мутациям с рекомбинацией фрагментов РНК (антигенный шифт). В результате этого возникают пандемии (с периодичностью 10–40 лет), во время которых заболевает значительное число лиц, нуждающихся в противовирусной терапии.

На сегодняшний день существуют две основных группы препаратов для лечения гриппа: производные адамантана и ингибиторы нейраминидазы. Производные адамантана используют крайне редко из-за быстрого развития к ним устойчивости вируса [31]. Наиболее часто применяемым классом препаратов являются ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа, но высокая частота мутаций вируса ограничивает использование противовирусных препаратов [32]. И хотя циркулирующие в настоящее время штаммы в основном чувствительны к ингибиторам нейраминидазы, данные мониторинга

в разгар эпидсезона 2008–2009 гг. демонстрировали резкий рост (до 98–100%) резистентности вируса гриппа А H1N1 к осельтамивиру [33]. Подобные наблюдения указывают, что устойчивость может развиваться очень быстро.

Внимание исследователей привлекает новая группа препаратов – ингибиторы полимеразного комплекса (пимодивир, фавипиравир и S-033188), которые активно изучаются как для самостоятельного применения, так и в комбинации с ингибиторами нейраминидазы [34]. В настоящее время возможности вируса приобретать устойчивость к препаратам данной группы плохо изучены, но существует мнение, что поскольку точкой приложения являются высоко консервативные домены, то быстрое развитие устойчивости маловероятно [35].

Учитывая, что беременные являются группой повышенного риска по развитию осложнений гриппа, им показано обязательное назначение этиотропной терапии. Рекомендуется раннее назначение противовирусных препаратов (желательно не позднее 24–48 часов от момента заболевания). При этом клиницистам не стоит дожидаться подтверждения результатов тестов на обнаружение вируса гриппа, так как отрицательный экспресс-тест не опровергает диагноз гриппа. Что касается выбора препаратов, то в настоящее время наиболее эффективными, рекомендованными ВОЗ для лечения беременных, являются ингибиторы нейраминидазы. При неосложненном течении гриппа беременным антибактериальная терапия, как правило, не требуется.

Применение антибактериальных препаратов рекомендовано при возникновении осложнений (синуситы, пневмонии, отиты, вторичные менингиты), а также при ОРЗ, изначально вызванными бактериальными агентами. Во время беременности для плода безопасно назначение пенициллинов, в том числе ингибитор-защищенных, и цефалоспоринов.

Имеются научные исследования о целесообразности включения в комплекс базисной терапии ОРЗ у беременных с 14 недель гестации местно (на поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность нёбных миндалин) действующей формы рекомбинантного человеческого интерферона $\alpha 2b$. Например, включение интерферона- $\alpha 2b$ в виде геля в комплекс базисной терапии ОРЗ у беременных приводит к уменьшению содержания в назальном смыве интерлейкина-8, нарастанию Т-лимфоцитов и Т-хелперов, более выраженной тенденции к снижению натуральных киллеров; положительно влияет на микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей, снижает число бактериальных осложнений и сводит к минимуму потребность в системной антибактериальной терапии [36].

Для выбора правильной стартовой этиотропной терапии важна быстрая и корректная диагностика конкретной нозологии. Опираясь только

на клинко-эпидемиологические данные, зачастую невозможно установить конкретный этиологический агент, поэтому очень важную роль играет лабораторная диагностика. Для клиницистов с точки зрения своевременной противовирусной терапии важно знать, с каким возбудителем мы имеем дело. Является ли причиной интоксикационного и катарального синдрома у данного конкретного пациента вирус гриппа или это ОРВИ негриппозной этиологии. Среди возможных возбудителей ОРЗ бактериальной природы или вторичных осложнений ОРВИ для рационального персонализированного подбора антибактериальной терапии также важно установить конкретного возбудителя. Таким образом, оптимизация терапии в ряде групп пациентов (особенно среди беременных) невозможна без современной и точной этиологической диагностики.

В настоящее время для выявления возбудителя ОРЗ используют разнообразные методы, в частности, культуральный, иммунофлуоресценции, иммуноферментного анализа (ИФА), молекулярно-генетические, а также с использованием моноклональных антител.

Культуральные методы широко используются для диагностики возбудителей ОРЗ бактериальной природы и непригодны для диагностики ОРЗ вирусной этиологии. В распоряжении современных микробиологических лабораторий имеется арсенал селективных питательных сред, автоматических и полуавтоматических микробиологических анализаторов, позволяющих провести точную видовую идентификацию разнообразных бактериальных и грибковых возбудителей.

Существенный прорыв в применении культуральных методов произошёл с появлением метода матрично-активированной лазерной десорбционной/ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) [37]. В начале XXI века метод MALDI-TOF MS анализа стал ведущим способом идентификации микроорганизмов, выделенных на питательных средах, и неотъемлемой частью современной микробиологической лаборатории, позволив резко удешевить культуральные исследования и сократить время исследования, что заметно приблизило наступление «быстрой микробиологии», так необходимой клиницистам [38]. С помощью MALDI-TOF MS возможно не только определение видовой принадлежности чистой культуры, но и выявление возбудителей в биоматериалах, например, в моче и положительных гемокультурах. Преимущества культуральных методов: относительно высокая специфичность исследования, возможность определения чувствительности выделенных возбудителей к антибактериальным и противовирусным препаратам. Кроме того, культуральными методами выявляются только живые микроорганизмы.

Метод иммунофлуоресценции применяется для дифференциальной диагностики вирусных возбудителей ОРЗ и основан на применении антител,

связанных с флуоресцентным красителем. Есть два варианта реализации метода: прямой и непрямой. Метод широко применяется для быстрой расшифровки этиологии ОРВИ в мазках со слизистой оболочки верхних дыхательных путей [39]. Результаты выдаются примерно через 2–4 часа. Метод иммунофлуоресценции обладает умеренной чувствительностью и высокой специфичностью. Тесты на основе иммунофлуоресценции (РИФ, ПИФ, РПИФ и др.) применяют для обнаружения антигенов вирусов гриппа, респираторно-синцитиального вируса, аденовирусов, вирусов парагриппа и др.

ИФА сходен с методом иммунофлуоресценции, но антитела метятся не флуоресцентными красителями, а ферментами. В качестве ферментов чаще всего используется пероксидаза хрена и щелочная фосфатаза, реже – бета-галактозидаза и различные бета-лактамазы [40]. Антитела, меченные ферментами, связываются с антигеном, добавляется субстрат для фермента, с которым конъюгированы антитела, происходит реакция ферментативного катализа, тем самым обнаруживается комплекс «антиген-фермент». Метод ИФА используется для обнаружения вирусных антигенов, в частности антигенов вирусов гриппа А и В. Достоинства метода: можно использовать различные виды клинического материала, метод способен детектировать растворимые антигены, имеется возможность количественного определения антигенов.

Моноклональные антитела (МКА) используют для определения вирусных антигенов и представляют собой однородные по структуре и специфичности антитела, которые вырабатываются иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону. МКА могут быть выработаны против почти любого природного антигена (антитело будет его специфически связывать) и применяться для обнаружения этого вещества [39]. Преимущества применения моноклональных антител: высокие показатели специфичности и чувствительности диагностических методов определения вирусных антигенов. Узкая специфичность моноклонов, представляющих небольшую долю вирусных белков, которые могут не присутствовать в клиническом материале, преодолевается использованием нескольких моноклональных антител к различным вирусным детерминантам.

В последние годы в лаборатории биотехнологии НИИ гриппа выполнен цикл приоритетных исследований по разработке гибридом – продуцентов МКА, направленных к вариабельным и консервативным сайтам молекул гемагглютинина и нуклеопротеина вирусов гриппа [40,41]. МКА являются основой для перспективных разработок современных высокоточных чувствительных диагностических тест-систем, в том числе и для диагностики и принятия решения «у постели больного». Такие тест-системы предназначены, в том числе, и для отслеживания возможных путей эволюции вирусов гриппа, а также для создания прогностических моделей их

NASC Information

изменчивости в лабораторных условиях. На основе МКА уже разработаны системы для идентификации подтипов вируса гриппа А, включая сезонные (Н1, Н3) и потенциально пандемические штаммы (субтипов Н2, Н5, Н7 и Н9), вирусов гриппа типа В Викторианской и Ямагатской эволюционных ветвей, а также других вирусных возбудителей ОРЗ (аденовирусов, РСВ и парагриппозных вирусов).

Для быстрой диагностики вирусов, в первую очередь, вирусов гриппа активно используются экспресс-тесты. Современные экспресс-тесты могут идентифицировать вирусные нуклеопротеидные антигены гриппа А и В в респираторных образцах и качественно отображать результат (положительный или отрицательный). Экспресс-тесты имеют ограниченную чувствительность по сравнению с другими методами, а отрицательные результаты тестов следует интерпретировать с осторожностью, учитывая потенциал ложноотрицательных результатов, особенно во время вспышек гриппа. Большинство диагностических тестов для экспресс-диагностики гриппа, которые могут быть выполнены непосредственно в кабинете у врача, обладают чувствительностью около 50–70% для идентификации возбудителя и примерно 90% специфичностью. Ложноотрицательные результаты встречаются чаще, чем ложноположительные, особенно во время пиковой активности гриппа в обществе. Однако из-за ограниченной чувствительности, при отрицательных результатах быстрых диагностических тестов не следует исключать грипп у пациентов с симптомами, свидетельствующими о возможном гриппе. Поэтому, если клиническая картина заболевания дает основание подозревать у пациента грипп, противовирусную терапию не следует откладывать, несмотря на наличие отрицательного результата по экспресс-тестам. Дальнейшее исследование на грипп респираторных образцов может быть продолжено с помощью молекулярно-генетических методов [42,43].

Преимущества экспресс-тестов: высокая специфичность (до 90%), быстрота выполнения теста на грипп (менее чем за 15 минут), простота выполнения. Недостатки: невысокая тестовая чувствительность (50–70%), при больших вспышках возможно появление ложноотрицательных результатов, чувствительность экспресс-тестов для выявления вирусных антигенов гриппа В ниже, чем для выявления вирусных антигенов гриппа А [42–44].

В настоящее время для идентификации возбудителей ОРЗ широко применяют молекулярно-генетические методы, которые включают две большие группы: методы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), и методы, связанные со свойствами нуклеотидных последовательностей ДНК/РНК. К первой группе относят: традиционный ПЦР-анализ/ПЦР с проведением обратной транскрипции, ПЦР-анализ/ПЦР с проведением обратной транскрипции в режиме реального времени и мультиплексная ПЦР. Ко второй

группе – молекулярная гибридизация нуклеиновых кислот, секвенирование, методы изотермической амплификации нуклеиновых кислот и петлевой изотермической амплификации.

Традиционный ПЦР-анализ может использоваться только в отношении ДНК-содержащих микроорганизмов, к которым относятся все бактерии и лишь небольшое количество вирусов человека, приводящих к развитию ОРЗ. Для выявления фрагментов РНК у РНК-содержащих вирусов используется модификация традиционного ПЦР-анализа – ПЦР-анализ с проведением реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР). Данный анализ позволяет с высокой точностью и достаточно быстро проводить дифференциальную диагностику вирусных возбудителей ОРЗ. Самые быстрые молекулярно-генетические анализы способны дать результаты примерно через 20–30 минут с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Метод активно используется для идентификации вируса гриппа А [45]. На основе ОТ-ПЦР разработаны и активно используются методы молекулярного субтипирования вирусов гриппа [46]. В последние годы традиционный ПЦР-анализ активно заменяется более удобной реализацией ПЦР – методом ПЦР в режиме реального времени.

Чувствительность ПЦР-исследования практически не изменяется при взятии материала на фоне начатой терапии противовирусными препаратами из-за того, что в реакции выявляется специфический фрагмент вирусной РНК. По этой же причине положительный результат исследования не всегда указывает на наличие живого вируса (репликацию) и не всегда означает, что пациент остается заразным для окружающих. ПЦР характеризуется редкими ложноположительными и ложноотрицательными результатами как во время эпидемии, так и в период низкой заболеваемости ОРВИ. Идентификация вируса гриппа с помощью ПЦР возможна в течение более длительного времени от начала заболевания по сравнению с большинством других тестов. Тем не менее, взятие отделяемого носо/ротоглотки оптимально в первые 48–72 часа от начала заболевания. Это связано с тем, что интенсивная репликация вируса гриппа при поражении верхних дыхательных путей происходит в течение первых 4 суток заболевания. У пациентов с вовлечением нижних отделов дыхательных путей вирусная нагрузка сохраняется высокой в течение более длительного времени. Исследование отделяемого носоглотки и мокроты дает лучшие результаты по сравнению с исследованием отделяемого ротоглотки [44].

Из второй группы методов современной реализацией гибридизации нуклеиновых кислот являются ДНК-микрочипы. Для РНК в ряде случаев сначала осуществляется обратная транскрипция, но существуют и чипы, работающие с РНК. Достоинством микрочипов является возможность одновременного анализа большого числа

(до нескольких тысяч) исследований на одном чипе и низкая стоимость исследования. Существует большое количество разнообразных ДНК-чипов, позволяющих выявлять возбудителей ОРЗ [47,48].

Среди методов секвенирования нуклеиновых кислот (ДНК/РНК), то есть определения их нуклеотидной последовательности, для видовой и внутривидовой идентификации бактерий в настоящее время активно используют секвенирование по Сенгеру. Метод является «золотым стандартом» идентификации и проводится путем таргетного секвенирования участков генов, кодирующих рибосомальные РНК или белки. Чаще всего используются гипервариабельные участки гена, кодирующего 16S рРНК, либо полная последовательность этого гена. Для внутривидового типирования изолятов широко используется метод мультилокусного сиквенса-типирования микроорганизмов (MLST), главный недостаток которого, ограничивающий его применение в диагностических целях, – длительность выполнения (несколько суток).

В последнее время метод Сенгера стал вытесняться технологиями высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS), которые способны за относительно небольшое время и сравнительно невысокую стоимость секвенировать большое количество нуклеиновых кислот, предоставляя исследователям большие массивы информации [49]. Разработаны реализации этого метода для быстрого определения молекулярных маркеров устойчивости к блокаторам M2 ионных каналов и NA-ингибиторам у вирусов гриппа А H5N1, для определения точечных мутаций устойчивости к NA-ингибиторам [45].

Метод изотермической амплификации нуклеиновых кислот обладает уникальной способностью избирательно амплифицировать специфическую последовательность РНК в присутствии идентичной последовательности ДНК, что определяет основные области его применения: диагностика РНК-содержащих вирусов, изучение экспрессии бактериальных и вирусных генов, диагностика бактериальных инфекций, основанная на выявлении 16S рРНК. В основе метода лежит обнаружение специфического фрагмента нуклеиновой кислоты с помощью двух специфических праймеров и трёх ферментов: обратной транскриптазы, РНКазы H и РНК-полимеразы [45]. Метод позволяет дифференцировать все известные подтипы вируса птичьего гриппа А, а также другие вирусы (РСВ, метапневмовирус человека).

Метод петлевой изотермической амплификации – еще один подход к видовой идентификации вирусов и бактерий, при котором происходит удвоение участка ДНК с высокой специфичностью, эффективностью и скоростью в условиях постоянной температуры. При совмещении с обратной транскрипцией метод может с высокой эффективностью амплифицировать РНК последовательности.

Данный метод основан на автоматическом цикле синтеза ДНК цепи со смещением при использовании ДНК-полимераз с высокой активностью смещения и четырёх специально созданных праймеров. Реакция протекает в изотермических условиях, так как денатурация цепей происходит за счёт их смещения. Методом петлевой изотермической амплификации можно проводить идентификацию различных микроорганизмов: вирусов, бактерий и даже простейших. Метод обладает высокой чувствительностью и скоростью при определении H5N1 и других вирусов гриппа [50].

Таким образом, разработано большое количество разнообразных тестов для дифференциальной диагностики возбудителей ОРЗ. В основе их лежат методы, различающиеся по скорости выполнения, показателям чувствительности и специфичности, стоимости и требованиям к оснащению лаборатории и квалификации персонала. Экспресс-методы просты в использовании, быстры и дешевы, но показатели чувствительности и специфичности у экспресс-тестов относительно невысокие (50–70% и до 90% соответственно).

В свете разработки и появления новых средств этиотропной терапии и важности рациональной антибиотикотерапии осложнений остро встают вопросы точной и быстрой диагностики, что особенно актуально для пациентов из групп с факторами риска тяжелого течения и бактериального суперинфицирования, в первую очередь, у беременных, поэтому, несмотря на наличие большого количества методов дифференциальной диагностики ОРЗ, назрела необходимость в комплексной тест-панели, адаптированной для применения в акушерстве. Такая панель должна быть комбинированной и включать возможность идентификации как основных возбудителей бактериальной природы, так и вирусов – возбудителей ОРВИ. Можно полагать, что такая панель поможет своевременно и правильно назначать и корректировать противовирусную, антибактериальную или комплексную этиотропную терапию ОРЗ на основе скрининговых исследований в учреждениях родовспоможения и экстренной диагностики заболеваний, вызванных вирусами гриппа А и В. Принимая во внимание, что беременные входят в группу с факторами риска по тяжёлому течению гриппа, а восприимчивость к вирусу гриппа нарастает по мере увеличения срока беременности, предотвращение заболеваемости гриппом в учреждениях родовспоможения во время ежегодных эпидемических вспышек является важнейшей проблемой, которую можно успешно преодолеть только путём своевременной диагностики заболеваний с использованием комплексных диагностических тест-панелей, предполагающих автоматизацию исследований.

Нам представляется, что комплексная диагностическая панель помимо видовой идентификации вирусных и бактериальных агентов должна обеспечивать возможность штаммовой

NASC Information

дифференциации возбудителей гриппа с целью проведения эпидемиологических исследований и расшифровки вспышек заболеваний в учреждениях родовспоможения, а также оперативное

определение устойчивости вирусов гриппа А и В к основным противовирусным препаратам для рационального назначения и корректировки противовирусной терапии.

Литература

1. Sappenfield E, Jamieson D.J., Kourtis A.P., et al. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases // *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013. Vol. 2013. P. 752852.
2. Lanari M, Vandini S, Arcuri S., et al. The use of humanized monoclonal antibodies for the prevention of respiratory syncytial virus infection // *Clinical and Developmental Immunology.* 2013. Vol. 2013. P. 1–9.
3. Bhuyan G.S., Hossain M.A., Sarker S.K., et al. Bacterial and viral pathogen spectra of acute respiratory infections in under-5 children in hospital settings in Dhaka city // *PLOS One.* 2017. Vol. 12, N 3. P. e0174488.
4. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2017. Т. 16, № 4. С. 4–13.
5. Kister G.S. Morphology and mechanisms of prenatal and perinatal viral infections // *EURO Rep Stud.* 1985. Vol. 93. P. 3–16.
6. Skehel J.J., Wiley D.C. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin // *Annu Rev Biochem.* 2000. Vol. 69. P. 531–569.
7. Li Z., Ren A., Liu J., et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects a population-based case-control study in Northern China // *Birth Defect Res Clin Mol Teratol.* 2007. Vol. 2. P. 225–300.
8. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Острые респираторные заболевания у беременных // *Гинекология.* 2005. Т. 7, № 2. С. 96–99.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity – United States, September 28, 2008 – April 4, 2009, and composition of the 2009–10 influenza vaccine // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009. Vol. 58, N 14. P. 369–374.
10. Cox S., Posner S., Pheeters M. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 107. P. 1315–1322.
11. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V., et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis // *PLoS Med.* 2011. Vol. 8, N 7. P. e1001053.
12. Hartert T.V., Neuzil K.M., Shintani A.K., et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season // *Am J Obstet Gynecol.* 2003. Vol. 189. P. 1705–1712.
13. Белокрыницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Ларева Н.В. и др. Интенсивная терапия тяжелых осложненных форм гриппа А(H1N1) и сезонного гриппа беременных // *Здравоохранение: журнал для руководителя и главного бухгалтера.* 2010. № 1. С. 9–11.
14. Киселев О.И. Иммуносупрессия при беременности и групп // *Вопросы вирусологии.* 2012. № 6. С. 5–9.
15. Кузьмин В.Н. Варианты течения гриппа во время беременности. Современные подходы к диагностике, лечению и акушерская тактика // *Лечащий врач.* 2015. № 12. С. 20–24.
16. Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(H1N1)pdm у беременных // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014. № 1. С. 66–73.
17. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
18. Çetinkaya M., Özkan H., Celebi S., et al. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? // *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2011. Vol. 53, N 4. P. 441–444.
19. Mollura D.J., Asnis D.S., Cornetta R., et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1) // *American Journal of Roentgenology.* 2009. Vol. 193, N 6. P. 1500–1503.
20. Kanellopoulos-Langevin C., Caucheteux S.M., Verbeke P., et al. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the fetomaternal interface // *Reprod Biol Endocrinol.* 2003. Vol. 1. P. 121.
21. Acs N., Bahhidy F., Puhó E., et al. Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with influenza // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006. Vol. 19. P. 135–140.
22. Афинозенова В.П., Кытыко О.В. Грипп и беременность // *Лечащий врач.* 2010. Т. 11. С. 9–11.
23. Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009 // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 361, N 20. P. 1935–1944.
24. The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 361. P. 1925–1934.
25. Орехов К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. М.: Медпрактика; 2002. С. 211–215.
26. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report // *European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC.* 2012. P. 68.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalizations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) – Greece, May 2009 – February 2010 // *Morb Mortal Wkly Rep.* 2010. Vol. 59, N 22. P. 682–688.
28. Nguyen-Van-Tam J.S., Openshaw P.J.M., Hashim A., et al. Risk factors for hospitalization and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009) // *Thorax.* 2010. Vol. 65, N 7. P. 645–651.
29. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2014.
30. Shiley K.T., Nadolski G., Mickus T., et al. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza // *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010. Vol. 31, N 7. P. 676–682.
31. Dong G., Peng C., Luo J., et al. Adamantane-resistant influenza A viruses in the world (1902–2013): frequency and distribution of M2 gene mutations // *PLOS One.* 2015. Vol. 10, N 3. P. e0119115.
32. Sanjuán R., Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation // *Cell Mol Life Sci.* 2016. Vol. 73, N 23. P. 4433–4448.
33. Zaraket H., Saito R., Suzuki Y., et al. Genetic makeup of amantadine-resistant and oseltamivir-resistant human influenza A/H1N1 viruses // *J Clin Microbiol.* 2010. Vol. 48, N 4. P. 1085–1092.
34. Yuan S., Wen L., Zhou J. Inhibitors of influenza A virus polymerase // *ACS Infect Dis.* 2018. Vol. 4, N 3. P. 218–223.
35. Zhang J., Hu Y., Musharrafieh R.G., et al. Focusing on the influenza virus polymerase complex: recent progress in drug discovery and assay development // *Curr Med Chem.* 2018. Vol. 25.
36. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К. и др. Профилактика осложненной у беременных с лёгкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2018. Т. 17, № 1. С. 62–73.
37. Wilkins C.L., Lao J.O. Identification of microorganism by mass-spectrometry. Hoboken: John Wiley and Sons Inc; 2005.
38. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия – новое слово в клинической микробиологии // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016. Т. 61, № 12. С. 842–848.
39. Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2000. Т. 2, № 2. С. 70–78.
40. Сорокин Е.В., Царева Т.Р., Соминина А.А. и др. Эпитопный анализ молекулы гемагглютининов вирусов гриппа В викторианской линии // *Вопросы вирусологии.* 2014. № 6. С. 27–31.
41. Сорокин Е.В., Царева Т.Р., Соминина А.А. и др. Эпитопное картирование молекулы гемагглютининов вирусов гриппа в линии Ямагата с использованием моноклональных антител // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 9. С. 100–104.
42. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: СпецЛит; 2002.
43. Ali T., Scott N., Kallas W., et al. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist) // *Clin Infect Dis.* 2004. Vol. 38, N 5. P. 760–762.
44. Balish A., Garten R., Klimov A., et al. Analytical detection of influenza A(H3N2)v and other A variant viruses from the USA by rapid influenza diagnostic tests // *Influenza Other Respi Viruses.* 2013. Vol. 7, N 4. P. 491–496.
45. Wang R., Taubenberger J.K. Methods for molecular surveillance of influenza // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010. Vol. 8, N 5. P. 517–527.
46. Wang R., Soil L., Dugan V., et al. Examining the hemagglutinin subtype diversity among wild duck-origin influenza A viruses using ethanol-fixed cloacal swabs and a novel RT-PCR method // *Virology.* 2008. Vol. 375, N 1. P. 182–189.
47. Moore C.L., Smagala J.A., Smith C.B., et al. Evaluation of MChip with historic subtype H1N1 influenza A viruses, including the 1918 'Spanish Flu' strain // *J Clin Microbiol.* 2007. Vol. 45, N 11. P. 3807–3810.
48. Huang Y., Tang H., Duffy S., et al. Multiplex assay for simultaneously typing and subtyping influenza viruses by use of an electronic microarray // *J Clin Microbiol.* 2009. Vol. 47, N 2. P. 390–396.
49. Motro Y., Moran-Gilad J. Next-generation sequencing applications in clinical bacteriology // *Biomolecular Detection and Quantification.* 2017. Vol. 14. P. 1–6.
50. Chen H.T., Zhang J., Sun D.H., et al. Development of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of H9 avian influenza virus // *J Virol Methods.* 2008. Vol. 151, N 2. P. 200–203.

References

1. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP, et al. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852.
2. Lanari M, Vandini S, Arcuri S, et al. The use of humanized monoclonal antibodies for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Clinical and Developmental Immunology.* 2013;2013:1–9.
3. Bhuyan GS, Hossain MA, Sarker SK, et al. Bacterial and viral pathogen spectra of acute respiratory infections in under-5 children in hospital settings in Dhaka city. *PLOS One.* 2017;12(3):e0174488.
4. Briko NI, Saltykova TS, Gerasimov AN, et al. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in 2015–2016 and 2016–2017. *Èpidemiologià i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy (Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items).* 2017;16(4):4–13. (In Russ.)

5. Kister GS. Morphology and mechanisms of prenatal and perinatal viral infections. *EURO Rep Stud.* 1985;93:3–16.
6. Skehel JJ, Wiley DC. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:531–69.
7. Li Z, Ren A, Liu J, et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defect Res Clin Mol Teatol.* 2007;2:225–300.
8. Shekhan MM, Poloshenkova LA. Ostrye respiratornye zaboлевaniya u beremennykh. *Ginekologiya.* 2005;7(2):96–9.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity – United States, September 28, 2008 – April 4, 2009, and composition of the 2009-10 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(14):369–74.
10. Cox S, Posner S, Pheeters M. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet. Gynecol.* 2000;107:1315–22.
11. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011;8(7):e1001053.
12. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1705–12.
13. Belokrinitskaya TE, Shapovalov KG, Lareva NV, et al. Intensivnaya terapiya tyazhelykh oslozhnennykh form grippa A(H1N1) i sezonnogo grippa beremennykh. *Zdravookhraneniye: zhurnal dlya rukovoditelya i glavnogo bukhgaltera.* 2010;(1):9–11. (In Russ.)
14. Kiselev OI. Immunosuppression at pregnancy and flu. *Voprosy Virusologii.* 2012;57(6):5–8. (In Russ.)
15. Kuz'min VN. Varianty techeniya grippa vo vremya beremennosti. *Sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i akusherskaya taktika. Lechashchiy vrach.* 2015;(12):20–4.
16. Zapolskikh AM, Lytkina IN, Miheeva IV, et al. Clinical and epidemiological characteristics influenza A(H1N1)pdm in pregnant. *Èpidemiologià i vakcinoprofilaktika (Epidemiology and vaccinal prevention).* 2014;1(74):66–73. (In Russ.)
17. Klimov VA. Infektsionnye bolezni i beremennost'. *Moscow: MEDpress-inform;* 2009. (In Russ.)
18. Çetinkaya M, Özkan H, Çelebi S, et al. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2011;53(4):441–4.
19. Mollura DJ, Asnis DS, Cornetta R, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). *American Journal of Roentgenology.* 2009;193(6):1500–3.
20. Kanellopoulos-Langevin C, Caucheteux SM, Verbeke P, et al. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the fetomaternal interface. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:121.
21. Acs N, Banhid F, Puho E, et al. Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with influenza. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:135–40.
22. Afinogenova VP, Kyt'ko OV. Gripp i beremennost'. *Lechashchiy vrach.* 2010; 11:9–11.
23. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1935–44.
24. The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925–34.
25. Orekhov KV. Vnutritrobnyye infektsii i patologiya novorozhdennykh. *Moscow: Medpraktika;* 2002;211–215. (In Russ.)
26. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report. *European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC.* 2012;68.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalizations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Greece, May 2009 – February 2010. Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(22):682–8.
28. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Hashim A, et al. Risk factors for hospitalization and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax.* 2010;65(7):645–51.
29. Vaksinatziya beremennykh protiv grippa. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii.* *Moscow;* 2014. (In Russ.)
30. Shiley KT, Nadolski G, Mickus T, et al. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(7):676–82.
31. Dong G, Peng C, Luo J, et al. Adamantane-resistant influenza A viruses in the world (1902–2013): frequency and distribution of M2 gene mutations. *PLOS One.* 2015;10(3):e0119115.
32. Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(23):4433–48.
33. Zaraket H, Saito R, Suzuki Y, et al. Genetic makeup of amantadine-resistant and oseltamivir-resistant human influenza A/H1N1 viruses. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1085–92.
34. Yuan S, Wen L, Zhou J. Inhibitors of influenza A virus polymerase. *ACS Infect Dis.* 2018;4(3):218–23.
35. Zhang J, Hu Y, Musharrafah RG, et al. Focusing on the influenza virus polymerase complex: recent progress in drug discovery and assay development. *Curr Med Chem.* 2018;25.
36. Kostinov MP, Lukachev IV, Meshcheryakova AK, et al. Preventing complications in pregnant women with mild and moderate severity of acute respiratory infections. *Èpidemiologià i vakcinoprofilaktika (Epidemiology and vaccinal prevention).* 2018;17(1):62–73. (In Russ.)
37. Wilkins CL, Lao JO. Identification of microorganisms by mass-spectrometry. *Hoboken: John Wiley and Sons Inc;* 2005.
38. Priputnevich TM, Melkumyan AR. The mass-spectrometry as a new word in clinical microbiology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2016;61(12):842–8. (In Russ.)
39. Nosik NN, Stachanova VM. Laboratory diagnosis of viral infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya chimioterapiya.* 2000;2(2):70–8. (In Russ.)
40. Sorokin EV, Tsareva TR, Sominina AA, et al. Epitope analysis of the hemagglutinin molecule of the Victoria lineage influenza B viruses. *Voprosy Virusologii.* 2014;59(6):27–31. (In Russ.)
41. Sorokin EV, Tsareva TR, Sominina AA, et al. Epitope mapping of the hemagglutinin molecule of influenza B viruses belonging to Yamagata lineage using monoclonal antibodies. *Fundamental research.* 2014;(9):100–4. (In Russ.)
42. Korotyayev AI, Babichev SA. *Meditsinskaya mikrobiologiya, immunologiya i virusologiya.* *Saint Petersburg: SpetsLit;* 2002. (In Russ.)
43. Ali T, Scott N, Kallas W, et al. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist). *Clin Infect Dis.* 2004;38(5):760–2.
44. Balish A, Garten R, Klimov A, et al. Analytical detection of influenza A(H3N2)v and other A variant viruses from the USA by rapid influenza diagnostic tests. *Influenza Other Respi Viruses.* 2013;7(4):491–6.
45. Wang R, Taubenberger JK. Methods for molecular surveillance of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(5):517–27.
46. Wang R, Soll L, Dugan V, et al. Examining the hemagglutinin subtype diversity among wild duck-origin influenza A viruses using ethanol-fixed cloacal swabs and a novel RT-PCR method. *Virology.* 2008;375(1):182–9.
47. Moore CL, Smagala JA, Smith CB, et al. Evaluation of MChip with influenza subtype H1N1 influenza A viruses, including the 1918 'Spanish Flu' strain. *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3807–10.
48. Huang Y, Tang H, Duffy S, et al. Multiplex assay for simultaneously typing and subtyping influenza viruses by use of an electronic microarray. *J Clin Microbiol.* 2009;47(2):390–6.
49. Motro Y, Moran-Gilad J. Next-generation sequencing applications in clinical bacteriology. *Biomolecular Detection and Quantification.* 2017;14:1–6.
50. Chen HT, Zhang J, Sun DH, et al. Development of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of H9 avian influenza virus. *J Virol Methods.* 2008;151(2):200–3.

Об авторах

- **Татьяна Валерьевна Припутневич** – д.м.н., руководитель отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. +7 (495)-438-25-10, priput1@gmail.com, ORCID 0000-0002-4126-9730.
- **Екатерина Николаевна Ачкасова** – врач-инфекционист отделения эпидемиологии отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. +7 (965) 258-63-23, e_olshevskaya@oparina4.ru.
- **Валерий Викторович Чубаров** – заведующий отделением клинической эпидемиологии отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. +7 926 600 98 68, v_chubarov@oparina4.ru.
- **Алексей Борисович Гордеев** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. +7 916-226-86-67, gordeew@vega.protres.ru. ORCID 0000-0002-9171-5276.

Поступила: 6.05.2019. Принята к печати: 4.06.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatiana V. Priputnevich** – Dr. Sci. (Med.), head of the Laboratory of microbiology of department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. 117997, Russian Federation, Moscow, Ac. Oparina street, 4. +7 (495)-438-25-10, priput1@gmail.com. ORCID 0000-0002-4126-9730.
- **Ekaterina N. Achkasova** – infectious disease physician in the clinical epidemiology unit of department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. 117997, Russian Federation, Moscow, Ac. Oparina street, 4. +7 (965) 258-63-23, e_olshevskaya@oparina4.ru.
- **Valery V. Chubarov** – head of the clinical epidemiology unit of department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. 117997, Russian Federation, Moscow, Ac. Oparina street, 4. +7 916-226-86-67, gordeew@vega.protres.ru. ORCID 0000-0002-9171-5276.
- **Alexey B. Gordeev** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher in the Laboratory of microbiology of Department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, 117997, Russian Federation, Moscow, Ac. Oparina street, 4. +7 916-226-86-67, gordeew@vega.protres.ru. ORCID 0000-0002-9171-5276.

Received: 6.05.2019 Accepted: 4.06.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Предикторы преждевременных родов: исследование «случай–контроль»

А. В. Сергеева*¹, О. В. Ковалишена¹, Н. Ю. Каткова¹, О. И. Бодрикова^{1,2}, И. М. Безрукова^{1,2}, К. Б. Покусаева^{1,2}, А. А. Полякова¹

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

²ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», г. Нижний Новгород

Резюме

Актуальность. Преждевременные роды в современном акушерстве наиболее актуальная проблема, требующая всестороннего изучения и комплексного подхода к ее решению. Выявление наличия того или иного фактора риска или их комплекса у беременной позволяет отнести женщину к высокой группе риска развития преждевременных родов, что в дальнейшем дает возможность осуществить профилактические мероприятия и своевременно назначить лечение. **Целью исследования** было выявление и проверка гипотезы о связи различных факторов риска с развитием преждевременных родов. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное описательно-оценочное выборочное научное эпидемиологическое исследование по данным статистических отчетных форм за 2012–2016 гг. Изучение причинно-следственной связи факторов риска с возникновением преждевременных родов осуществлялось с помощью аналитического исследования «случай–контроль» и расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Оценка значимости отдельных предикторов преждевременных родов осуществлялась с помощью программы «Epi InfoTM». **Результаты и выводы.** Изучаемый период характеризовался незначительными изменениями показателя уровня преждевременных родов на территории Нижегородской области. Среднемноголетний показатель составил 5,0%. Уровень преждевременных родов в области был в 1,3 раза выше, по сравнению средним по РФ. Выявлена роль следующих факторов риска в возникновении преждевременных родов: наличие в анамнезе 2 и более медицинских аборт (ОШ 5,09), воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ 3,15), нарушение менструального цикла (ОШ 3,38), артериальная гипертензия (ОШ 2,4), МАРС (ОШ 2,07), варикозная болезнь вен (ОШ 3,08), цервико-вагинальная инфекция (ОШ 5,33) и другие инфекционно-воспалительные заболевания (ОШ 9,2).

Ключевые слова: преждевременные роды, факторы риска, отношение шансов, аналитические исследования, исследование «случай–контроль»

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергеева А. В., Ковалишена О. В., Каткова Н. Ю. и др. Предикторы преждевременных родов: исследование «случай–контроль». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 98–104. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-98-104>.

Predictors of Preterm Labor: Case–Control Study

A. V. Sergeeva**¹, O. V. Kovalishena¹, N. Yu. Katkova¹, O. I. Bodrikova^{1,2}, I. M. Bezrukova^{1,2}, K. B. Pokusaeva^{1,2}, A. A. Polyakova¹

¹Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod

²Dzerzhinsky Perinatal Center, Nizhny Novgorod

Abstract

Background. The problem of preterm labor is currently the most relevant in modern obstetrics, and therefore requires a comprehensive study and application of an integrated approach to its solution. The identification of risk factors for the development of preterm labor, as well as their complex in a pregnant woman, makes it possible to attribute them to a high risk group for the development of preterm labor, which further makes it possible to carry out a number of preventive measures. **Aims.** The purpose of the study was to identify and test the hypothesis of the relationship between various risk factors and the development of preterm labor. **Materials and methods.** A retrospective descriptive-estimated selective scientific epidemiological study was conducted according to statistical reporting forms for the period from 2012 to 2016. The study of the causal relationship of risk factors with the occurrence of preterm labor was carried out using a case-

* Для переписки: Сергеева Анжелика Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. +7 (903) 060-39-84 sergeeva-av2013@yandex.ru. ©Сергеева А. В. и др.

** For correspondence: Sergeeva Anzhelika V. Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department University, 03950, Russia, BOX-470, Nizhny Novgorod, square Minin and Pozharsky, d. 10 / 1. +7 (903) 060-39-84, sergeeva-av2013@yandex.ru. ©Sergeeva A.V. et al.

control analytical study and calculating the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) using the «Epi InfoTM» program. **Results and conclusions.** The study period was characterized by minor changes in the rate of preterm labor in the Nizhny Novgorod region. The average long-term figure was 5.0%. The level of preterm birth in the Nizhny Novgorod region was 1.3 times higher than in the Russian Federation. The role of the following risk factors in the occurrence of preterm labor was revealed: a history of 2 or more medical abortions (OR 5.09), inflammatory diseases of the pelvic organs (OR 3.15), menstrual disorders (OR 3.38), and arterial hypertension (OR 2,4), MARS (OR 2,07), varicose veins disease (OR 3,08), cervico-vaginal infection (OR 5,33), other infectious and inflammatory diseases (OR 9,2).

Key words: preterm labor, risk factors, odds ratio, analytical studies, case-control study

No conflict of interest to declare

For citation: Sergeeva AV, Kovalishena OV, Katkova NYu et al. Predictors of Preterm Labor: Case-Control Study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 98–104 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-98-104](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-98-104).

Введение

Проблема преждевременных родов (ПР) является наиболее актуальной в современном акушерстве и требует всестороннего изучения с применением комплексного подхода к ее решению [1–3]. В РФ до относительно недавнего времени учет преждевременных родов проводился с 28 недели беременности, а в экономически развитых странах – с 22 недели [1,4,5]. В этой связи показатели перинатальных потерь были не сопоставимы. С января 2012 г. Россия перешла на критерии регистрации рождения [1,2,6], рекомендуемые ВОЗ (масса тела плода 500 г и более, срок беременности 22 недели и более) [4–6].

Несмотря на прогресс в оказании медицинской помощи, частота ПР за последние годы не имеет тенденции к снижению [1–3]. По данным ВОЗ, ежегодно около 15 млн детей рождаются раньше срока, т.е. преждевременно. Уровень распространения преждевременных родов колеблется от 5 до 18% в различных странах [4,7,8]. В РФ этот показатель составляет от 6 до 15% [1,9,10].

Актуальность проблемы преждевременного прерывания беременности определяется не только медицинской, но и социальной, и экономической значимостью. Высокая частота осложнений беременности и течения преждевременных родов может быть причиной неонатальной заболеваемости и смертности новорожденных [1,3,4].

По данным литературы, выделяют следующие группы факторов риска ПР [6,11,12]. Первая группа – это факторы, относящиеся к предыдущим беременностям (1 и более ПР в анамнезе, 1 и более поздних выкидышей, 2 и более медицинских абортов, более 4 родов, конизация/ампутация шейки матки). Ко второй группе отнесены факторы риска, связанные с данной беременностью (низкий социально-экономический уровень жизни, стрессовая ситуация на работе и/или в семье, возраст менее 18 или более 34 лет, многоплодная/индуцированная беременность, алкогольная/никотиновая/наркотическая зависимость, пародонтоз и т.д.). И наконец, третья группа – это факторы, которые способствуют развитию преждевременных родов при данной беременности, а именно

цервико-вагинальная инфекция, маточные кровотечения, предлежание плаценты, инфекция мочевыводящих путей (в т.ч. бессимптомная), многоводие, преждевременное «созревание» шейки матки, сахарный диабет (тяжелые формы), тяжелая экстрагенитальная патология, гипертермия, хирургические вмешательства при данной беременности, травмы [9,13,14].

Выявление наличия того или иного фактора риска или их комплекса у беременной позволяет отнести ее к высокой группе риска развития преждевременных родов и в дальнейшем дает возможность осуществить профилактические мероприятия и своевременно назначить лечение.

Цель работы – выявление и проверка гипотезы о связи между различными факторами риска и развитием преждевременных родов.

Материал и методы

С целью определения распространенности преждевременных родов было проведено ретроспективное описательно-оценочное выборочное научное эпидемиологическое исследование по данным статистических отчетных форм МЗ Нижегородской области «Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области» с 2012 по 2016 г. Изучение причинно-следственной связи факторов риска с возникновением преждевременных родов осуществлялось с помощью аналитического исследования «случай-контроль» (группа «случай» – пациентки со спонтанными преждевременными родами – 88 женщин и группа «контроль» – пациентки со своевременными физиологическими родами – 25 женщин). Все пациентки находились в специализированных медицинских организациях Нижегородской области.

Для определения факторов риска развития преждевременных родов проведен анализ форм федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» учреждений ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» и ГБУЗ НО «Родильный дом № 3» (г. Нижний Новгород).

NASC Information

Критериями включения пациенток в исследование были: одноплодная беременность; отсутствие тяжелых врожденных пороков развития плода, тяжелых экстрагенитальных заболеваний матери, преэклампсии; наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерием отнесения к группе «случай» было наличие спонтанных преждевременных родов, а к группе «контроль» – своевременных физиологических родов.

Статистическая и аналитическая обработка результатов (расчет отношения шансов (ОШ), средних величин стандартного отклонения (СО), оценка средней и ее точность) с 95% доверительными интервалами (ДИ) проводилась с использованием программы «Epi Info™». Для графического представления данных применялся пакет MS Office.

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы проведен ретроспективный эпидемиологический анализ уровня преждевременных родов (ПР) на территории Российской Федерации и Нижегородской области в 2012–2016 гг. Установлено, что на территории Нижегородской области в изучаемый период отмечались незначительные изменения уровня преждевременных родов – среднемноголетний показатель составил 5,0% на 100 родов. Наибольший уровень ПР был в 2012 г. – 5,8% на 100 родов (95% ДИ 5,79–5,81) наименьший – в 2016 г. – 4% (95% ДИ 3,98–4,01), в РФ – 4,1% (2012 г.) и 4,2% (2016 г., рис. 1).

Среднемноголетний показатель ПР составил на территории РФ 4%, в Нижегородской области – в 1,3 раза выше. При этом отмечается тренд снижения числа ПР в Нижегородской области.

На втором этапе работы был проведен анализ статистических форм № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» с целью выявления факторов риска развития ПР. Установлено наличие всех трех групп факторов риска возникновения преждевременных родов, упоминающихся в литературных источниках. Для дальнейшей обработки данных были выделены следующие характеристики: возрастные и масса-ростовые, социальный статус, семейное положение, данные акушерско-гинекологического анамнеза, наличие экстрагенитальных заболеваний, особенностей течения беременности.

На третьем этапе исследования проведена статистическая обработка материала с помощью программы «Epi Info™». В результате анализа данных получен ряд показателей, из которых выявлены статистически значимые уровни причинно-следственной связи факторов риска с возникновением преждевременных родов. В настоящем исследовании обсуждаются именно эти результаты. Анализ показателей в зависимости от социального статуса представлен в таблице 1.

При обобщении данных, раскрывающих социальный статус, было выявлено, что преждевременные роды чаще бывают у женщин со средним и неполным средним образованием ($p < 0,05$; ОШ 2,9; 95% ДИ 1,14–7,5).

Профессиональная занятость также является предиктором ПР отношение рисков в группе женщин работающих ($p < 0,05$; ОШ 1,15; 95% ДИ 0,23–5,79 и неработающих (ОШ 1,26; 95% ДИ 0,45–3,5) равно 1, что свидетельствует о том, что шансы обнаружить факторы риска в сравниваемых группах были одинаковыми. Данные статистической обработки некоторых показателей семейного

Рисунок 1.

Динамика преждевременных родов на территории РФ и Нижегородской области в 2012–2016 гг.

Figure 1. Dynamics of preterm birth in the territory of the Russian Federation and the Nizhny Novgorod region in 2012–2016.

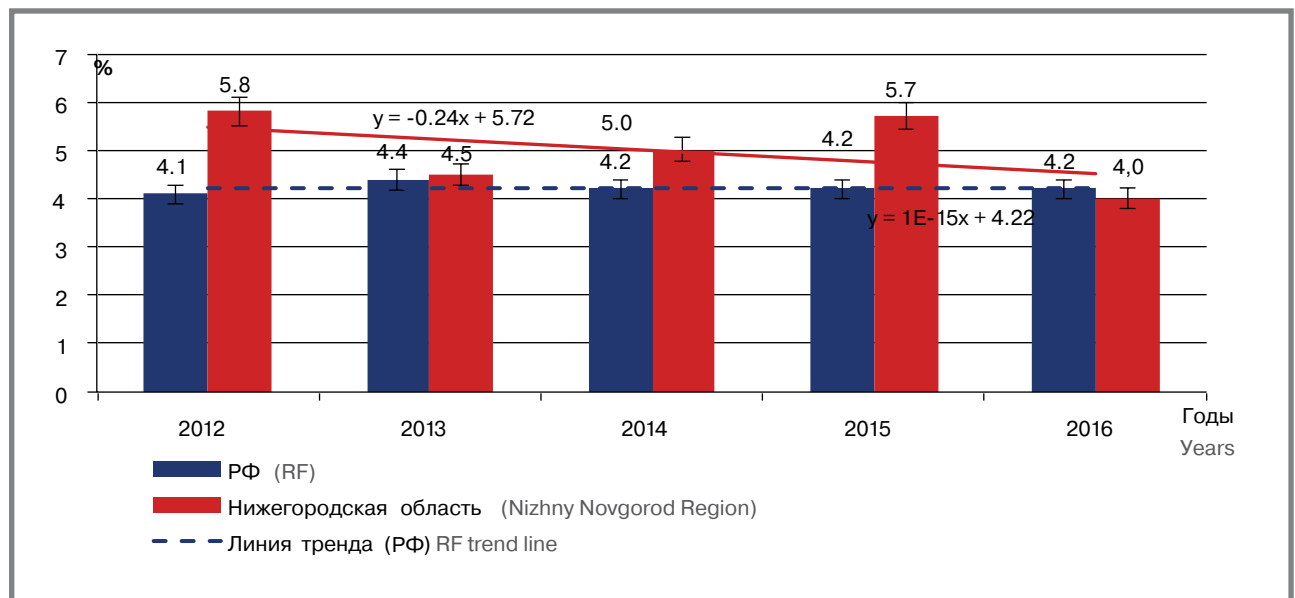


Таблица 1.

Данные статистической обработки некоторых показателей социального статуса и возможности развития преждевременных родов

Table 1. Data of statistical processing of some indicators of social status and the possibility of developing preterm birth

Показатель Indicator	Основная группа The main group, % P ± 2m	Контрольная группа Control group % P ± 2m	Отношение шансов ОШ Odds ratio – OR	95% ДИ 95% CI	Этиологическая доля случая Etiological proportion of the case, %
Образование Education					
Высшее The highest	42,04% ± 10,52	68% ± 18,66	0,34	0,13–0,87	94
Среднее и неполное среднее Medium and incomplete mean	57,95% ± 10,52	32% ± 18,66	2,9	1,14–7,5	65
По занятости Employment					
Служащие Employees	62,50% ± 10,32	68% ± 18,66	0,8	0,30–2,02	25
Рабочие Workers	32% ± 9,93	8% ± 10,86	1,15	0,23–5,79	13
Неработающие Not working	28,41% ± 9,24	24% ± 17,0	1,26	0,45–3,5	20

положения и возможности развития преждевременных родов представлен в таблице 2.

Входесравнительныхисследованияпоказано, что встретить ПР в группе пациенток с незарегистрированным браком можно чаще, чем у замужних (ОШ 1,45; 95% ДИ 0,44–4,72)

Анализ данных о акушерско-гинекологической патологии и ее влиянии на возможность развития раннего прерывания беременности представлены в таблице 3.

Акушерско-гинекологическая патология матери до наступления беременности в значительной степени может определить риск развития раннего прерывания беременности. По данным литературы, ведущими причинами ПР являются

инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза и наличие в анамнезе медицинских абортов [6,11,12].

В исследовании подтверждено наличие связи между двумя и более медицинскими абортами ($p < 0,05$; ОШ 5,09; 95% ДИ 1,12–23,14), нарушениями менструального цикла ($p < 0,05$; ОШ 3,38; 95% ДИ 0,73–15,59), наличием воспалительных заболеваний органов малого таза ($p < 0,05$; ОШ 3,15; 95% ДИ 0,99–9,98) ПР (табл. 4).

По данным литературы, прерывание беременности в сроки 22–27 нед. обусловлено чаще всего инфекцией (около 40% случаев) и пороками развития плода, определяемыми к этому сроку гестации [10–12]. При сроке беременности

Таблица 2.

Статистические данные причинно-следственной связи между семейным положением и развитием преждевременных родов

Table 2. Statistics of a causal relationship between marital status and the development of preterm labor

Показатель Indicator	Основная группа The main group, % P ± 2m	Контрольная группа Control group % P ± 2m	Отношение шансов ОШ Odds ratio – OR	95% ДИ 95% CI	Этиологическая доля случая Etiological proportion of the case, %
Замужние Married women	69,32% ± 9,83	84% ± 14,66	0,43	0,13–1,37	32
Незарегистрированный брак Unregistered marriage	21,59% ± 8,77	16% ± 14,66	1,45	0,44–4,72	31

NASC Information

Таблица 3.

Статистические данные причинно-следственной связи между акушерско-гинекологической патологией и развитием преждевременных родов

Table 3. Statistics of a causal relationship between obstetric-gynecological pathology and the development of preterm birth

Показатель Indicator	Основная группа The main group, % P ± 2m	Контрольная группа Control group % P ± 2m	Отношение шансов ОШ Odds ratio – OR	95% ДИ 95% CI	Этиологическая доля случая Etiological proportion of the case, %
Два и более медицинских абортов Two or more medical abortions	30,68% ± 9,83	8% ± 10,85	5,09	1,12–23,14	80
Воспалительные заболевания органов малого таза Inflammatory diseases of the pelvic organs	37,5% ± 5,15	1% ± 3,98	3,15	0,99–9,98	68
Нарушение менструального цикла Violation of the menstrual cycle	22,7% ± 8,93	8% ± 10,85	3,38	0,73–15,59	70

Таблица 4.

Причинно-следственная связь между наличием экстрагенитальных заболеваний у беременных и развитием преждевременных родов

Table 4. The causal relationship between the presence of extragenital diseases in pregnant women and the development of preterm birth

Показатель Indicator	Основная группа The main group, % P ± 2m	Контрольная группа Control group % P ± 2m	Отношение шансов ОШ Odds ratio – OR	95% ДИ 95% CI	Этиологическая доля случая Etiological proportion of the case, %
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	9,09% ± 6,13	4% ± 7,84	2,4	0,29–20,16	58
Нейроциркуляторная дистония Cardiopsychoneurosis	27,27% ± 9,49	19,23% ± 8,03	1,6	0,53–4,65	38
МАРС MARS	7,95% ± 5,77	4% ± 7,84	2,07	0,24–17,7	52
Варикозная болезнь вен Varicose veins	11,36% ± 6,76	4% ± 7,84	3,08	0,37–25,3	68
Хронический пиелонефрит, цистит Chronic pyelonephritis, cystitis	18,18% ± 8,02	4% ± 7,84	5,33	0,67–42,4	81

28–33 недели чрезвычайно высок процент ПР в связи с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями и осложненным течением беременности (гестоз, плацентарная недостаточность). Известно, что в основе этой патологии лежат тромбофилические нарушения, приобретенные и врожденные.

Проведенная оценка влияния различных экстрагенитальных заболеваний на развитие преждевременных родов выявила ассоциации с наличием в анамнезе патологии мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит) ($p < 0,05$; ОШ 5,33; 95% ДИ 0,67–42,4), варикозной болезни вен ($p < 0,05$; ОШ 3,08; 95% ДИ 0,37–25,3),

артериальной гипертензии ($p < 0,05$; ОШ 2,4; 95% ДИ 0,29–20,16), МАРС ($p < 0,05$; ОШ 2,07; 95% ДИ 0,24–17,7) и нейроциркуляторной дистонии ($p < 0,05$; ОШ 1,6; 95% ДИ 0,53–4,65).

Анализ влияния осложненного течения беременности на развитие преждевременных родов представлен в таблице 5.

По данным литературы, около 40% случаев ПР обусловлены инфекциями [4,5,11]. К ведущему патогенетическому механизму в таких случаях относят развитие неспецифического системного воспалительного ответа (СВО) организма на инфекционные агенты. При синдроме СВО локальное повреждение

Таблица 5.

Влияние осложненного течения беременности на развитие преждевременных родов

Table 5. The effect of complicated pregnancy on the development of preterm labor

Показатель Indicator	Основная группа The main group, % P ± 2m	Контрольная группа Control group % P ± 2m	Отношение шансов ОШ Odds ratio – OR	95% ДИ 95% CI	Этиологическая доля случая Etiological proportion of the case, %
Угроза прерывания беременности Threatened miscarriage	43,18% ± 10,56	12% ± 12,99	5,57	1,55–20	82
Цервик-вагинальная инфекция Cervical vaginal infection	16% ± 7,81	4% ± 7,84	5,33	0,67–42,4	81
ОРВИ+герпесвирусная инфекция ARVI + herpes virus infection	23,86% ± 9,09	8% ± 10,85	3,6	0,78–16,58	72
Хронический гепатит В и С Chronic Hepatitis B and C	12,5% ± 7,05	4% ± 7,84	3,42	0,42–27,94	71
Острые или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний Acute or exacerbation of chronic inflammatory diseases	54,55% ± 10,61	12% ± 12,99	9,2	2,57–32,9	89

тканей в зоне инокуляции патогенов вызывает совокупность системных реакций. Этот процесс ассоциирован с дисфункцией врожденного и приобретенного видов иммунитета и проявляется нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Среди инфекционных факторов в первую очередь относят: инфекции, передаваемой половым путем (ИППП). Половые инфекции часто протекают почти бессимптомно, однако они могут оказать существенное влияние на плод и течение беременности. Выделяют: латентно и хронически протекающие инфекционные заболевания (хронический тонзиллит, воспаление половых органов, инфекции мочевыводящих путей, хламидиоз и микоплазменная инфекция, листериоз, токсоплазмоз), острые инфекционные заболевания, включая вирусные (грипп и парагриппозные заболевания, цитомегаловирусная инфекция, краснуха, вирус простого герпеса) и др. Опасными инфекциями при беременности считаются токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус и герпес. ВОЗ объединила эти инфекции в группу TORCH-инфекций, которые оказывают тератогенное влияние на плод. При этом возможно непосредственное поражение плодного яйца (плаценты, оболочек и эмбриона) трансплацентарно или восходящим путем, воздействие гипертермии матери и интоксикации с последующей гибелью эмбриона, тератогенное (до 9–12 нед.) или псевдотератогенное в раннем фетальном периоде. При истмико-цервикальной недостаточности возможно инфицирование плодных оболочек и их преждевременный разрыв. В этой ситуации легкие плода не достигают еще необходимой зрелости, что не позволяет в достаточной степени обеспечить дыхательную функцию новорожденного [6–8].

Установлено, что наличие острых или обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний ($p < 0,05$; ОШ 9,2; 95% ДИ 2,57–32,9), цервик-вагинальной инфекции ($p < 0,05$; ОШ 5,33; 95% ДИ 0,67–42,4), хронических форм гепатитов В и С ($p < 0,05$; ОШ 3,42; 95% ДИ 0,42–27,94), наличие симптомов ОРВИ и выявление герпетических инфекций ($p < 0,05$; ОШ 3,6; 95% ДИ 0,78–16,58), а также клинических симптомов угрозы прерывания беременности ($p < 0,05$; ОШ 5,57; 95% ДИ 1,55–20) достоверно являются факторами риска развития преждевременных родов.

Заключение

Изучаемый период (2014–2016 гг.) характеризовался незначительными изменениями показателя уровня преждевременных родов на территории Нижегородской области. Среднемноголетний показатель составил 5,0% и был в 1,3 раза выше по сравнению со средним по РФ.

В результате проведенного исследования было установлено, что вероятность возникновения преждевременных родов выше у женщин со средним и неполным средним образованием, имеющих рабочие специальности, у неработающих, с отсутствием зарегистрированного брака, наличием 2 более медицинских аборт в анамнезе.

Анализ экстрагенитальной патологии обследованных пациенток показал, что в основной группе было больше беременных с наличием в анамнезе патологии мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит), варикозной болезни вен, артериальной гипертензии, МАРС и нейро-циркуляторной дистонии. Кроме того, при наличии отягченного течения беременности у пациенток основной группы достоверно чаще

NASC Information

в сравнении с пациентками контрольной группы определялись острые инфекционные заболевания (ОРВИ, инфекция мочеполовых путей, обострение пиелонефрита) и цервико-вагинальная инфекция.

Статистическая и аналитическая обработка результатов с помощью программы «Epi Info™» позволила оценить роль отдельных факторов риска в возникновении ПР: наличия в анамнезе

2 и более медицинских абортов (ОШ 5,09), воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ 3,15), нарушение менструального цикла (ОШ 3,38), наличие артериальной гипертензии (ОШ 2,4), МАРС (ОШ 2,07), варикозная болезнь вен (ОШ 3,08), цервико-вагинальная инфекция (ОШ 5,33), другие инфекционно-воспалительные заболевания (ОШ 9,2).

Литература

1. Гаче В., Оленев А.С., Крючкова Д.И. и др. Преждевременные роды- медико-социальная проблема // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2016. № 2. С. 110–115.
2. Ходжаева З.С., Донников А.Е., Федотовская О.И. Современные подходы и перспективы определения риска спонтанных преждевременных родов // Материалы VI международного конгресса по репродуктивной медицине М.; 2012. С. 104–105.
3. Georgiou H.M., Di Quinzio M.K.W., Permezel M., et al. Predicting preterm labour: current status and future prospects // Disease Markers. 2015. Vol. 2015. P. 1–9.
4. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection // N Engl J Med. 2014. Vol. 370, № 23. P. 2211–2218.
5. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes // Science. 2014. Vol. 345, № 6198. P. 760–765.
6. Семенов Ю.А., Чулков В.С., Москвичева М.Г. и др. Факторы риска преждевременных родов // Сибирский медицинский журнал. 2015. № 6. С. 29–33.
7. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области // Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 6–11.
8. Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска // Вестник РУДН. Серия: Медицина. Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 103–107.
9. Хапова Т.В., Оленев А.С., Выхристюк Ю.В. Преждевременные роды. Факторы риска, прогнозирование // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2016. № 2. С. 208–211.
10. Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. № 2. С. 128–135.
11. Dekker G.A., Lee S.Y., North R.A., et al. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women // PLoS ONE. 2012. Vol. 7, № 7. P. 391–394.
12. Joseph K.S., Fahey J., Shankardass K., et al. Effects of socioeconomic position and clinical risk factors on spontaneous and iatrogenic preterm birth // BMC Pregnancy and Childbirth. 2014. № 14. P. 117.
13. Rubens C.E. Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic // Sci Transl Med. 2014. Vol. 6. P. 262–265.
14. Romero R., Sadosky Y., Muglia L., et al. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes // Textbook of Perinatal Medicine, 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. P. 1173–1186.

References

1. Gache V, Olenev AS, Kryuchkova DI, et al. Prezhdevremennyye rody- mediko-sotsial'naya problema. Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina. 2016;2:110–115. (In Russ.)
2. Khodzhaeva ZS, Donnikov AE, Fedotovskaya OI. Sovremennyye podkhody i perspektivy opredeleniya riska spontannykh prezhdevremennykh rodov. Materialy VI mezhdunarodnogo kongressa po reproduktivnoy meditsine M.; 2012. P. 104–105. (In Russ.)
3. Georgiou HM, Di Quinzio MKW, Permezel M, et al. Predicting preterm labour: current status and future prospects. Disease Markers. 2015;2015:1–9. doi: 10.1155/2015/435014
4. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. N Engl J Med. 2014;370(23):2211–2218. doi: 10.1056/nejmra1213566
5. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 2014;345(6198):760–765. doi: 10.1126/science.1251816
6. Semenov YuA, Chulkov VS, Moskvicheva MG, et al. Faktory riska prezhdevremennykh rodov. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2015;6:29–33. (In Russ.)
7. Artyumuk NV, Elizarova NN. Faktory riska prezhdevremennogo razryva plodnykh obolochek u zhenshchin s prezhdevremennymi rodami v Kemerovskoy oblasti. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2016;1(2):6–11. (In Russ.) doi: 10.23946/2500-0764-2016-1-2-6-11
8. Martynenko PG, Volkov VG. Prognozirovaniye prezhdevremennykh rodov na osnove vyavleniya naibolee znachimykh faktorov riska. Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya. 2012;1:103–107. (In Russ.)
9. Khapova TV, Olenev AS, Vykhristyuk YuV. Prezhdevremennyye rody. Faktory riska, prognozirovaniye. Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina. 2016;2:208–211. (In Russ.)
10. Knyazeva TP. Prichiny i faktory riska prezhdevremennogo razryva plodnykh obolochek. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2016;2:128–135. (In Russ.)
11. Dekker GA, Lee SY, North RA, et al. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. PLoS ONE. 2012;7(7):391–394. doi: 10.1371/journal.pone.0039154
12. Joseph KS, Fahey J, Shankardass K, et al. Effects of socioeconomic position and clinical risk factors on spontaneous and iatrogenic preterm birth. BMC Pregnancy and Childbirth. 2014;14:117. doi: 10.1186/1471-2393-14-117
13. Rubens CE. Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic. Sci Transl Med. 2014;6:262–265. doi: 10.1126/scitranslmed.3009871
14. Romero R, Sadosky Y, Muglia L, et al. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. Textbook of Perinatal Medicine, 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. P. 1173–1186. doi: 10.3109/9781439814697-144

Об авторах

- **Анжелика Вячеславовна Сергеева** – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7 (903) 060-39-84 sergeeva-av2013@yandex.ru.
- **Ольга Васильевна Ковалишена** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7 (831) 422-13-33 nn_epidemiolog@pimunn.ru, SPIN-код: 6190-8703.
- **Надежда Юрьевна Каткова** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7 (831) 465-75-75, katkova_nu@inbox.ru, SPIN-код: 7967-5759.
- **Ольга Игоревна Бодрикова** – Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Врач акушер-гинеколог Дзержинского перинатального центра. +7 (831) 465-75-75 akginfpkv@pimunn.ru SPIN-код: 9453-3503.

Поступила: 27.03.2019. Принята к печати: 14.05.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anzhelika V. Sergeeva** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine of Privolzhskiy Research Medical University, 03950, Russia, BOX-470, Nizhny Novgorod, square Minin and Pozharsky, d.10/1. +7 (903) 060-39-84, sergeeva-av2013@yandex.ru. SPIN-код: 5893-8275.
- **Olga V. Kovalishena** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine of Privolzhskiy Research Medical University, 03950, Russia, BOX-470, Nizhny Novgorod, square Minin and Pozharsky, d.10 / 1. Russia, 0000-0002-9595-547X, +7 (831) 422-13-33, nn_epidemiolog@pimunn.ru. SPIN-код: 6190-8703.
- **Nadezhda Yu. Katkova** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of Obstetrics and Gynecology of Privolzhskiy Research Medical University, 03950, Russia, BOX-470, Nizhny Novgorod, square Minin and Pozharsky, d.10/1. katkova_nu@inbox.ru, +7 (831) 465-75-75. SPIN-код: 7967-5759.
- **Olga I. Bodrikova**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of Obstetrics and Gynecology of Privolzhskiy Research Medical University, 03950, Russia, BOX-470, Nizhny Novgorod, square Minin and Pozharsky, d.10/1. Doctor obstetrician-gynecologist of the Dzerzhinsky perinatal center. akginfpkv@pimunn.ru, +7 (831) 465-75-75. SPIN-код: 9453-3503.

Received: 27.03.2019. Accepted: 14.05.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

столбняк
дифтерия
АДС

коклюш
Бк = АДАСЕЛЬ

От
производителя
ПЕНТАКСИМ®6

Первая в России комбинированная вакцина для ревакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка для детей с 4 лет, подростков и взрослых



Включает уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина и бесклеточного коклюшного компонента, столбнячный компонент, что позволяет проводить профилактику этих актуальных инфекций детям дошкольного, школьного возраста и взрослым¹

Может использоваться для ревакцинации против дифтерии и столбняка в 6-7 и 14 лет в соответствии со сроками Национального календаря прививок и для дополнительной защиты против коклюша^{1,2,3}

Можно применять одновременно с вакциной против гриппа¹

Программы ревакцинации против коклюша доказали свою эпидемиологическую эффективность в снижении общей и младенческой заболеваемости коклюшем во многих странах⁴

Продемонстрировала хороший профиль безопасности и иммуногенности в клинических исследованиях, имеет 17-летний опыт применения в мире и зарегистрирована в 67 странах⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АДАСЕЛЬ¹

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Адасель [вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная]. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003707. **СОСТАВ:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: активные вещества: столбнячный анатоксин, адсорбированный – 5 Лf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный – 2 Лf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая: коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный – 2,5 мкг; филаментозный геммагглютинин (ФГА), адсорбированный – 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные – 5 мкг; пертактин (ПРН), адсорбированный – 3 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** ревакцинация против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 4 до 64 лет. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** анафилактические реакции в анамнезе на лекарственные препараты, содержащие дифтерийный, столбнячный анатоксин и коклюшную вакцину; энцефалопатия (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина; прогрессирующие неврологические заболевания, неконтролируемая эпилепсия или прогрессирующая энцефалопатия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями (в таких случаях вакцинация проводится после выздоровления или в период ремиссии). При тяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и других состояниях, вакцинация проводится сразу после нормализации температуры. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** побочные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частоту встречаемости определяют на основании следующих критериев: очень часто (≥ 10%; «оч»), часто (≥ 1% до < 10%; «ч»), редко (≥ 0,1% до < 1%; «р»), очень редко (< 0,1%; «вр»). **РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ИНЪЕКЦИИ:** «оч»: боль, отек, покраснение. **СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ:** «оч»: головная боль, тошнота,² диарея, анорексия,¹ миалгия,^{2,3} боль в мышцах или мышечная слабость,^{2,3} отеки в области суставов,^{2,3} общее недомогание, озноб.² «ч»: лихорадка, тошнота,¹ рвота, кожная сыпь, миалгия,¹ боль в мышцах или мышечная слабость,¹ отеки в области суставов,¹ озноб,^{1,3} увеличение подмышечных лимфатических узлов. **ПРИМЕЧАНИЕ:** отмечалась в следующих возрастных группах: ¹ - дети, ² - подростки, ³ - взрослые. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Для ознакомления со способом применения и дозами, с мерами предосторожности при применении, с побочными реакциями, возникающими нечасто, редко и очень редко, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

1. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Адасель ЛП-003707 от 28.06.2016. 2. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА России №01-21/1258 от 10.10.2016 «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». 3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями)». 4. Zepf F, Heininger U, Mertsola J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011; 11(7):557-570. 5. Adacel product monograph, 2012. URL: https://www.vaccineshoppecanada.com/document.cfm?file=adacel_e.pdf (по состоянию на 26.06.2018). 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаксим® ЛСР-005121/08 от 30.03.2018.

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

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, бактериемию, 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 планирующейся 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

Иммуногенность 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