

2019

ИЮЛЬ–АВГУСТ
JULY–AUGUST

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Том 18, № 4

Vol. 18, No 4

Научно-практический журнал
Epidemiology and Vaccinal Prevention

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

Современные эпидемиолого-
эпизоотологические особенности
природных очагов туляремии на Алтае

25

Характеристика эпидемиологической
ситуации по кори в период элиминации
в Республике Молдова

34

Больничная пыль как потенциальный
резервуар госпитальных штаммов

93

12+

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

www.epidemvac.ru

(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая, оральная)



РотаТек® – единственная пентавалентная, живая вакцина для перорального приема, которая обеспечивает защиту от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса*^{1, 2}

- РотаТек® – 3-х дозовая схема вакцинации помогает защищать от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита²
- РотаТек® совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 – 3 – 4,5 месяца^{2, 4}
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследований REST (68 038 пациентов)³

Ключевая информация по безопасности препарата РотаТек®.

Название препарата: РотаТек®. **Группировочное название:** вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины, а также на введение вакцины РотаТек® в анамнезе; инвазивная кишечная инфекция; врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, predisposing к инвазивной кишечной инфекции; иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения приема. Плановые приемы проводят через 2-4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При тяжелых острых вирусных респираторных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, прием проводится сразу после нормализации температуры; острая форма диареи или рвоты (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии); непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность ферментов сахаразы или изомилазы. **С осторожностью:** при активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клинических данных); при задержке развития (отсутствие клинических данных); при иммунокомпрометированном состоянии (например, в результате злокачественных новообразований или иммуносупрессивной терапии); при близком контакте с лицами с иммунодефицитом (например, с лицами со злокачественными новообразованиями или с лицами, получающими иммуносупрессивную терапию); при трансфузии крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до намеченной вакцинации. **Особые указания:** во время проведения вакцинации должны быть доступны все необходимые лекарственные препараты, включая адсорбент (1:1000), на случай возникновения анафилактической реакции. Данные об эффективности и безопасности применения вакцины у детей с компрометированным иммунитетом, детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией или детей, которым было сделано переливание крови или введены иммуноглобулины не более чем за 42 дня до введения вакцины, отсутствуют. Тем не менее в связи с недостаточностью клинических данных не рекомендуется назначение вакцины при бессимптомной ВИЧ-инфекции. У детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом были отмечены случаи гастроэнтерита, вызванного штаммами ротавируса, входящими в вакцину. Вакцина должна с осторожностью назначаться детям, находящимся в тесном контакте с лицами с иммунодефицитом (в том числе, при контакте с лицами с онкологическими заболеваниями, иммунокомпрометированными или лицами, получающими иммуносупрессивную терапию). Следует соблюдать особые гигиенические правила при контакте с любым вакцинированным ребенком. Поскольку данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске возникновения

новой инвазивной кишечной инфекции после применения вакцины для профилактики ротавирусной инфекции в течение 7 дней после вакцинации, в качестве меры предосторожности врачу необходимо отслеживать любые симптомы, указывающие на возникновение этого заболевания (устойчивый стул в жидкой, инкрустивной, водянистой, зеленой крови в кале, вздутие живота и/или высокая температура). Респираторные инфекции должны быть проработаны, а необходимость безопасности обращения за медицинской помощью в случае возникновения таких симптомов. В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения вакцины у новорожденных с желудочно-кишечными заболеваниями (включая хроническую диарею) и при задержке развития. Применение вакцины следует осуществлять с осторожностью у таких новорожденных, а также тем случае, когда, по мнению врача, отказ от вакцинации этой группы детей представляет больший риск, чем ее проведение. Вакцину РотаТек® запрещено вводить инъекционно. Вакцину РотаТек® следует вводить как можно быстрее после извлечения из холодильника. В случае если вакцину не использовали до окончания срока годности, она подлежит утилизации в контейнерах для биобезопасности в соответствии с утвержденными правилами. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные реакции: инфекции верхних дыхательных путей, диарея, рвота, гипотермия. Нежелательные реакции, которые наблюдались при постригистрационном применении вакцины, частоту которых невозможно установить, из имеющихся данных, анафилактическая реакция, гематолиза (иногда), инвазивная (редко), энцефалит, раздражительность. * Частота оценивалась на основании соответствующих клинических исследований.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Мерк Шарп и Доум Корп., США.

* На 11.03.2019 единственная зарегистрированная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции в России ГРПС, доступна по адресу: <https://russia.msd.com/ru>. Доступ 11.03.2019.

1. «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.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РотаТек®.

3. Vesikari T et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.

4. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей: федер. клинич. рекомендации / М-во здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М.: Педиатр. 2017. – 40 с.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фарма»
119021, Россия, г. Москва,
ул. Тимура-Фрунзе, д. 11, стр. 1, бЦ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru

RU ROT-00005 03.2019



(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая, оральная)

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 (Nizhny 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

Проблемная статья

Оценка эффективности базовых линий и порогов интенсивности эпидемий по результатам традиционного надзора за гриппом
Л. С. Карпова, А. А. Соминина, Д. М. Даниленко с соавт. 4

Оригинальные статьи

Эпидемиологический надзор в Дальневосточном федеральном округе за ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с гепатитами В и С
Е. А. Базыкина, В. Б. Туркутюков, О. Е. Троценко с соавт. 14

Современные эпидемиолого-эпизоотологические особенности природных очагов туляремии на Алтае
Е. С. Куликалова, А. В. Мазепа, А. В. Холин с соавт. 25

Характеристика эпидемиологической ситуации по кори в период элиминации в Республике Молдова
А. А. Мельник, В. Е. Букова, Л. П. Цуркан с соавт. 34

Доклинические исследования поливалентной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом
А. А. Яковлев, М. С. Корнилов, Е. С. Поздеева с соавт. 41

Практические аспекты

эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Резолюция первой Российской конференции с международным участием «Злокачественные опухоли, ассоциированные с ВПЧ. Первичная профилактика и скрининг» 50

О цикличности эпидемического процесса туберкулеза
А. А. Синюгина, Т. К. Дзагурова, А. А. Ишмухаметов с соавт. 52

Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение
Е. А. Шмелева, А. Е. Вершинин, С. С. Андина 59

Характеристика показателей клеточного иммунитета у вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы
А. Л. Кравцов, В. А. Кожевников*, С. Н. Ключева с соавт. 67

Результаты массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области
Л. В. Феклисова, Р. Ф. Шаповалова 76

Информация НАСКИ

Больничная пыль как потенциальный резервуар госпитальных штаммов
Е. А. Чезганова, О. С. Ефимова, С. А. Созинов с соавт. 82

Обзор

Влияние вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на клиническое течение бронхиальной астмы
Н. П. Андреева, А. В. Протасов, Т. А. Костинова с соавт. 93

Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развития современных адъювантов
А. В. Караулов, А. С. Быков, Н. В. Волкова 101

Информация Роспотребнадзора

О содействии Киргизии в борьбе с корью 24
Об эпидемиологической ситуации по кори и краснухе в 2018 г. 81, 92

Информация ЕРБ ВОЗ

Элиминация кори: Европейский регион сдает позиции 40

Информация для авторов:

<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»: редактор – А. М. Саардак. Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – А. И. Иванова.
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.



CONTENTS

Problem-Solving Article

Evaluation of the Effectiveness of Baselines and Thresholds Intensity Epidemics, According to the Results of Traditional Surveillance for Influenza
L. S. Karpova, A. A. Sominina, D. M. Danilenko et al. 4

Original Articles

Epidemiological Surveillance over HIV-infection Including Patients Co-infected with HIV and Viral Hepatitis in the Far Eastern Federal District
E. A. Bazykina, O. E. Trotsenko, V. B. Turkutuyukov et al.14

Present-Day Epidemiological-Epizootological Peculiarities of Natural Tularemia Foci in Altai
E. S. Kulikalova, A. V. Mazepa, A. K. Syngeeva et al.25

Characteristics of the Epidemiological Situation of Measles in the Period of its Elimination in Republic of Moldova
A. A. Melnik, V. E. Bukova, L. P. Tsurcan et al.34

About Recurrence of Epidemic Process of Tuberculosis
A.A. Yakovlev, M.S. Kornilov, E.S. Pozdeeva et al.41

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

The First Russian Conference with International Participation «Malignant Tumors Associated with HPV. Primary Prevention and Screening»50

Pre-Clinical Studies of Inactivated Polivalent Vaccine Against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome
A. A. Sinyugina, T. K. Dzagurova,
A. A. Ishmukhametov et al.52

Metabiotic Medicine of Symbiotic Corynebacteria: Prevention, Treatment and Immunological Safety
E. A. Shmeleva, A. E. Vershinin, S. S. Andina59

Cellular Immune Status Indicators of Anti-Plague Vaccinated Persons, Living on the Caspian Sandy Natural Plague Focus Territory
A.L. Kravtsov, V.A. Kozhevnikov, S.N. Klyueva et al.67

The Results of the Mass Immunization Program against Rotavirus Infection of Children of the First year of Life in a Separate Territory of the Moscow Region
L. V. Feklisova, R. F. Shapovalova75

NASC Information

Particulate Matter in a Hospital Environment: as Potential Reservoir for Hospital Strains
E. A. Chezganova, O. S. Efimova, S. A. Sozinov et al.82

Review

Effect of Vaccination against Pneumococcal Infection and Influenza on the Clinical Course of Bronchial Asthma
N. P. Andreeva, A. V. Protasov, T. A. Kostinova et al.93

Rewiew of Grippol Family Vaccine Studies and Modern Adjuvant Development
A. V. Karaulov, A. S. Bykov, N. V. Volkova 101

Rospotrebnadzor information

On the Assistance of Kyrgyzstan in the Measles Control24

On the Epidemiological Situation of Measles and Rubella in 2018 81, 92

WHO/Europe Information

European Region Loses Ground in Effort to Eliminate Measles40

Information for Authors:

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

The journal is registered by Roskomnadzor of the Russian Federation: Certificate of Registration PI No. FS 77-68159 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 – A. M. Saardak. Layout – O. Krainova. Proofreader – A. Ivanova. 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.

Оценка эффективности базовых линий и порогов интенсивности эпидемий по результатам традиционного надзора за гриппом

Л. С. Карпова*¹, А. А. Соминина¹, Д. М. Даниленко¹, К. М. Волик¹, В. Н. Леоненко²

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

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»

Резюме

Актуальность. Раннее распознавание начала эпидемии в стране и ее отдельных Федеральных округах определяет возможность своевременного введения противоэпидемических мероприятий по стране в целом и на региональном уровне, что способствует снижению уровня заболеваемости и социально-экономического ущерба от гриппа. **Целью исследования** явилось совершенствование традиционного надзора за гриппом и ОРВИ в России в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения.

Материалы и методы. Недельные эпидемические пороги, а также базовые линии и пороги интенсивности эпидемий рассчитывали в среднем для всего населения наблюдаемых городов и отдельных Федеральных округов. **Результаты и обсуждение.** Впервые, в качестве дополнительных критериев эпидемии, вычислены и апробированы базовые линии и пороги интенсивности по показателям заболеваемости гриппом и госпитализации с диагнозом «грипп» для всего населения и различных возрастных групп РФ и суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ на региональном уровне. Эпидемия 2019 г., по показателям суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ, раздельно гриппом и госпитализации с диагнозом «грипп» была средней по уровню интенсивности, как и предыдущая (2018 г.). Базовые линии и пороги интенсивности эпидемии по суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ для Федеральных округов и, кроме того, отдельно гриппом для различных возрастных групп населения страны позволили выявить порядок вовлечения в эпидемию и различную интенсивность эпидемии в Федеральных округах и возрастных группах. В прошедшем сезоне по стране в целом в начале эпидемии более чувствительным был недельный эпидемический порог, а в конце – пост эпидемическая базовая линия заболеваемости гриппом и ОРВИ. **Выводы.** Базовые линии заболеваемости гриппом и госпитализации с диагнозом «грипп» были более чувствительными, чем недельные эпидемические пороги и базовые линии суммарной заболеваемости. Базовые линии заболеваемости гриппом и госпитализации с диагнозом «грипп» могут быть дополнительными признаками эпидемии, выявляя начальную и остаточную циркуляцию гриппа в основном на спорадическом уровне.

Ключевые слова: заболеваемость гриппом и ОРВИ, госпитализация, эпидемия, недельные эпидемические пороги, базовые линии, пороги интенсивности

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Карпова Л. С., Соминина А. А., Даниленко Д. М. и др. Оценка эффективности базовых линий и порогов интенсивности эпидемий по результатам традиционного надзора за гриппом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-4-13>.

Evaluation of the Effectiveness of Baselines and Thresholds Intensity Epidemics, According to the Results of Traditional Surveillance for Influenza

L. S. Karpova**¹, A. A. Sominina¹, D. M. Danilenko¹, K. M. Volik¹, V.N. Leonenko²

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

²Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics ITMO University of the Russian Federation

Abstract

Relevance. Early recognition of the beginning of the epidemic in the country and its individual Federal Districts determines the possibility of timely introduction of anti-epidemic measures in the country as a whole and at the regional level, which helps to reduce the incidence rate and socio-economic damage from influenza. **The aim** of the study was to improve the traditional surveillance of influenza and common cold in Russia in accordance with the requirements of the World Health Organization. **Materials and methods.** Weekly epidemic thresholds (NEP), as well as baseline (BL) and epidemic intensity thresholds, were calculated on average for the entire population of the cities and individual federal districts observed. **Results and discussion.** For the first time, as an additional criterion of the epidemic and

* Для переписки: Карпова Людмила Серафимовна, д. м. н., заведующая лабораторией НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева». 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17, +7812-499-15-32, epidlab@influenza.spb.ru. ©Карпова Л. С. и др.

** For correspondence: Karpova Ludmila S., Dr. Sci. (Med.), head of laboratory, Smorodintsev Research Influenza Institute., prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376, +7812-499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. © Karpova LS et al.

its intensity, the baselines and intensity thresholds for the incidence of «influenza» and hospitalization with a diagnosis of «influenza» for the entire population and different age groups of the Russian Federation and the total incidence of influenza and ARI at the regional level were calculated and tested. Epidemic 2019, in terms of the total incidence of influenza and ARI, separately «influenza» and hospitalization with a diagnosis of «influenza», was average in terms of intensity, as the previous (2018). The baselines and thresholds of the intensity of the epidemic on the total incidence of influenza and ARI for the Federal districts and, in addition, separately influenza for different age groups of the population of the country revealed the order of involvement in the epidemic and the different intensity of the epidemic in the Federal districts and age groups. This season in the country as a whole at the beginning of the epidemic was more sensitive weekly epidemic threshold, and at the end – post epidemic baseline of influenza and ARI. **Conclusion.** The baseline incidence of «influenza» and a hospitalization with a diagnosis of «influenza» was more sensitive than the weekly epidemic thresholds and the baseline cumulative incidence. Baseline «influenza» morbidity and hospitalization with a diagnosis of «influenza» may be additional signs of the epidemic, revealing the initial and residual circulation of influenza, mainly at a sporadic level.

Key words: incidence of influenza and ARI, hospitalization, epidemic, the weekly epidemic thresholds, the baselines, thresholds of intensity
No conflict of interest to declare.

For citation: Karpova LS, Sominina AA, Danilenko DM et al. Evaluation of the Effectiveness of Baselines and Thresholds Intensity Epidemics, According to the Results of Traditional Surveillance for Influenza. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 4–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-4-13>.

Введение

Раннее распознавание начала эпидемии в стране и ее отдельных Федеральных округах определяет возможность своевременного введения противоэпидемических мероприятий по стране в целом и на региональном уровне, что способствует снижению уровня заболеваемости и социально-экономического ущерба от гриппа.

В надзоре за гриппом в качестве основных признаков начала эпидемии широко используют показатель превышения недельных эпидемических порогов суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ, темпы прироста заболеваемости в анализируемую неделю, в сравнении с предыдущей, а также результаты лабораторной диагностики вирусом гриппа [1–8].

Ретроспективный анализ прошедших эпидемий показал, что превышение недельных эпидемических порогов на 18–20% не может являться единственным критерием старта эпидемии гриппа в городах, так как есть вероятность роста числа ОРВИ не гриппозной этиологии, как это нередко наблюдается в период сезонного подъема ОРВИ осенью, связанного с возвращением детей и студентов в организованные коллективы. Стала очевидной необходимость определения дополнительных оценочных критериев, в том числе расчеты базовых линий (БЛ) заболеваемости гриппом и ОРВИ, БЛ клинически диагностированного гриппа (ГПЗ), а также БЛ госпитализации больных с ГПЗ.

Ранее нами были использованы БЛ заболеваемости гриппом и ОРВИ и рассчитаны пороги интенсивности эпидемической заболеваемости при ретроспективном анализе эпидемий гриппа с 2009 по 2017 г. в Российской Федерации [9].

Задачей данного исследования явилась разработка и апробация дополнительных критериев старта эпидемий и оценки ее интенсивности по БЛ заболеваемости и госпитализации больных с ГПЗ в стране, а также БЛ заболеваемости гриппом и ОРВИ для отдельных Федеральных округов.

Целью исследования явилось совершенствование традиционного надзора за гриппом и ОРВИ в России в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Материалы и методы

Мониторинг за гриппом и другими ОРВИ осуществляли на основании оперативного компьютерного анализа данных заболеваемости и госпитализации по отдельным возрастным группам, поступающих из 61 города страны через интернет в электронную базу данных ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, где хранится многолетняя информация из опорных баз Федерального и Национального центров по гриппу ВОЗ.

Недельные эпидемические пороги (НЭП), а также базовые линии (БЛ) и пороги интенсивности эпидемий (ПИ) рассчитывали в среднем для всего населения наблюдаемых городов и отдельных Федеральных округов. Пред- и постэпидемические БЛ и ПИ рассчитывали по показателям неэпидемической и эпидемической заболеваемости за предыдущие 5 сезонов (с 2013–2014 по 2017–2018 гг.) по методу движущихся эпидемий, принятому в ЕРБ ВОЗ [10,11].

Апробацию этих показателей проводили в сезоны 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. путем сравнения с существующими критериями оценки эпидемий.

Результаты и обсуждение

Значительные отличия в суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ в Федеральных округах (ФО), территориально удаленных и расположенных в различных климатических зонах Российской Федерации, определили необходимость вычисления БЛ и ПИ эпидемий по каждому из округов.

Кроме того, было принято решение о необходимости вычленения клинически диагностируемого гриппа (ГПЗ) от других ОРВИ. В этой связи впервые

Рисунок 1. Сравнение заболеваемости гриппом и ОРВИ и «гриппом» в сезон 2018–2019 гг. и предыдущем (2017–18 гг.)

Figure 1. Monitoring of ILI &ARI incidence and ILI incidence in season 2018-2019 and in the previous season

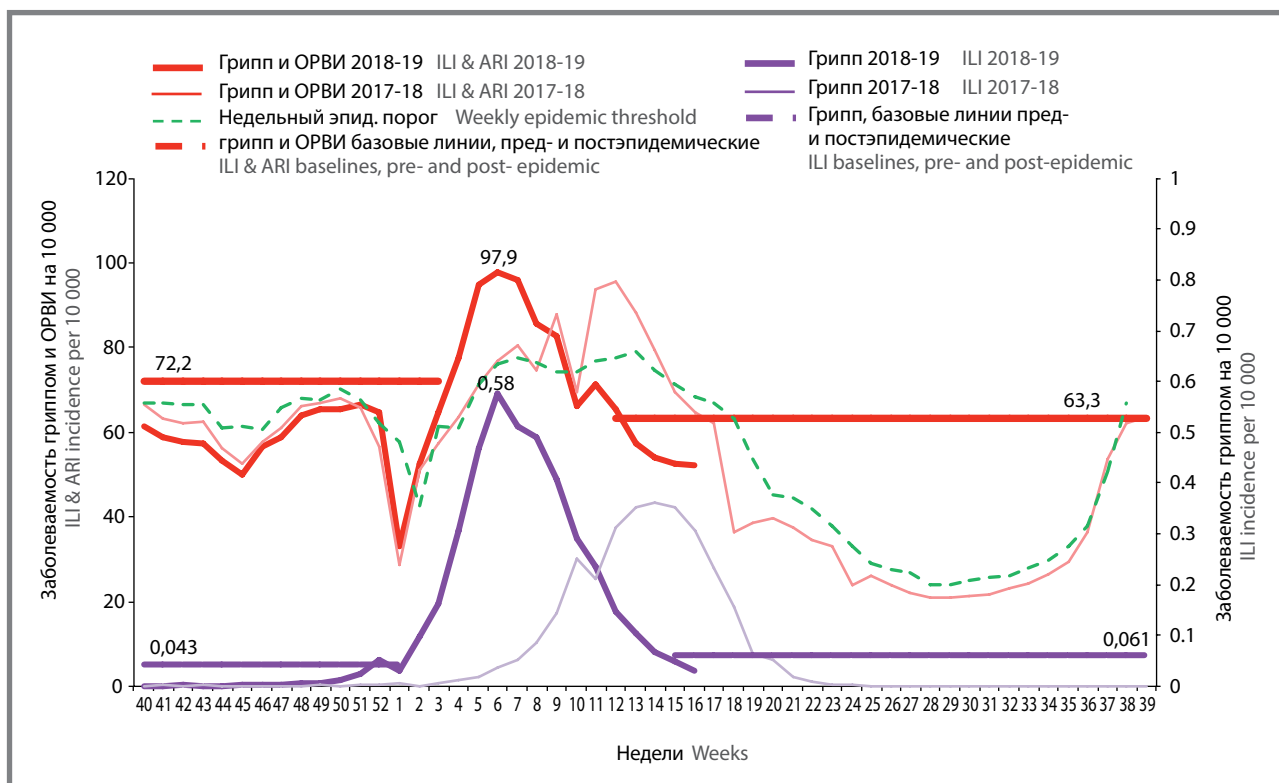


Таблица 1. Базовые линии и пороги интенсивности эпидемий по заболеваемости гриппом и ОРВИ для РФ и отдельных Федеральных округов (сезоны 2017–2018 гг. и 2018–19 гг.)

Table 1. Epidemic Baselines for Flu&ARI incidence the the Russian Federation and different Federal Districts for the season 2017–18 and 2018–19

РФ и Федеральные округа Russian Federation and Federal Districts	Базовые линии на 10 тыс. населения для эпидемий Baseline per 10 ths of population for epidemics				Пороги интенсивности эпидемии 2018–2019 гг. на 10 тыс. населения Epidemic intensity levels per 10.000 of population		
	2017-2018 гг.		2018-2019 гг.		Средний medium	Высокий high	Очень высокий Very high
	Предэпиде- мическая Pre-epidemic	Постэпиде- мическая Post- epidemic	Предэпи- демическая Pre-epidemic	Постэпиде- мическая Post- epidemic			
РФ Russian Federation	72,6	60,5	72,2	63,3	92,0	118,7	130,5
Дальневосточный Far Eastern FD	72,7	62,9	74,1	67,4	93,1	119,6	131,3
Приволжский Volga FD	74,9	60,5	77,2	64,8	95,5	118,0	127,9
Северо-Западный North-Western FD	93,7	92,1	109,9	102,1	139,5	170,3	183,9
Северо-Кавказский North–Caucasus FD	50,6	42,06	55,6	39,9	69,5	97,8	110,3
Сибирский Siberian FD	65,9	52,8	63,1	55,0	83,9	106,5	116,5
Уральский Ural FD	97,2	75,3	94,2	83,1	125,2	156,5	170,4
Центральный Central FD	71,4	56,8	73,5	58,8	102,7	134,7	148,9
Южный Southern FD	43,3	37,7	45,4	34,8	60,20	83,54	93,8

были определены БЛ и ПИ заболеваемости и госпитализации с диагнозом «грипп».

Для определения порядка вовлечения в эпидемию отдельных возрастных групп населения были рассчитаны БЛ для населения в целом и возрастных групп 0–2, 3–6, 7–14, 15 лет и старше.

Расчеты БЛ. Результаты вычисления показали, что пред эпидемическая БЛ сезона 2018–2019 для страны в целом существенно не изменилась по сравнению с сезоном 2017–2018 (72,2 и 72,6, на 10 тыс. населения соответственно).

БЛ для большинства ФО, за исключением Сибирского и Уральского ФО, повысились. Это касалось как предэпидемических, так и постэпидемических значений БЛ. Наиболее высокие значения БЛ, как и в предыдущем сезоне, были характерны для Северо-Западного и Уральского ФО (109,9 и 94,2 соответственно), значения которых превышали БЛ для Южного и Северо-Кавказского ФО в 2,4–3,0 раза. Следовательно, и расчетные пороги интенсивности эпидемии для этих ФО были наиболее высокими (табл. 1).

Научно-практический интерес с точки зрения уточнения старта эпидемии представляет введение дополнительных критериев, таких как показатель ГПЗ, вычлененный из общей суммы респираторных инфекций. Мониторинг ГПЗ ранее не проводился.

В сезон 2018–2019 гг. впервые определены базовые линии для суммарной заболеваемости ГПЗ и ОРВИ и отдельно БЛ для ГПЗ в целом для всего населения и указанных выше возрастных групп (табл. 2). БЛ, как и критерии оценки интенсивности эпидемии, для детских возрастных групп были на порядок выше по сравнению с возрастной группой ≥ 15 лет.

Базовые линии госпитализации. С использованием выше указанного методического приема и на основании имеющихся данных еженедельной госпитализации по стране за предыдущие 5 лет, были дополнительно рассчитаны базовые линии госпитализации (БЛ-Г) для всего населения и определенных возрастных групп. БЛ-Г и пороги интенсивности рассчитаны, как общий процент госпитализированных с ГПЗ и ОРВИ больных от численности населения, так и отдельно – больных с диагнозом «грипп» из расчета на 10 тыс. населения (табл. 3). БЛ-Г с гриппом и ОРВИ для младшей возрастной группы была наиболее высокой (0,22%) и в 55 раз превышала этот показатель для старшей возрастной группы (≥ 15 лет). Эти различия были намного менее выражены для БЛ-Г исключительно с ГПЗ, где они отличались между указанными группами лишь в 4,5 раза, что, с одной стороны, косвенно указывает на высокую значимость ОРВИ

Таблица 2. Базовые линии заболеваемости гриппом и ОРВИ и гриппом отдельно и пороги интенсивности эпидемии в разных возрастных группах, рассчитанные на сезон 2018–2019 гг.

Table 2. Age specific baselines for Flu&ARI incidence and Flu separately and intensity thresholds calculated for the season 2018–2019

Показатели заболеваемости по клиническим данным (на 100 тыс. населения) Indices			Возрастные группы Age groups (country level)				
			Все население РФ Whole population	0–2	3–6	7–14	15 лет и старше 15 and more
Грипп и ОРВИ в сумме Flu&ARI	Базовые линии Baselines	Пред эпидемические Pre-epidemic	72,2	443,2	428,2	200,9	28,2
		Пост эпидемические Post-epidemic	63,3	377,8	380,7	169,8	22,2
	Пороги интенсивности Intensity levels	Средний Medium	92,0	497,9	495,4	299,5	40,3
		Высокий High	118,7	534,2	596,6	342,6	58,2
		Очень высокий Very high	130,5	565,8	641,3	361,0	66,1
Грипп Flu	Базовые линии Baselines	Пред эпидемические Pre-epidemic	0,04	0,19	0,12	0,04	0,02
		Пост эпидемические post-epidemic	0,06	0,31	0,27	0,1	0,04
	Пороги интенсивности Intensity levels	Средний Medium	0,39	2,27	1,59	0,75	0,25
		Высокий High	0,99	3,05	3,66	1,68	0,74
		Очень высокий Very high	1,26	3,73	4,58	2,05	0,96

Таблица 3. Базовые линии и пороги интенсивности эпидемий по данным госпитализации в разных возрастных группах, рассчитанные на сезон 2018–2019

Table 3. The epidemic baselines and intensity level thresholds for hospitalization in different age groups calculated for the season 2018–19

Показатели Index	Базовые линии и пороги интенсивности Baselines and Intensity levels		Все население Total population	Возрастные группы Age groups			
				0–2	3–6	7–14	≥ 15
Госпитализация с гриппом и ОРВИ от численности населения (%) Percent of hospitalized cases of country population number	Базовые линии Baselines	Предэпидемические Pre-epidemic	0,017	0,22	0,09	0,03	0,004
		Пост эпидемические Post-epidemic	0,015	0,18	0,07	0,02	0,004
	Пороги интенсивности Intensity levels	Средний Medium	0,022	0,25	0,11	0,04	0,007
		Высокий High	0,031	0,27	0,15	0,04	0,013
		Очень высокий Very high	0,035	0,29	0,17	0,05	0,016
Госпитализация с диагнозом «грипп» (на 10 000 населения) Hospitalization of ILI patients (per 10.000)	Базовые линии Baselines	Предэпидемические Pre-epidemic	0,024	0,09	0,06	0,03	0,02
		Пост эпидемические Post-epidemic	0,054	0,27	0,22	0,09	0,03
	Пороги интенсивности Intensity levels	Средний Medium	0,15	1,25	0,48	0,23	0,11
		Высокий High	0,49	1,89	1,58	0,53	0,37
		Очень высокий Very high	0,63	2,45	2,06	0,66	0,49

в патологии младшего детского возраста, а с другой – на высокую вероятность постановки диагноза ОРВИ при фактическом гриппе.

Мониторинг заболеваемости гриппом и другими вирусными респираторными инфекциями в сезон 2018–2019 гг. показал, что эпидемия гриппа в этом сезоне началась значительно раньше, чем в предыдущем. Постепенный рост заболеваемости гриппом и ОРВИ при спорадической детекции вирусов гриппа А различных подтипов наблюдали от начала сезона до 2 календарной недели 2019 г. Заболеваемость превысила НЭП в 5 городах и для страны в целом со 2 недели января 2019 г., а БЛ – с 4 календарной недели (рис. 1). Более раннее превышение НЭП на второй (3-х дневной рабочей) неделе января, можно считать достоверной, несмотря на резкое снижение недельного эпидемического порога с 62,2 на 52 неделе до 42,8 на 2 неделе, так как в ряде городов заболеваемость всего населения особенно взрослого превысила показатели сезонного подъема ОРВИ.

Пик эпидемии зарегистрирован на 6 календарной неделе (4–10.02.19), как по данным суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ, так и по заболеваемости ГПЗ. Начиная с 7 недели, наблюдалось снижение заболеваемости; на 13 неделе 2019 г. уровень заболеваемости опустился ниже постэпидемической БЛ (63,3). Относительно ранее используемого критерия НЭП, меняющегося

от недели к неделе, заболеваемость опустилась ниже порога уже на 10 неделе.

Таким образом, при сравнении с НЭП эпидемия в стране продолжалась со 2 по 9 неделю 2019 г. (8 недель), а с БЛ – с 4 по 12 неделю (9 недель).

Очевидно, что необходимы дополнительные критерии для уточнения этих показателей. С этой целью проведена оценка критерия превышения БЛ заболеваемости ГПЗ, которая составила на данный сезон 0,043 на 10 тыс. населения.

Этот показатель оказался превышенным на 16,3% уже на 52 неделе 2018 г. На последующей (каникулярной) неделе заболеваемость понизилась до уровня БЛ с последующим резким ростом и пиком (0,58 на 10 тыс. населения) на 6 неделе 2019 г.

Продолжительность эпидемии, оцененная по пересечению БЛ ГПЗ с показателем заболеваемости, оказалась более длительной (15 недель) по сравнению с показателем суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ (9 недель). И это было подтверждено данными лабораторной диагностики, свидетельствующими о продолжающейся активной циркуляции вирусов гриппа, которая на 15 неделе 2019 г. в целом по результатам ПЦР-диагностики составила 10,7% от числа обследованных больных при наибольшем участии вирусов гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm09.

Таким образом, превышение БЛ заболеваемости ГПЗ оказалось более чувствительным показателем начала эпидемии, чем БЛ суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ.

Рисунок 2. Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ в Сибирском, Северо-Кавказском, Уральском и Дальневосточном округах в сезон 2018–2019 гг.
Figure 2. Monitoring of Flu and ARI incidence in the Siberian, North–Caucasus, Ural and Far Eastern Federal Districts in 2018–2019

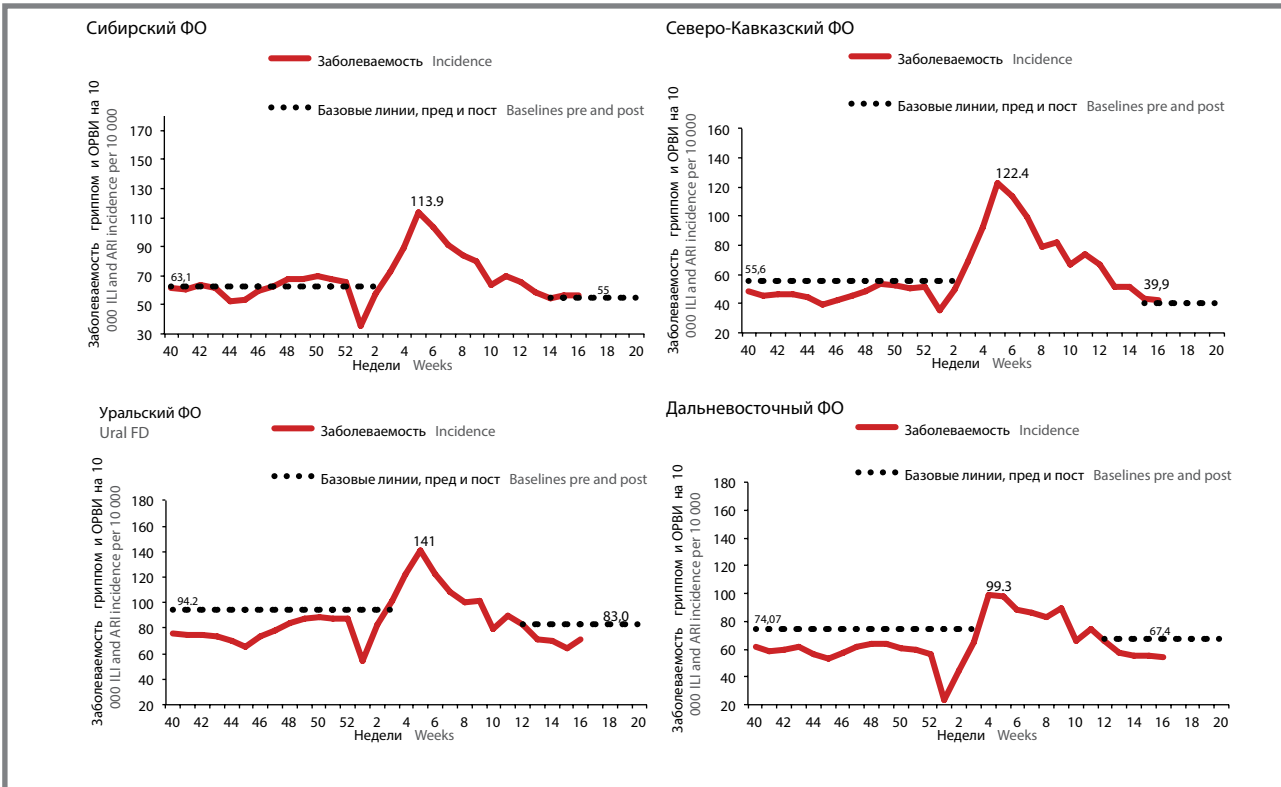


Рисунок 3. Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ в Приволжском, Южном, Северо-Западном и Центральном округах в сезон 2018–2019 гг.
Figure 3. Monitoring of Flu and ARI incidence rate in the Volga, Southern, North-Western and Central Federal Districts in 2018–2019

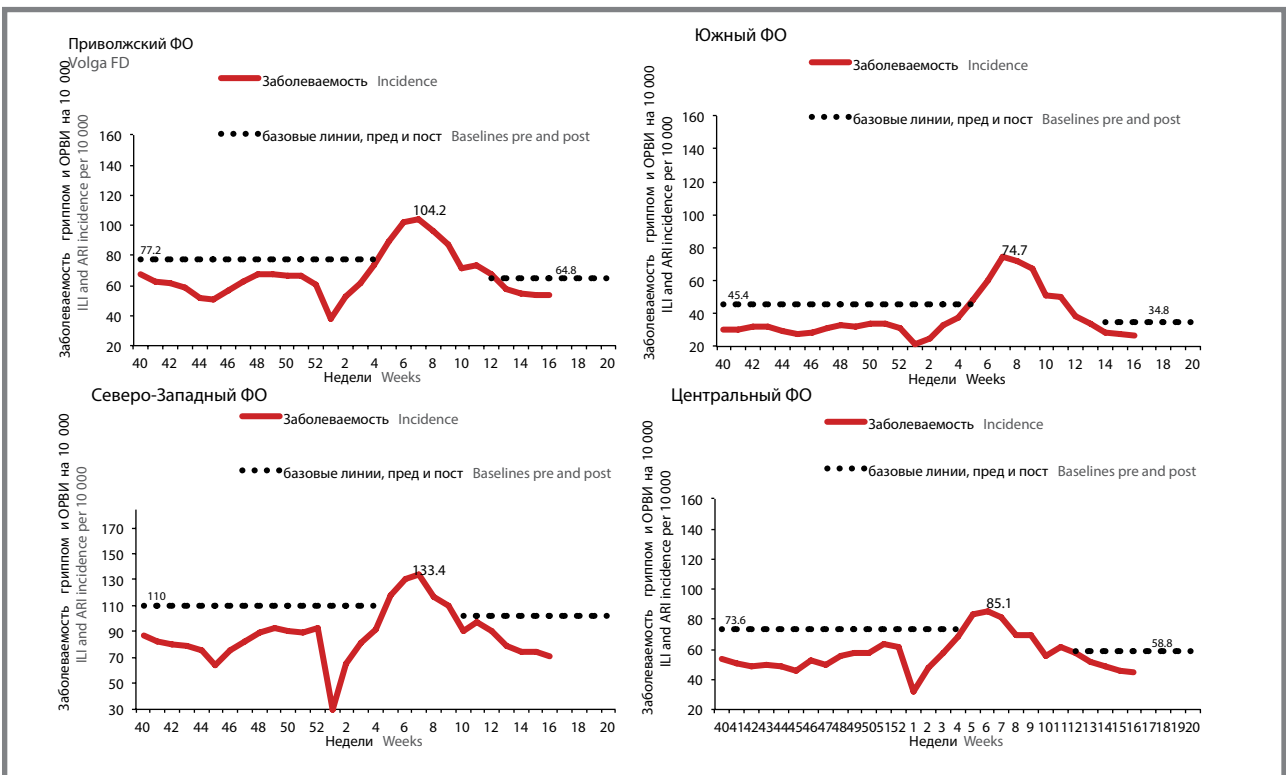


Рисунок 4. Заболеваемость гриппом и ОРВИ и базовые линии по возрастным группам в сезон 2018–2019 гг.
Figure 4. Flu and ARI incidence and baselines by age groups in the 2018–2019 season

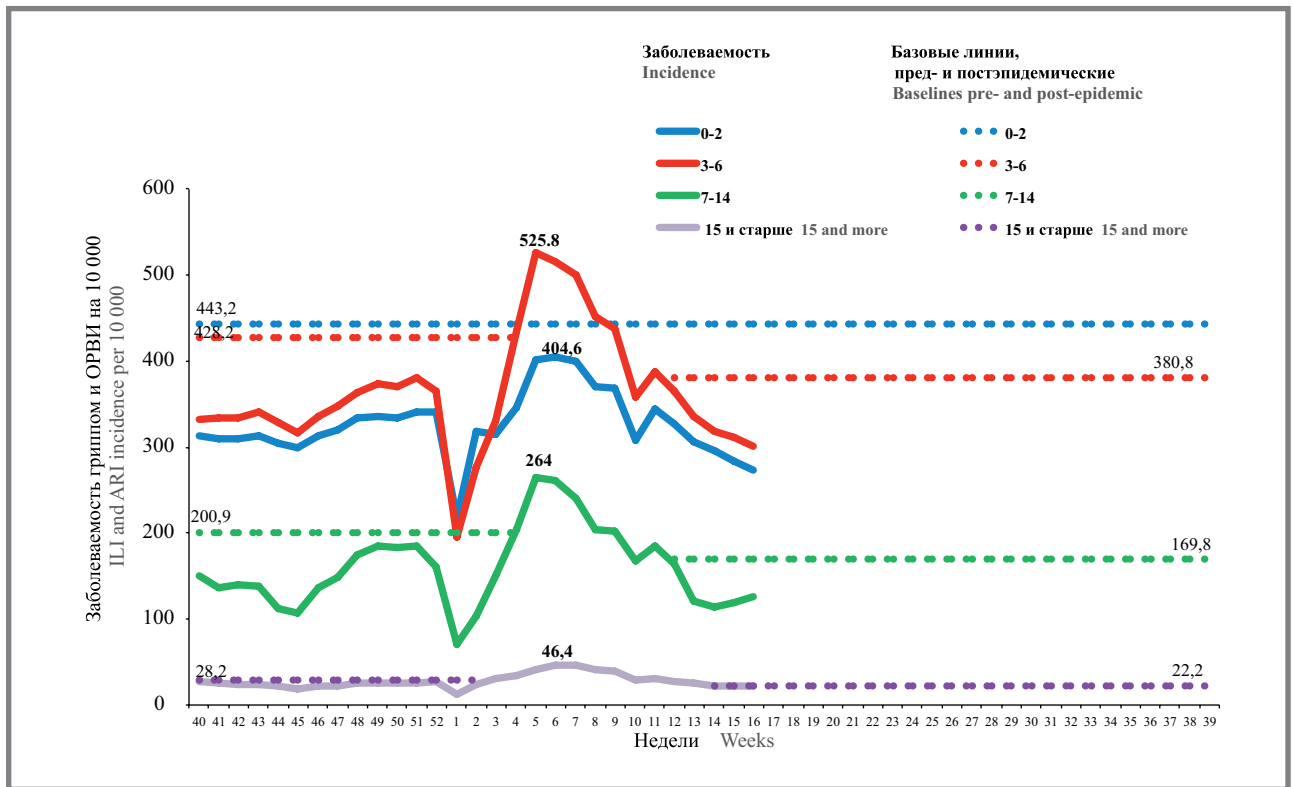
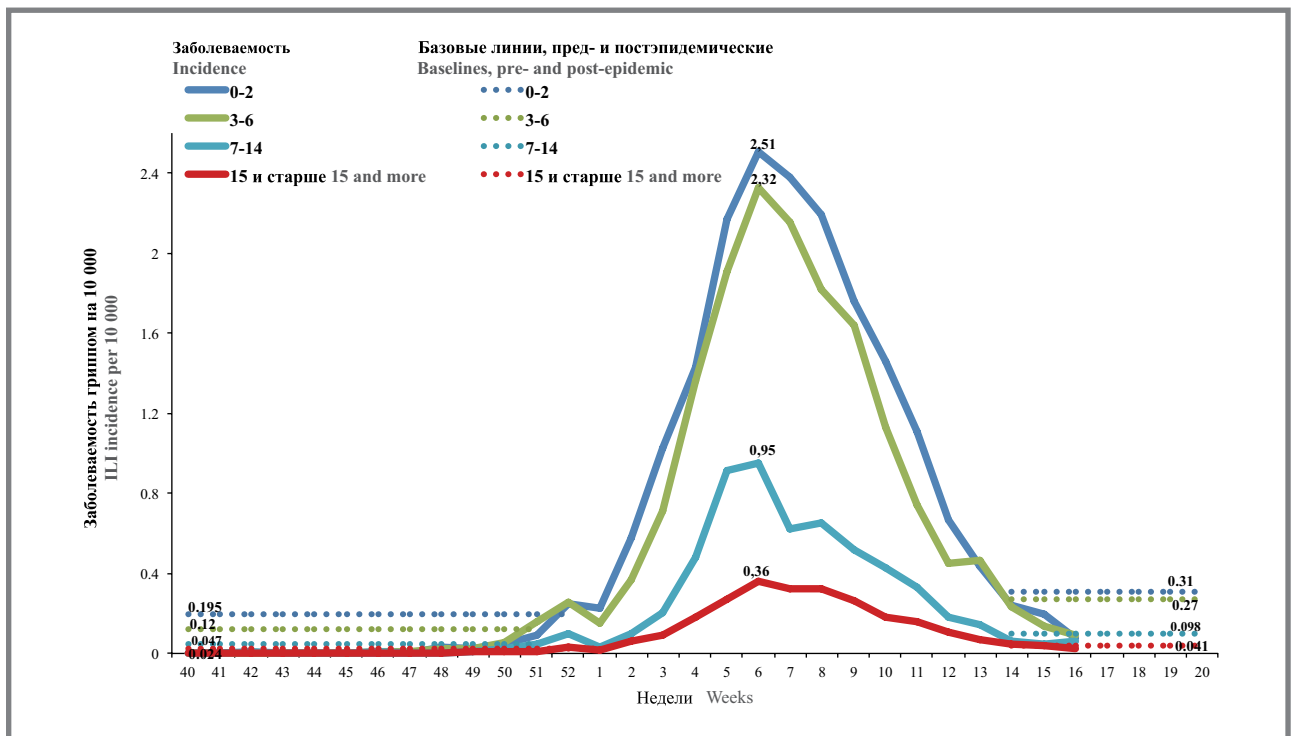


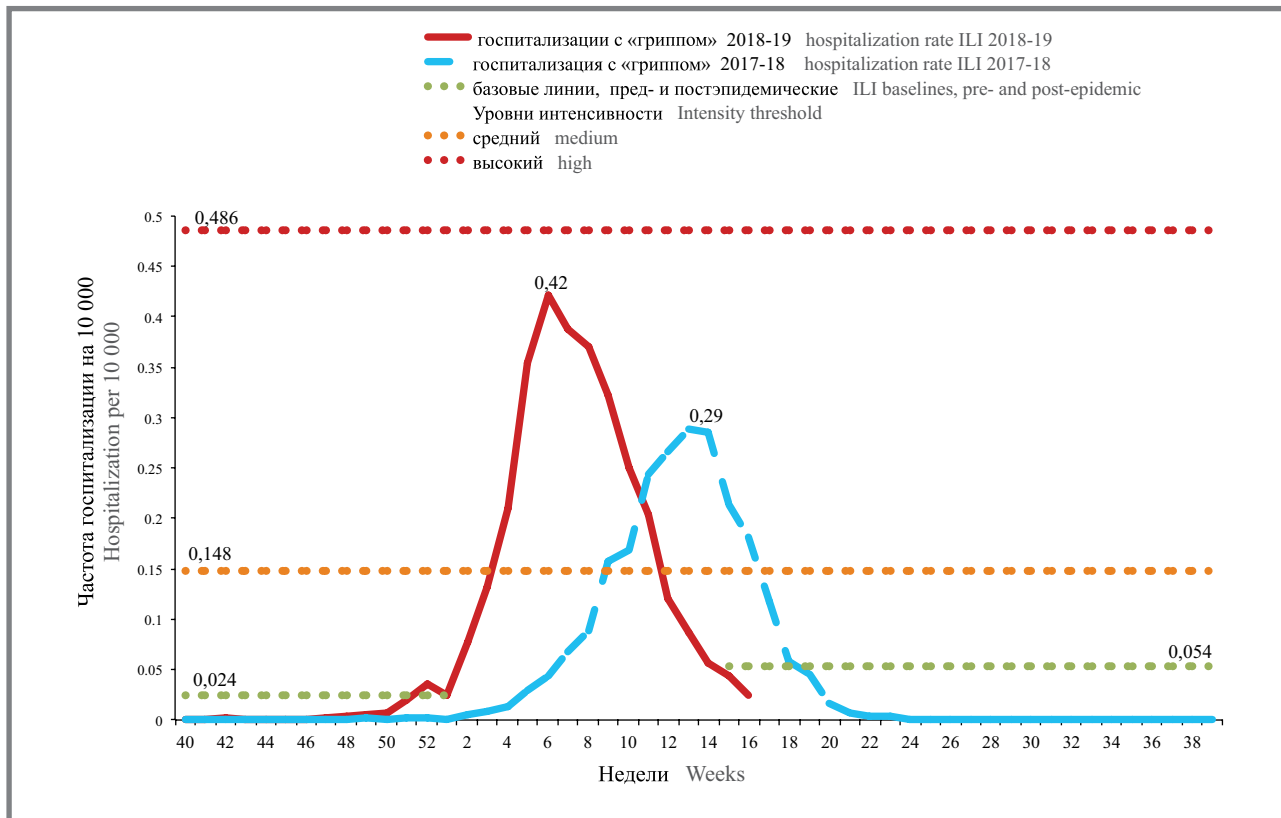
Рисунок 5. Динамика заболеваемости гриппом (по клиническим данным) в разных возрастных группах населения
Figure 5. Monitoring of Flu incidence according to clinical diagnosis of influenza by different age groups of population, season 2018–2019



Расчеты БЛ для отдельных ФО (БЛ-ФО) позволил провести анализ последовательности их вовлечения в эпидемический процесс. Раньше других

(48–52 недели 2018 г.) превышение этого показателя было зарегистрировано в Сибирском ФО, что свидетельствует о начале эпидемии именно в этом

Рисунок 6. Динамика госпитализации с клиническим диагнозом гриппа в сезоны 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг.
Figure 6. Monitoring of hospitalization with influenza clinical diagnosis in 2017–2018 and 2018–2019 seasons



регионе. На 3 неделе превышение БЛ-ФО было зарегистрировано также в Уральском и Северо-Кавказском ФО, на 4 неделе в Дальневосточном ФО (рис. 2). В остальных ФО заболеваемость гриппом и ОРВИ превысила специфические для них БЛ-ФО на 5 календарной неделе (рис. 3).

На пике эпидемии заболеваемость была наиболее высокой в Уральском, Северо-Западном и Северо-Кавказском ФО (141, 133 и 122 на 10 тыс. населения соответственно), существенно превышая значения для Центрального и Южного ФО (85 и 75 на 10 тыс. населения соответственно). При сравнении с постэпидемическими базовыми линиями эпидемия закончилась раньше в Северо-Западном ФО (9 неделя), затем в Центральном, Дальневосточном и Уральском ФО (11 неделя), Приволжском и Южном (12 неделя) и позже других в Сибирском и Северо-Кавказском ФО (13 неделя).

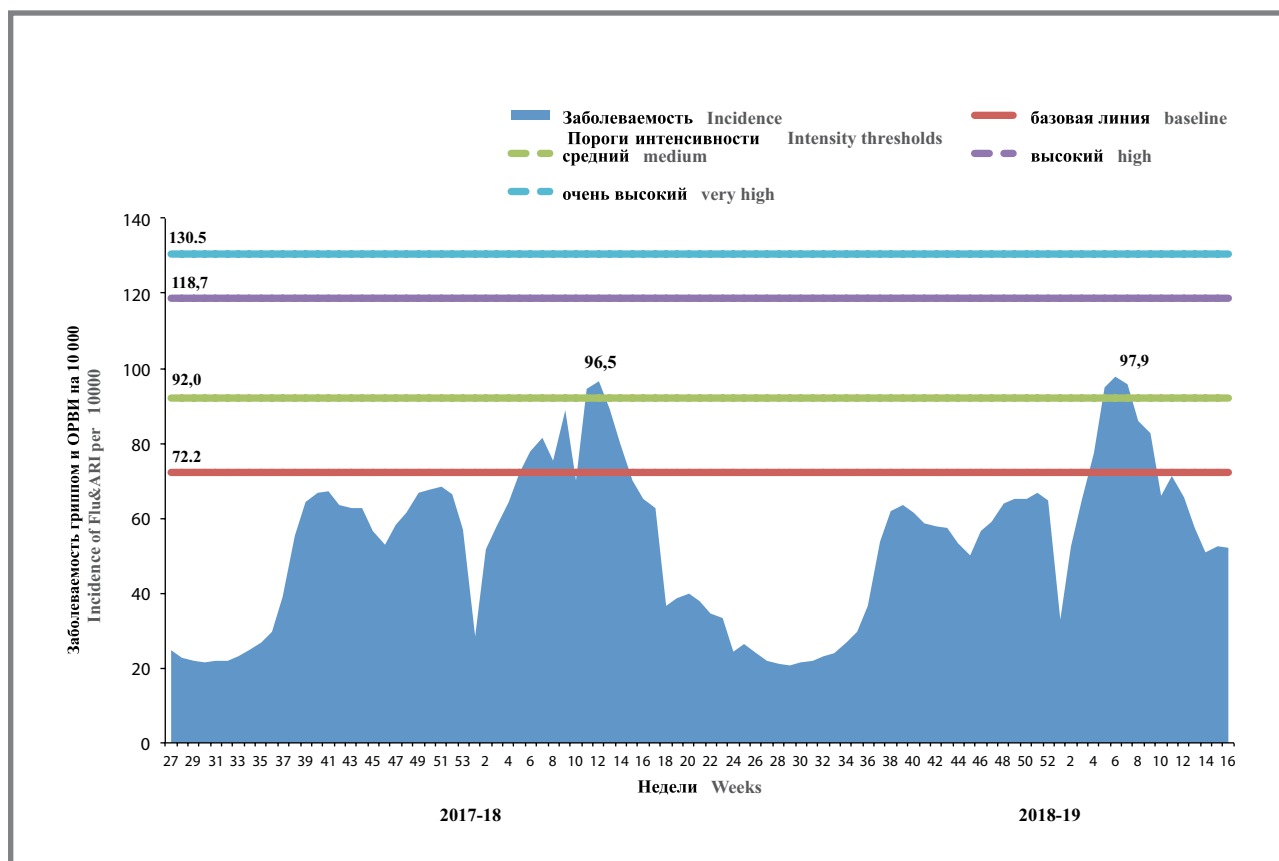
Как видно, продолжительность эпидемии в округах варьировала от 5–7 недель (Северо-Западный и Центральный ФО) до 8–9 недель (Приволжский, Южный, Дальневосточный и Уральский ФО) и 13–16 недель (Северо-Кавказский и Сибирский ФО). Обращает на себя внимание очень высокая интенсивность и продолжительность эпидемии 2018–2019 гг. в Северо-Кавказском ФО, не характерная для этого региона.

Таким образом, в этом сезоне эпидемия гриппа в России началась в Сибирском ФО,

откуда она и распространилась на другие регионы России. В Федеральных округах с ранним началом эпидемии ее интенсивность и продолжительность была наибольшей (Северо-Кавказский и Сибирский ФО). Мониторинг суммарной заболеваемости ГПЗ и ОРВИ по отдельным возрастным группам показал превышение базовых линий во всех группах населения, за исключением младшей возрастной группы ≤ 2 лет (рис. 4). Превышение возрастной БЛ в группе ≥ 15 лет зарегистрировано на 3 неделе 2019 г., в группах детей 3–6 и 7–14 лет – на 4 неделе. Продолжительность периода превышения БЛ среди взрослых составила 11 недель, среди детей обеих возрастных групп – 8 недель с пиком эпидемической заболеваемости на 5 и 7 неделях соответственно.

Сравнение показателей возрастной заболеваемости клинически диагностированным гриппом (ГПЗ) с соответствующими БЛ показало более тонкие отличия, которые маскируются большим пластом заболеваемости ОРВИ. Первичный рост в возрастной группе 3–6 лет с превышением БЛ регистрировали уже на 51 неделе 2018 г. с включением в эпидемию возрастных групп 0–2 лет и 7–14 и ≥ 15 лет на следующей неделе. Показатели заболеваемости ГПЗ на пике эпидемии были наиболее высокими в возрастных группах 0–2 лет и 3–6 лет (2,5 и 2,3 на 10 тыс. детей данной возрастной группы), по сравнению с группами

Рисунок 7. Интенсивность эпидемий гриппа в России в сезоны 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг.
Figure 7. The intensity of influenza epidemics in Russia in seasons 2017–2018 and 2018–2019



7–14 лет и ≥ 15 лет (0,95 и 0,36 соответственно). Интересно, что пик заболеваемости был синхронно достигнут в разных возрастных группах на 6 неделе, окончание эпидемии – на 13 и 14 неделях 2019 г. (рис. 5).

Интенсивность заболеваемости ГПЗ была средней во всех возрастных группах.

Частота госпитализации с диагнозом «грипп» для населения в целом превысила ее базовую линию на 52 неделе 2018 г. (рис. 6). Пик госпитализации с ГПЗ был определен на 6 неделе 2019 г., как и пик заболеваемости ГПЗ. Этот показатель был в 1.4 раза выше по сравнению с предыдущим сезоном и зарегистрирован на 7 недель раньше. Частота госпитализации с ГПЗ в отличие от заболеваемости меньше зависела от снижения обращаемости населения в праздничные дни и больше соответствовала картине поступательного развития эпидемии.

Интенсивность эпидемии. Сравнительная оценка интенсивности последних двух эпидемий гриппа в России проводилась по вычисленным порогам интенсивности эпидемии. По международным критериям эпидемия сезона 2018–2019 гг., как и предыдущая эпидемия, по показателям суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ, а также по заболеваемости и госпитализации с ГПЗ, была классифицирована как эпидемия средней интенсивности (рис. 7).

Выводы

1. Впервые вычислены и апробированы базовые линии и пороги интенсивности эпидемии по заболеваемости гриппом и ОРВИ для отдельных Федеральных округов. Это позволило определить старт эпидемии 2019 г. в Сибирском ФО и ее последующее распространение на города Уральского и Северо-Кавказского ФО и затем на остальную территорию страны.
2. Установлена наибольшая интенсивность эпидемии в регионах ее начала (Северо-Кавказский и Сибирский ФО).
3. Дана сравнительная оценка дополнительных критериев определения старта эпидемии. Наиболее чувствительными оказались показателями БЛ заболеваемости и госпитализации с клинически диагностированным гриппом, а постэпидемические БЛ позволили уточнить окончание эпидемии. По показателям суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ в этом сезоне при определении старта эпидемии наиболее чувствительным оказался НЭП, чем БЛ, а при определении окончания эпидемии, наоборот, БЛ.
4. Базовые линии и пороги интенсивности заболеваемости гриппом и ОРВИ и отдельно ГПЗ по возрастным группам позволили определить очередность их вовлечения в эпидемию. Рост заболеваемости ГПЗ зарегистрирован первоначально среди детей младшего возраста 0–2 лет

и 3–6, что определяет важность надзора за гриппом в этих возрастных группах.

5. Суммарный анализ эпидемии 2018–2019 гг. позволил характеризовать ее, как и предыдущую эпидемию, «средней интенсивности».

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-37-00428 (обработка и сравнительный анализ данных момента эпидемического старта).

Литература

1. «О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Приказ №373 от 31.03.2005 г.
2. Методические указания по оперативному анализу и прогнозированию эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРЗ. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ГУ НИИ гриппа РАМН. Утверждены 25.11. 2005г., №0100/10510-03-34. Москва, Санкт-Петербург, 2-е издание, исправленное и дополненное 2006.78с.
3. Методические рекомендации Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация. Утверждены 25 апреля 2006 года. Москва, Санкт-Петербург, 2006. 17с.
4. Карпова Л.С., Маринич И.Г., Столяров К.А., и др. Дальнейшее усовершенствование эпидемиологического надзора за гриппом в России в системе Федерального центра по гриппу и ОРВИ // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2008. Т.43, №6. С.23–29.
5. Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации. Методические рекомендации МР 3.1.0005-10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Утверждены 23 июля 2010 года. Москва. 2010. С.1–88.
6. Соминина А.А., Карпова Л.С. Система эпидемиологического надзора за гриппом в мире и России. Взаимодействие с Всемирной организацией здравоохранения в период пандемии. В кн.: Грипп, эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Ред. О.И. Киселев, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровский. Москва, МИА, 2012. С.206–211.
7. Методические рекомендации по выявлению РНК вирусов гриппа А и В и субтипированию вируса гриппа А в соответствии с протоколом
8. сотрудничающего центра ВОЗ (CDC, Atlanta USA). Доступно на:
9. <http://www.interlabservice.ru/catalog/reagents/?sid=1437&id=8436>
10. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., и др. Результаты молекулярной детекции и характеристика молекулярной детекции и характеристика вирусов гриппа и других возбудителей респираторных инфекций в России, сезон 2017–2018 гг. // Инфекция и иммунитет. 2018. Т.8, №4. С.473–488.
11. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А., и др. Особенности эпидемического процесса при гриппе А(H1N1)pdm09 и А(H3N2) в России с 2009 по 2017 годы // Вопросы вирусологии. 2018. Т.63, №4. С.177–184.
12. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method // Influenza Other Respi Viruses. 2013;7(4):546–558.
13. Vega T, Lozano J.E., Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method // Influenza and Other Respiratory Viruses. 2015. Vol.9, №5. P.234–246.

References

1. «On improving of epidemiological surveillance system and control of influenza and acute respiratory viral infections» Federal Service for the Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Order N373 at 31.03.2005. (In Russ).
2. Guidelines for the operational analysis and prediction of the epidemiological situation on influenza and ARI. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. State Research Institute of Influenza RAMS. Approved 25.11. 2005, №0100 / 10510-03-34. Moscow, Saint-Petersburg, Second issue corrected and updated, 2006;78. (In Russ).
3. Guidelines "Isolation of influenza viruses in cell cultures and chicken embryos and their identification". Approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. April 25, 2006. Moscow, Saint-Petersburg, 2006;17. (In Russ).
4. Karpova L.S., Marinich I.G., Stolyarov K.A., et al. Further improvement of the epidemiological surveillance for influenza in Russia in the system of the Federal Center for Influenza and ARI. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2008; 43(6):23-29. (In Russ).
5. The method of calculation of the epidemic threshold for influenza and acute respiratory viral infections by the subjects of the Russian Federation. Metodicheskie rekomendacii MR 3.1.0005-10. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka. Approved on 23 July 2010. M. 2010:1-88. (In Russ).
6. Somnina A.A., Karpova L.S. The system of epidemiological surveillance of influenza in the world and Russia. Interaction with the World Health Organization during a pandemic. In Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovsky V.I., editors. Gripp, ehpidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika. Moscow, MIA; 2012. P.206-211. (In Russ).
7. Methodological recommendations for the detection of RNA of influenza A and B viruses and subtyping of influenza A virus in accordance with the protocol WHO Collaborating Center (CDC, Atlanta USA). Available at <http://www.interlabservice.ru/catalog/reagents/?sid=1437&id=8436>
8. Somnina A.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., et al. The results of molecular detection and characterization of influenza viruses and other pathogens of respiratory infections in Russia, season 2017–2018. Infektsiya i immunitet. 2018; №4(8):473-488. (In Russ).
9. Karpova L.S., Volik K.M., Stolyarov K.A., et al. Features of the epidemic process in influenza A (H1N1) pdm09 and A (H3N2) in Russia from 2009 to 2017. Voprosy virusologii. 2018; №4(63):177-184. (In Russ).
10. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. Influenza Other Respi Viruses. 2013;7(4):546–558.
11. Vega T, Lozano J.E., Meerhoff T, et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2015; 9(5):234–246.

Об авторах

- Людмила Серафимовна Карпова – д. м. н., заведующая лабораторией НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17. +7(812)499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>,
- Анна Адольфовна Соминина – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией, НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17. +7 (812)499-15-29, anna.sominina@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1015-595>.
- Дарья Михайловна Даниленко – к. биол. н., зам. по научной работе директора НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17. +7-921-996-20-34, daria.baibus@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6174-0836>.
- Ксения Михайловна Волик – ведущий программист НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17. +7-911-913-23-37, vitkasova@rambler.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5557-9318>.
- Василий Николаевич Леоненко – к. ф.-м. н, доцент Института дизайна и урбанистики, системный программист. +7-904-553-93-17, vnleonenko@corp.ifmo.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7070-6584>.

Поступила: 23.05.2019. Принята к печати: 5.08.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Ludmila S. Karpova – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory of Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. (812)499-15-33, epidlab@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Anna A. Somnina – Dr. Sci. (Med.), professor, head of laboratory of Smorodintsev Research Influenza Institute, +7 (812)499-15-29, anna.sominina@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1015-595>.
- Daria M. Danilenko – Cand. Sci. (Biol.), Deputy Director for Science of Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376 +7-921-996-20-34, daria.baibus@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6174-0836>.
- Ksenia M. Volik – lead programmer of Smorodintsev Research Influenza prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7-911-913-23-37, vitkasova@rambler.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5557-9318>.
- Vasily N. Leonenko – Cand. Sci. (Phys. and Math.), associate professor at the Institute of Design and Urban, system programmer. +7-904-553-93-17, vnleonenko@corp.ifmo.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7070-6584>

Received: 23.05.2019. Accepted: 5.08.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эпидемиологический надзор в Дальневосточном федеральном округе за ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с гепатитами В и С

Е. А. Базыкина^{*1,2}, В. Б. Туркутюков¹, О. Е. Троценко², И. О. Таенкова², Л. А. Балахонцева², В. О. Котова², А. И. Крапивкин³, С. В. Зиньковская³, О. А. Янович⁴, Е. А. Ломакина⁵, З. И. Лукина⁶, С. Н. Бениова⁷, Л. Ф. Скляр⁷, И. В. Давудова⁸, А. А. Кожевников⁹, Н. А. Липская¹⁰, А. В. Кузнецова¹¹

¹ ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток

² ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск

³ ГБУЗ Чукотская окружная больница, г. Анадырь

⁴ ОГКУЗ Центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Биробиджан

⁵ ГБУЗ Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Южно-Сахалинск

⁶ ГБУЗ Магаданский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Магадан;

⁷ ГБУЗ ККБ № 2 центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Владивосток

⁸ ГБУЗ Камчатский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Петропавловск-Камчатский

⁹ ГБУ РС (Я) Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Якутск

¹⁰ ГАУЗ АО Амурский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Благовещенск

¹¹ КГБУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Хабаровск

Резюме

Актуальность. ВИЧ-инфекция продолжает оставаться одной из нерешенных проблем мирового здравоохранения. В России ежегодно увеличивается количество ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе в сочетании с парентеральными вирусными гепатитами, имеющими аналогичные пути передачи возбудителей.

Целью исследования стал ретроспективный анализ (2006–2018 гг.) основных эпидемиологических характеристик ВИЧ-инфекции, включая уровни распространенности гепатитов В и С у ВИЧ-позитивных пациентов, проживающих в Дальневосточном федеральном округе. **Материалы и методы.** Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа использовались данные, предоставленные региональными центрами по борьбе и профилактике со СПИДом, а также официальная статистическая форма № 61 «Сведения о контингенте больных ВИЧ-инфекцией» за 2006–2017 гг. Статистическая обработка включала общестатистические параметрические и непараметрические методы. **Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ выявил усугубление эпидемиологической ситуации в Дальневосточном регионе в отношении ВИЧ-инфекции, в том числе в сочетании с гепатитами В и С. Зафиксированы увеличение доли гепатита В и стабильно высокий уровень распространения гепатита С среди ВИЧ-позитивных дальневосточников. За анализируемый период произошел рост доли пациентов с ВИЧ-инфекцией старше 40 лет, но наиболее пораженной группой населения продолжают оставаться трудоспособные граждане в возрасте от 20 до 39 лет. Увеличение доли женского населения среди ВИЧ-инфицированных и значимости полового пути передачи ВИЧ характерны для современного периода развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе

* Для переписки: Базыкина Елена Анатольевна, аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова 2, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. +7 (421)246-18-55, alyonaf@yandex.ru. ©Базыкина Е. А. и др.

Выводы. Указанные тенденции свидетельствуют о необходимости изменения направленности профилактических мероприятий.
Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гепатит С, гепатит В, эпидемиологический надзор, Дальневосточный федеральный округ (ДФО)
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Базыкина Е. А., Туркутюков В. Б., Троценко О. Е. и др. Эпидемиологический надзор в Дальневосточном федеральном округе за ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с гепатитами В и С. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 14–24. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-14-24>.

Благодарность

За предоставленные сведения авторы выражают благодарность главным врачам и сотрудникам региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в: Хабаровском крае, Приморском крае, Магаданской, Еврейской автономной, Сахалинской, Амурской областях, Республике Саха (Якутия), Чукотском автономном округе и Камчатском крае.

Epidemiological Surveillance over HIV-infection Including Patients Co-infected with HIV and Viral Hepatitis in the Far Eastern Federal District

E. A. Bazykina^{**1,2}, O. E. Trotsenko², V. B. Turkutuyukov⁴, I. O. Taenkova², L. A. Balakhontseva², V. O. Kotova², A. I. Krapivkin³, S. V. Zinkovskaya³, O. A. Yanovich⁴, E. A. Lomakina⁵, Z. I. Lukina⁶, S. N. Beniova⁷, I. V. Davudova⁸, A. A. Kozhevnikov⁹, N. A. Lipskaya¹⁰, A. V. Kuznetsova¹¹

¹Pacific state medical university, Vladivostok, Russian Federation

²Khabarovsk scientific research institute of epidemiology and microbiology, Khabarovsk, Russian Federation

³Chukot regional hospital, Anadyr, Russian Federation

⁴AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Birobidzhan, Russian Federation

⁵AIDS and infectious diseases prevention and control region centre, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation

⁶AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Magadan, Russian Federation

⁷AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Vladivostok, Russian Federation

⁸Kamchatka region AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Petropavlovsk–Kamchatsky, Russian Federation

⁹Yakutsk Republic AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Yakutsk, Russian Federation

¹⁰Amur regional AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Blagoveschensk, Russian Federation

¹¹AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Khabarovsk, Russian Federation

Abstract

Relevance. HIV-infection continues to be one of the unsolved issues of modern healthcare. In the Russian Federation, an annual increase in the number HIV-infected people including co-infected with HIV and viral hepatitis is registered. This is associated with common transmission mechanisms of the diseases. **Objective:** to conduct a retrospective analysis of the main HIV-infection epidemiological indices that included prevalence of viral hepatitis B and C among people living with HIV in the Far Eastern Federal district during years 2006–2018. **Materials and methods:** the conducted retrospective epidemiological analysis was based on evaluation of materials provided by AIDS prevention and control regional centers as well as in the official statistical data form № 61 «Data on HIV-infected contingents». Analysis of the obtained data included parametric and nonparametric statistics. **Results.** A deterioration of the epidemic situation concerning HIV-infection with and without viral hepatitis B and C was registered in the Far Eastern Federal district. The fraction of HIV-positive people aged 40 years and older increased up to 24.68 ± 0.26% in 2018. Feminization of HIV-infected population was observed. The fraction of HIV-positive women increased from 32.30 ± 0.50 % in 2006 to 36.82 ± 0.29% in 2018. The fraction of sexual transmission mechanism of the HIV has increased during the observed period of time and totaled 40.60 ± 0.30% in 2018. This fact plays a significant part in the spread of HIV in the Far Eastern Federal district. **Conclusion.** The revealed tendencies indicate a necessity of changing the preventive measures strategy against HIV.

Key words: HIV-infection, hepatitis C, hepatitis B, epidemiological surveillance, Far Eastern Federal district

No conflict of interest to declare.

For citation: Bazykina EA, Trotsenko OE, Turkutuyukov VB et al. Epidemiological Surveillance over HIV-infection Including Patients Co-infected with HIV and Viral Hepatitis in the Far Eastern Federal District. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 14–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-14-24>.

Acknowledgments

For the information provided, the authors are grateful to the chief doctors and employees of the regional centers for the prevention and control of AIDS and infectious diseases in the Khabarovsk Territory, Primorsky Territory, Magadan, Jewish Autonomous, Sakhalin, Amur Regions, the Republic of Sakha (Yakutia), Chukotka Autonomous district and Kamchatka krai.

** For correspondence: Bazykina Elena A., postgraduate student of the epidemiology and military epidemiology chair of the Pacific state medical university, Vladivostok, Ostryakova avenue, 2, 690002, Russia; junior research associate of the Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Shevchenko str., 2, Khabarovsk, Russia 68000. +7 (421)246-18-55, alyonaf@yandex.ru ©Bazykina EA et al.

Введение

Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в 2018 г. ВИЧ-инфекция зарегистрирована во всех субъектах Российской Федерации (РФ) и кумулятивное число инфицированных достигло 1 326 239 человек. Из них в 2018 г. выявлено 101 345 новых случаев ВИЧ-инфекции, умерло 318 870 человек. Необходимо отметить, что произошло снижение количества впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции на 4,9% по сравнению с 2017 г., исключая выявленных анонимно и иностранных граждан. Преимущественным путем передачи ВИЧ-инфекции в РФ является половой гетеросексуальный путь – 57,5%. На долю парентерального пути передачи приходилось 39,0% [1].

В связи с тем, что парентеральные вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция имеют однотипные пути передачи, все больше исследователей уделяют внимание проблеме возникновения ко-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц. В отличие от гепатита С (ГС), для гепатита В (ГВ) существенную роль играет половой путь передачи (гомо- и гетеросексуальный). Остается актуальным и искусственный механизм инфицирования [2–5].

Проблема ВИЧ-инфекции, в том числе в сочетании с парентеральными вирусными гепатитами, является актуальной для Дальневосточного федерального округа (ДФО), в связи с чем была поставлена цель проанализировать особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в 2006–2018 гг. в ДФО, в том числе в сочетании с гепатитами В и С.

Материалы и методы

Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа были использованы официальная статистическая форма (ф. 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»), данные, поступающие по запросам из территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями ДФО, а также информация, предоставленная Федеральной службой государственной статистики о численности населения за анализируемый период времени (2006–2018 гг.).

Анализ эпидемиологических показателей выполнен для следующих субъектов ДФО: Хабаровский, Приморский и Камчатский края, Республика Саха (Якутия), Сахалинская, Амурская и Магаданская области, Еврейская автономная область (ЕАО), Чукотский автономный округ (ЧАО). Субъекты, введенные в состав ДФО в ноябре 2018 г. – Забайкальский край и Республика Бурятия не были включены в исследование.

Рассчитывались показатели доли инцидентности, совокупной заболеваемости (на 100 тыс.) ВИЧ-инфекцией, оценивалась половозрастная структура ВИЧ-позитивных лиц, летальность, смертность, предоставлена эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С, проанализирована

динамика вклада различных путей передачи в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции.

Показатели летальности и смертности вычислялись в соответствии с МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией» следующим образом:

$$\text{Показатель летальности} = \frac{(\text{Число умерших от ВИЧ за отчетный год})}{(\text{Число инфицированных ВИЧ за отчетный год})} \times 100$$

$$\text{Показатель смертности} = \frac{(\text{Число умерших от ВИЧ за отчетный год})}{(\text{Среднегодовая численность населения за отчетный год})} \times 100\,000$$

Статистическая обработка данных проводилась посредством общепринятых методов. Вычислялись средние величины (M), ошибка средней величины (m), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ), критический уровень значимости (p). Достоверными признавались показатели при $p < 0,05$. Для определения среднего темпа прироста использовался метод наименьших квадратов. Выбор типа линии тренда проводился в соответствии с показателем достоверности аппроксимации (R^2). Чем больше данный показатель приближался к единице, тем более точно линия тренда описывала динамику изучаемого процесса. В работе использовались следующие методики расчета линий тренда: логарифмическая и экспоненциальная. Выявленность тенденций оценивалась в соответствии с критериями, описанными В.Д. Беляковым и соавт. [6]. Темп убыли (прироста), составлявший от 0 до 1,0 %, расценивался как стабильный. Если темп убыли (прироста) составлял от 1,1 до 5,0% – тенденция динамики процесса характеризовалась как умеренная, а при темпе снижения (прироста) от 5,1 % и более – как выраженная.

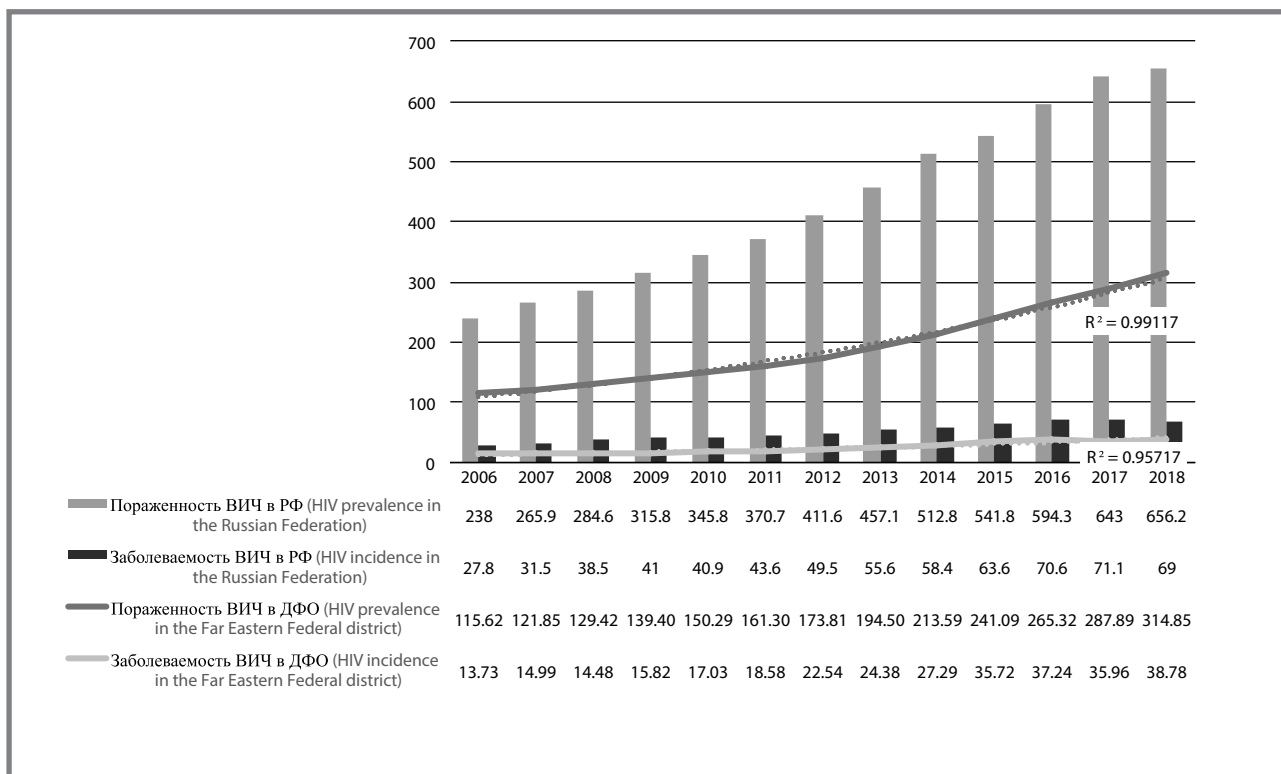
Результаты исследования

Анализ распространенности ВИЧ-инфекции среди населения ДФО в 2006–2018 гг. выявил значительный прирост показателя со среднегодовым темпом, равным 8,64%. Наименьшее значение выявлено в 2006 г. (115,62 на 100 тыс. населения), наивысшее в 2018 г. – 314,85 на 100 тыс. населения, что более чем в 2 раза ниже по сравнению с Российским показателем, который в 2018 г. был равен 686,2 на 100 тыс. населения [1]. Среднемноголетнее значение оказалось равно $261,32 \pm 0,57$ на 100 тыс. населения. В целом для округа характерно плавное увеличение распространенности ВИЧ-инфекции (рис. 1).

При этом, среднемноголетний темп прироста заболеваемости граждан ДФО ВИЧ-инфекцией оказался еще выше и составил 9,75%. Заболеваемость плавно возрастала с каждым годом с $13,73 \pm 0,46$ в 2006 г. до $38,78 \pm 0,79$ на 100 тыс. населения в 2018 г., что практически в два раза ниже по сравнению со среднероссийским показателем 2018 г. – равным 69,0 на 100 тыс. населения [1].

Необходимо отметить, что в Приморском крае выявлены статистически значимо более высокие

Рисунок 1. Динамика изменения распространенности и заболеваемости (100 тыс. населения) ВИЧ-инфекцией в ДФО (2006–2018 гг.). Примечание. Пунктирной линией обозначена экспоненциальная линия тренда
Figure 1. Dynamics of HIV prevalence and incidence (per 100 ths) in the Far Eastern federal district. Annotation. Dotted line represents exponential regression line



показатели распространенности ВИЧ-инфекции ($574,27 \pm 5,46$ на 100 тыс. населения, $p < 0,001$, $t = 43,89$) относительно среднего значения по ДФО ($314,85 \pm 2,26$ на 100 тыс. населения) в 2018 г. На остальных территориях, за исключением Магаданской области, где статистически достоверного отличия от средне-федерального окружного уровня не выявлено ($335,90 \pm 15,24$ на 100 тыс. населения, $p = 0,17$), пораженность оказалась значительно ниже среднего значения по ДФО. Заболеваемость превышала средний уровень по Дальневосточному региону в Приморском и Камчатском краях, Сахалинской области и ЧАО ($p < 0,05$), более низкие показатели выявлены в Хабаровском крае, Амурской области, ЕАО и Республике (Саха) Якутия ($p < 0,05$).

Анализ многолетней динамики летальности среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией в ДФО выявил выраженное снижение показателя, средний темп убыли которого в 2006–2018 гг. составил 4,20%. При этом, показатель смертности ВИЧ-инфицированных, рассчитанный нами исходя из общей численности населения, из года в год увеличивался, а его среднемноголетний темп прироста составил 5,27%. Данная тенденция зарегистрирована во всех 9 субъектах региона. В 2018 г. показатель летальности в ДФО составил $4,00 \pm 0,14\%$, смертности – $12,58 \pm 0,45$ на 100 тыс. населения, а среднемноголетнее значение за 13 лет – $4,45 \pm 0,05\%$ и $8,56 \pm 2,56$ соответственно. Анализ

динамики летальности показал, что на 5 из 9 территорий выявлено либо снижение среднемноголетнего темпа прироста летальности, либо его относительная стабильность, что наглядно представлено в таблице 1.

Необходимо отметить изменение структуры путей передачи ВИЧ-инфекции за анализируемый период. Так, среди кумулятивного числа ВИЧ-инфицированных лиц в ДФО наиболее значимым путем передачи ВИЧ-инфекции в 2018 г. был парентеральный путь, составивший $55,75 \pm 0,30\%$. Доля полового пути передачи оказалась незначительно меньше – $40,60 \pm 0,30\%$. Случаи передачи ВИЧ при оказании медицинской помощи отмечены в $0,01 \pm 0,006\%$, причем полностью отсутствовали в 2018 г. на всей территории ДФО. Доля перинатального пути передачи ВИЧ в общей структуре инфицирования – $0,66 \pm 0,05\%$, на стадии эпидемиологического расследования находилось $2,98 \pm 0,10\%$ ВИЧ-позитивных лиц.

Структура путей распространения ВИЧ среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, по территориям ДФО представлена в таблице 2. Среди кумулятивного числа ВИЧ-инфицированных лиц Приморского края в 2018 г. превалировал парентеральный путь передачи, в 8 субъектах – половой путь (табл. 2).

Динамика изменений в структуре путей передачи ВИЧ-инфекции не могло не отразиться на половом составе ВИЧ-инфицированных в ДФО. Несмотря на преобладание в 2018 г. мужчин

Таблица 1. Показатели летальности и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц в 2018 г. в ДФО, а также значения среднего темпа прироста за 2006–2018 гг.**Table 1. Levels of lethality and morbidity among HIV infected people in 2018 in the Far Eastern federal district as well as their mean growth rates during 2006–2018**

Субъект Constituent entity	Летальность (%) Lethality (%)	Средний темп прироста, % Mean growth rate, %	Смертность (на 100 тыс. населения) Mortality (per 100 ths)	Средний темп прироста, % Mean growth rate, %
ДФО Far Eastern Federal District	4,00 ± 0,14	4,20	12,58 ± 0,45	5,27
Хабаровский край Khabarovsk region	1,96 ± 0,24,*	-3,52	5,04 ± 0,62*	6,60
Приморский край Primorsky region	5,11 ± 0,21	-4,04	29,33 ± 1,24**	3,44
Республика (Саха) Якутия Republic Sakha (Yakutia)	1,94 ± 0,37*	-4,65	2,80 ± 0,54*	3,85
Амурская область Amur region	5,23 ± 0,84	5,71	4,63 ± 0,76*	15,96
Еврейская автономная область Jewish Autonomous district	3,08 ± 1,15	-2,62	4,32 ± 1,63*	16,78
Сахалинская область Sakhalin region	3,45 ± 0,22	1,29	6,94 ± 1,19**	16,05
Магаданская область Magadan region	1,88 ± 0,23	-0,95	5,55 ± 1,96*	16,24
Камчатский край Kamchatka region	3,07 ± 0,62	7,43	7,61 ± 1,55**	20,83
Чукотский автономный округ Chukotka Autonomous district	9,02 ± 2,59	14,27	22,00 ± 6,63	20,05

Примечание: * $p < 0,05$, показатель меньше по сравнению со средним по ДФО; ** $p < 0,05$, показатель выше по сравнению со средним по ДФО.
Note: * $p < 0.05$, the index is less compared to the mean average in the Far Eastern federal district ** $p < 0.05$, the index is higher compared to the mean average in the Far Eastern federal district.

в структуре ВИЧ-положительного населения округа – $63,18 \pm 0,29\%$ (женщин – $36,82 \pm 0,29\%$), произошло статистически значимое увеличение инфицированных ВИЧ женщин на $14,0\%$ ($p = 5,81 \times 10^{-15}$, средний темп прироста – $0,99\%$) по сравнению с 2006 г. (мужчины – $67,70 \pm 0,5\%$, женщины – $32,30 \pm 0,50\%$). Однако нельзя не отметить, что, начиная с 2014 г. до 2018 г. происходило снижение доли женщин на $2,41\%$. Среднегодовалый темп убыли доли мужчин в 2006 – 2018 гг. оказался незначительным и составил $0,56\%$ (рис. 2).

Регионами со статистически значимо более высоким удельным весом ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению со средним значением в ДФО в 2018 г. оказались Хабаровский и Камчатский края, Амурская область, ЕАО и ЧАО. Несмотря на увеличение значимости полового пути передачи, вовлечение женщин в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции протекает медленно. Так, средние темпы прироста доли ВИЧ-положительных женщин выявлены в Камчатском крае и ЧАО, где удельный вес полового пути передачи высок. В остальных 7 субъектах отмечены либо незначительный прирост числа ВИЧ-инфицированных женщин, либо

увеличение доли мужского населения в структуре ВИЧ-положительных лиц (табл. 2).

Изменяется и возрастная структура ВИЧ-положительных граждан ДФО. Так, в 2018 г. они были преимущественно представлены лицами в возрасте от 20 до 39 лет ($71,35 \pm 0,27\%$), на долю лиц в возрасте старше 40 лет приходилось $24,68 \pm 0,26\%$, подростков (10 – 19 лет) – $3,31 \pm 0,11\%$, детей от 2 до 9 лет и до 1 года – $0,35 \pm 0,04\%$ и $0,30 \pm 0,03\%$ соответственно.

За многолетний период наблюдения отмечен значительный прирост кумулятивного числа ВИЧ-положительных детей до года, составивший в среднем за год $10,15\%$. Удельный вес детей от 2 до 9 лет и 10–19 лет планомерно снижался с темпами убыли $4,73\%$ и $1,93\%$ соответственно.

Начиная с 2007 г., зафиксирован прирост удельного веса ВИЧ-инфицированных лиц старше 40 лет на $4,81\%$ в среднем в год, обусловивший увеличение их доли в возрастной структуре ВИЧ-инфицированных лиц с $14,02 \pm 0,35\%$ в 2007 г. до $24,68 \pm 0,26\%$ в 2018 г. Удельный вес ВИЧ-инфицированных граждан 20–39 лет оказался стабильным (средний темп убыли $-0,99\%$), составляя в среднем за год $75,41 \pm 0,10\%$.

Таблица 2. Распределение путей передачи ВИЧ-инфекции среди лиц, живущих с ВИЧ в ДФО в 2018 г. (от кумулятивного числа инфицированных лиц).

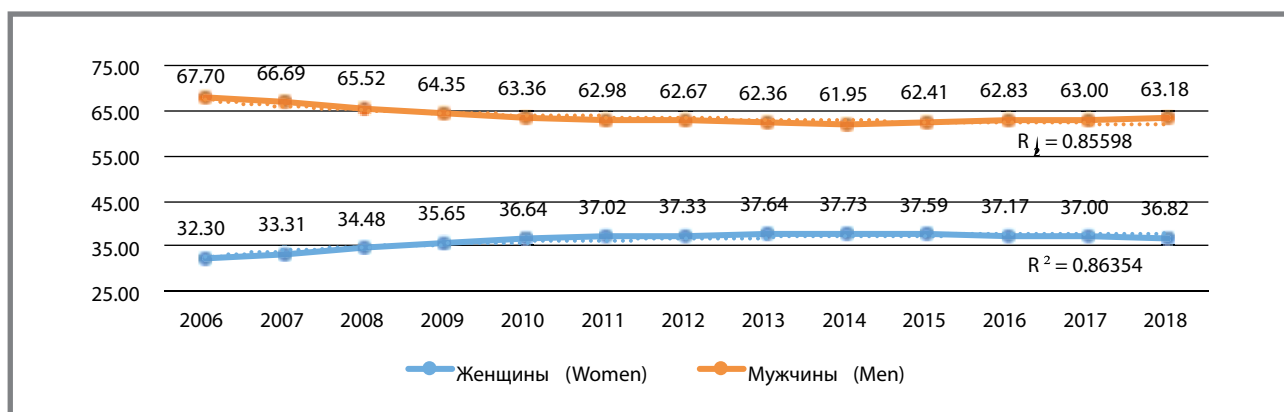
Table 2. HIV transmission route distribution among people living with HIV in the the Far Eastern federal district in 2018 (as of cumulative number of infected people).

Субъект Constituent entity	Путь передачи, % Transmission route, %				
	Паренте- ральный Parenteral	Половой Sexual	Нозоко- миальный Nosocomial	Перина- тальный Perinatal	Не установлен Not specified
ДФО Far Eastern Federal District	55,75 ± 0,30	40,60 ± 0,30	0,01 ± 0,006	0,66 ± 0,05	2,98 ± 0,10
Хабаровский край Khabarovsk region	39,54 ± 0,75*	59,06 ± 0,76**	0,00 ± 0,09	0,57 ± 0,12	0,83 ± 0,14*
Приморский край Primorsky region	68,27 ± 0,36**	28,14 ± 0,35*	0,02 ± 0,01	0,66 ± 0,06	2,91 ± 0,13
Республика (Саха) Якутия Republic Sakha (Yakutia)	27,03 ± 1,06*	64,84 ± 1,14**	0,00 ± 0,23	0,57 ± 0,18	7,56 ± 0,63**
Амурская область Amur region	23,04 ± 1,36*	74,14 ± 1,41**	0,00 ± 0,42	1,46 ± 0,39**	1,36 ± 0,37*
Еврейская автономная область Jewish Autonomous district	36,03 ± 2,79*	61,95 ± 2,82**	0,00 ± 1,33	0,67 ± 0,47	1,35 ± 0,67*
Сахалинская область Sakhalin region	42,80 ± 1,26*	51,00 ± 1,27**	0,00 ± 0,26	0,20 ± 0,11*	6,00 ± 0,60**
Магаданская область Magadan region	48,37 ± 2,13*	49,10 ± 2,13**	0,00 ± 0,72	0,72 ± 0,36	1,81 ± 0,57*
Камчатский край Kamchatka region	30,11 ± 1,53*	65,56 ± 1,58**	0,00 ± 0,44	0,78 ± 0,29	3,55 ± 0,62
Чукотский автономный округ Chukotka Autonomous district	5,17 ± 1,68*	91,38 ± 2,13**	0,00 ± 7,14	2,30 ± 1,14	1,15 ± 0,81*

Примечание: * $p < 0,05$, показатель меньше по сравнению со средним по ДФО; ** $p < 0,05$, показатель выше по сравнению со средним по ДФО.
Note: * $p < 0,05$, the index is less compared to the mean average in the Far Eastern federal district; ** $p < 0,05$, the index is higher compared to the mean average in the Far Eastern federal district.

Рисунок 2. Динамика удельного веса мужчин и женщин среди кумулятивного числа ВИЧ-позитивных лиц в ДФО за 2006–2018 гг. (0/0). Примечание: Пунктирной линией обозначена логарифмическая линия тренда

Figure 2. Dynamics of men and women percentage as of cumulative number of HIV positive people living in the Far Eastern federal district in 2006–2018 (%). Annotation. Dotted line represents logarithmic regression line



Необходимо отметить, что по данным 2018 г. распределение ВИЧ-позитивного населения по возрастам в отдельных субъектах ДФО значительно варьировало. Детальная информация о возрастной характеристике ВИЧ-позитивных граждан в разрезе территорий ДФО представлена в табл. 4.

Неблагоприятная эпидемиологическая обстановка в ДФО складывается в отношении распространенности

сочетанного инфицирования вирусами гепатита В, С и ВИЧ. Так выявлено, что в целом по ДФО удельный вес пациентов, ко-инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ) в 2018 г. составил $2,59 \pm 0,10\%$. Причем с 2006 г. по 2018 г. доля таких пациентов увеличивалась со средним темпом прироста 3,60% и со среднелетним значением $2,41 \pm 0,03\%$. Рост удельного веса ГВ, вероятно, связан с увеличением

Таблица 3. Распределение людей, живущих с ВИЧ, по полу в 2018 г. (от кумулятивного числа инфицированных лиц) в ДФО, значения среднего темпа прироста за 2006–2018 гг.

Table 3. Gender distribution of people living with HIV in 2018 in the Far Eastern federal district (as of cumulative number of infected people) and its mean growth rate during 2006–2018.

Субъект Constituent entity	Женщины% Female, %	P-значение P-value	Средний темп прироста, % Mean growth rate, %	Мужчины % Male, %	P-значение P-value	Средний темп прироста, % Mean growth rate, %
ДФО Far Eastern Federal District	36,82 ± 0,29	-	0,99	63,18 ± 0,29	-	-0,56
Хабаровский край Khabarovsk region	40,11 ± 0,75	0,00004	1,20	59,89 ± 0,75	0,00004	-0,76
Приморский край Primorsky region	35,48 ± 0,37	0,004	0,98	64,52 ± 0,37	0,004	-0,52
Республика (Саха) Якутия Republic Sakha (Yakutia)	36,71 ± 1,15	0,9	0,83	63,29 ± 1,15	0,9	-0,47
Амурская область Amur region	44,00 ± 1,60	0,00001	-0,31	56,00 ± 1,60	0,00001	0,26
Еврейская автономная область Jewish Autonomous district	44,44 ± 2,88	0,009	-1,09	55,56 ± 2,88	0,009	1,03
Сахалинская область Sakhalin region	36,25 ± 1,32	0,7	-1,58	63,75 ± 1,32	0,7	1,08
Магаданская область Magadan region	38,95 ± 2,08	0,3	-2,01	61,05 ± 2,08	0,3	1,34
Камчатский край Kamchatka region	34,00 ± 1,58	0,08	3,74	66,00 ± 1,58	0,08	-1,99
Чукотский автономный округ Chukotka Autonomous district	49,43 ± 3,79	0,001	3,10	50,57 ± 3,79	0,001	2,11

Примечание: * $p < 0,05$, показатель меньше по сравнению со средним по ДФО; ** $p < 0,05$, показатель выше по сравнению со средним по ДФО.
Note: * $p < 0.05$, the index is less compared to the mean average in the Far Eastern federal district; ** $p < 0.05$, the index is higher compared to the mean average in the Far Eastern federal district.

значимости полового пути передачи. Так, проведенный корреляционный анализ показал сильную прямую связь ($p = 0,75$; $p = 0,0047$).

Динамика удельного веса гепатита С (ГС) среди ВИЧ-положительных лиц оказалась практически стабильной, так как средний темп прироста составил 0,56%. В 2018 г. удельный вес ГС достиг $26,23 \pm 0,27\%$ от кумулятивного числа ВИЧ-положительных лиц в ДФО и среднемноголетний показатель – $22,9 \pm 0,09\%$. Доли пациентов с сочетанным инфицированием ВИЧ-ГС и ВИЧ-ГВ на территории ДФО значительно варьировали из года в год (рис. 3).

В 2018 г. территориями с наибольшим удельным весом сочетанного инфицирования ВИЧ и ГВ по сравнению со средним значением в ДФО оказались Хабаровский край, ЕАО и ЧАО. Статистически значимо более низкий показатель зарегистрирован в Приморском крае, тогда как в остальных субъектах статистически значимых отличий не выявлено.

Большой региональный разброс значений отмечен для ко-инфекции ВИЧ-ГС. Так, субъектами с наивысшими уровнями распространенности указанного сочетанного инфицирования в 2018 г.

являлись Хабаровский и Камчатский края, ЕАО, и Магаданская область, а с наименьшими – Приморский край, Амурская область, Республика (Саха) Якутия и ЧАО. Максимальный показатель распространения вирусного гепатита С выявлен в Камчатском крае, где им инфицированы более 40% ВИЧ-положительных граждан (табл. 5).

В ДФО в 2018 г. показатели распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией были ниже по сравнению со среднероссийскими в 2,2 и 1,8 раза соответственно [1]. В 2006–2018 гг. в ДФО зафиксирован существенный прирост показателей распространенности (8,64%) и заболеваемости (9,75%). Причем, если в среднем в России заболеваемость в 2018 г. снизилась по сравнению с предыдущим годом на 4,9%, то в ДФО – наоборот, произошло увеличение на 7,8%. Наибольшая активность вовлечения населения в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции отмечена в Приморском крае. Значительный рост числа впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции зафиксирован и в Чукотском автономном округе.

Летальность среди ВИЧ-положительных граждан ДФО в 2018 г. составляла $4,00 \pm 0,14\%$. С 2006 г. её уровень имел тенденцию к снижению с темпом

Таблица 4. Возрастная структура ВИЧ-инфицированных в ДФО в 2018 г.
Table 4. Age distribution of people living with HIV in the Far Eastern federal district

Субъект Constituent entity	Возраст, % Age, %				
	0–1 год 0–1 years of age	2–9 лет 2–9 years of age	10–19 лет 10–19 years of age	20–39 лет 20–39 years of age	Более 40 лет Over 40 years of age
ДФО Far Eastern Federal District	0,30 ± 0,03	0,35 ± 0,04	3,31 ± 0,11	71,35 ± 0,27%	24,68 ± 0,26
Хабаровский край Khabarovsk region	0,50 ± 0,11	0,12 ± 0,05*	4,24 ± 0,31**	70,89 ± 0,70	24,25 ± 0,66
Приморский край Primorsky region	0,19 ± 0,03*	0,46 ± 0,05	3,14 ± 0,13	71,96 ± 0,35	24,24 ± 0,33
Республика (Саха) Якутия Republic Sakha (Yakutia)	0,34 ± 0,14	0,23 ± 0,11	5,61 ± 0,55**	74,74 ± 1,04**	19,07 ± 0,94*
Амурская область Amur region	1,15 ± 0,34**	0,42 ± 0,21	3,34 ± 0,58	75,91 ± 1,38**	19,19 ± 1,27*
Еврейская автономная область Jewish Autonomous district	0,34 ± 0,34	0,34 ± 0,34	4,04 ± 1,14	73,74 ± 2,55	21,55 ± 2,39
Сахалинская область Sakhalin region	0,19 ± 0,11	0,00 ± 0,26	1,61 ± 0,32*	68,43 ± 1,18*	29,76 ± 1,16**
Магаданская область Magadan region	0,00 ± 0,72	0,18 ± 0,18	0,54 ± 0,31*	51,09 ± 2,13*	48,19 ± 2,13**
Камчатский край Kamchatka region	0,78 ± 0,29	0,00 ± 0,44	2,44 ± 0,51	68,11 ± 1,55*	28,67 ± 1,51**
Чукотский автономный округ Chukotka Autonomous district	0,00 ± 2,25	2,30 ± 1,14	1,15 ± 0,81*	67,24 ± 3,56	29,31 ± 3,45

Примечание: * $p < 0,05$, показатель меньше по сравнению со средним по ДФО; ** $p < 0,05$, показатель выше по сравнению со средним по ДФО.

Note: * $p < 0.05$, the index is less compared to the mean average in the Far Eastern federal district; ** $p < 0.05$, the index is higher compared to the mean average in the Far Eastern federal district.

убыли 4,20%. Выявленный факт, возможно, обусловлен эффективностью проводимой антиретровирусной терапии. За счет увеличения кумулятивного числа ВИЧ-позитивных граждан и незначительного снижения населения округа показатель смертности за годы наблюдения увеличился, составив в 2018 г. $12,58 \pm 0,45$ на 100 тыс. населения.

При этом в целом в России, по данным Нечаевой О. Б., уровень смертности только в 2016 г. был равен 12,7, когда в ДФО в этом же году – 11,33 на 100 тыс. населения [7].

Наиболее значимым путем передачи ВИЧ-инфекции в целом по ДФО оставался парентеральный, составивший в 2018 г. $55,74 \pm 0,30\%$ среди кумулятивного числа ВИЧ-позитивных лиц. Однако его доля за анализируемый период наблюдения снижалась умеренными темпами. Одновременно с этим, удельный вес полового пути возрастал и составил в 2018 г. $40,60 \pm 0,30\%$. Следует отметить, что парентеральный путь инфицирования граждан ВИЧ занимал лидирующие позиции только в Приморском крае, на остальных восьми

территориях ДФО превалировал половой. Данная тенденция характерна в целом в России и в отдельных округах, в частности. Так, половой путь передачи в Сибирском федеральном округе, как и в Российской Федерации в целом стал доминирующим еще в 2015 г., составив 48,7%, а в 2016 г. снизился до 42,2%, тогда как в ДФО: в 2015 г. – 58,16%, а в 2016 г. – 57,42% [8].

Снижение доли пациентов с неустановленным путем передачи ВИЧ в целом по ДФО может быть связано с повышением качества эпидемиологических исследований случаев ВИЧ-инфекции. На Дальнем Востоке России также необходимо отметить прогрессирующую феминизацию ВИЧ-инфицированных лиц, вероятно это обусловлено ростом значимости полового пути передачи. Так, проведенный корреляционный анализ подтвердил данный вывод – выявлена сильная прямая корреляционная связь между долей ВИЧ-позитивных женщин и значимостью полового пути передачи ($\rho = 0,89$, $p = 0,0001$). При этом выявленная тенденция в ДФО повторяет общероссийскую [1]

Original Articles

Рисунок 3. Динамика удельного веса ГВ и ГС среди людей, живущих с ВИЧ, в ДФО за 2006–2018 гг. Примечание: пунктирной линией обозначена полиномиальная линия тренда (n = 4)

Figure 3. Dynamics of hepatitis B and hepatitis C prevalence among people living with HIV in the Far Eastern federal district during 2006–2018. Annotation. Dotted line represents polynomial regression line (n = 4)

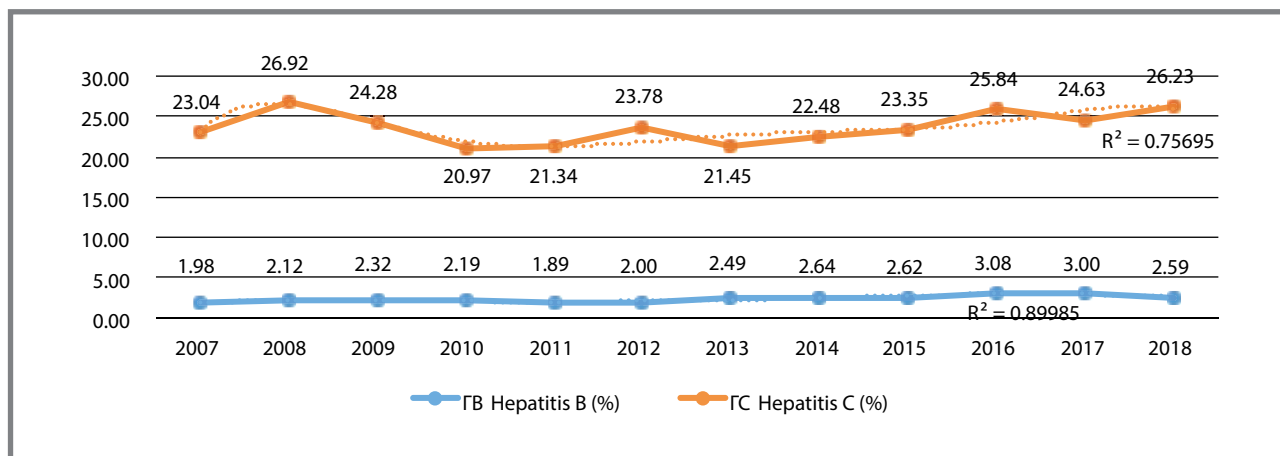


Таблица 5. Удельный вес гепатитов В и С среди ВИЧ-положительного населения ДФО в 2018 г., а также динамика изменения показателей за 2007–2018 гг.

Table 5. Prevalence of hepatitis B and C among HIV-positive population of the Far Eastern federal district in 2018 as well as its dynamics during 2007–2018

Субъект Constituent entity	ГВ, % Hepatitis B, %	Р-значение P-value	Средний темп прироста, % Mean growth rate, %	ГС, % Hepatitis C, %	Р-значение P-value	Средний темп прироста, % Mean growth rate, %
ДФО Far Eastern Federal District	2,59 ± 0,10	–	3,60	26,23 ± 0,27	–	0,56
Хабаровский край Khabarovsk region	4,07 ± 0,30	0,000003	5,92	29,46 ± 0,70	0,000002	-2,78
Приморский край Primorsky region	1,91 ± 0,11	0,000002	5,44	25,39 ± 0,33	0,05	2,77
Республика (Саха) Якутия Republic Sakha (Yakutia)	2,06 ± 0,34	0,13	-15,41	21,13 ± 0,98	0,0000005	-11,82
Амурская область Amur region	2,82 ± 0,53	0,68	4,2	17,62 ± 1,23	8,35x10 ⁻¹²	-1,61
Еврейская автономная область Jewish Autonomous district	21,55 ± 2,39	2,10x10 ⁻¹⁵	37,02	36,03 ± 2,79	0,0005	2,20
Сахалинская область Sakhalin region	2,13 ± 0,37	0,22	-3,5	28,02 ± 1,14	0,13	0,9
Магаданская область Magadan region	2,85 ± 0,75	0,73	-0,22	37,14 ± 2,06	0,0000001	-4,65
Камчатский край Kamchatka region	3,19 ± 0,65	0,365	-5,11	42,44 ± 1,84	2,98x10 ⁻¹⁸	5,3
Чукотский автономный округ Chukotka Autonomous district	5,26 ± 0,62	0,005	11,4	15,26 ± 2,61	0,05	-5,5

Наиболее пораженной ВИЧ-инфекцией возрастной группой остаются граждане от 20 до 39 лет (71,35 ± 0,27%), причем схожие показатели были выявлены в среднем в России в 2016 г. – 70,1% [4].

Доля людей старше 40 лет с каждым годом нарастает, происходит «старение» ВИЧ-положительного населения ДФО. Настораживает факт повышения уровня распространенности ВИЧ-инфекции среди детей

до 1 года, несмотря на их низкий удельный вес в общей структуре ВИЧ-инфекции ($0,30 \pm 0,03\%$). Однако при сравнении со среднероссийскими данными ($0,8\%$) оказалось, что в 2016 г. их удельный вес в ДФО ($0,29\%$) оказался ниже среднероссийского в 2,8 раза [4].

Выявлена неблагоприятная эпидемическая обстановка и в отношении распространенности гепатитов В и С среди ВИЧ-положительных жителей Дальневосточного региона. Каждый четвертый из них в 2018 г. состоял на учете в связи с вирусным гепатитом С. Наиболее неблагоприятная ситуация сложилась в Камчатском крае, где доля пациентов с сочетанным инфицированием ВИЧ-ГС превысила 40%. Однако если эпидемический процесс гепатита С оставался у ВИЧ-положительных пациентов стабильно активным, то доля заражения ВИЧ-инфицированных лиц гепатитом В в 2006–2018 гг. увеличивалась постепенно, и уровень его распространенности в 2018 г. в ДФО достигал $2,59 \pm 0,10\%$. Следует отметить, что в доступной нам литературе не удалось найти сопоставимых данных по распространенности парентеральных вирусных гепатитов среди ВИЧ-инфицированных лиц ни в целом по России, ни в отдельных округах страны.

Заключение

С целью своевременного выявления ВИЧ-инфекции целесообразно увеличить охват тестированием населения ДФО на наличие маркеров ВИЧ, включая отдаленные территории региона, в том числе, используя мобильный лечебно-профилактический модуль с возможностью проведения экспресс-тестирования.

В связи с актуальностью проблемы сочетанного инфицирования вирусными гепатитами

у ВИЧ-положительных пациентов желательнее активнее их вакцинировать против ГВ и вирусного гепатита А, в том числе для предотвращения развития у них фульминантных форм инфекций.

Для стабилизации ситуации с распространением ВИЧ-инфекции необходимо продолжить активную систему мер, включая профилактическую работу, в том числе и с подростками. Проведенные исследования показывают, что среди молодежи в последние годы увеличивается доля мифов о ВИЧ-инфекции и существует стигматизация ВИЧ-положительных лиц, что указывает на низкую осведомленность о заболевании [9]. Эти данные настораживают специалистов, что безусловно диктует необходимость корректировки существующей модели профилактики ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов. Усовершенствованная модель профилактики может включать в себя массовые мероприятия (ток-шоу, акции, тематические конкурсы и т.п.) среди разновозрастной группы населения с возможностью экспресс-тестирования [10]. В созданной таким образом неформальной обстановке, но с участием специалистов и подготовленных добровольцев, необходимо акцентировать внимание не только на профилактику ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, но и на популяризацию здорового образа жизни, особенно среди молодежи, относящейся к наиболее уязвимой в отношении рассматриваемых заболеваний группе населения. Целесообразно организовывать консультирование населения в трудовых коллективах, в специализированных социальных учреждениях, молодежных и социально-реабилитационных центрах, где существует возможность проведения на постоянной основе мероприятий, направленных на рост информированности об инфекциях, передающихся половым и парентеральными путями.

Литература

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г.». Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ; 2018. 2 с.
2. Воробьев М.В. Потребление инъекционных наркотиков в Российской Федерации в 2005–2013 гг. // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 5.
3. Иоанниди Е.А., Чернявская О.А., Горшкова Н.В. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция: Учебное пособие. Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2008. 51 с.
4. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В. и др. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 84–95.
5. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Москва: ГЭОТАР-Мед; 2004. 717 с.
6. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий. Л.: Медицина; 1981. 304 с.
7. Нецаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // *Медицинский алфавит*. 2017. Т. 3, № 30. С. 24–33.
8. Левахина Л.И., Довгополюк Е.С., Тюментцев А.Т. и др. Аналитический обзор эпидемической ситуации и состояния лечебно-диагностической работы в области ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2016 году // *Национальные приоритеты России*. 2017. № 4 (26). С. 68–71.
9. Таенкова И.О., Троценко О.Е., Таенкова А.А., Балахонцева Л.А. Взгляд современных подростков и молодежи на проблему ВИЧ/СПИДа: осведомленность и риск здоровью (результаты поведенческих исследований) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017. № 6. С. 102–110.
10. Таенкова А.А., Таенкова И.О. Здоровый образ жизни молодежи Хабаровского края: современная ситуация и стратегия медико-социальной и профилактической работы (монография). Изд-во ООО «Медиа-мост», Хабаровск; 2013. 124 с.

References

1. Report on «HIV-infection in the Russian Federation in 2018». Federal Scientific-and-Methodological Center for AIDS Prevention and Control of the FBIS Central scientific research institute of epidemiology; 2018. 2 p. (In Russ.)
2. Ioannidi EA, Chernyavskaya OA, Gorshkova NV. Chronic viral hepatitis and HIV-infection: Educational guidance. Volgograd: VolGTMU publishing house; 2008. 51 p. (In Russ.)
3. Vorobeyev MV. Consumption of injecting drugs in the Russian Federation in 2005–2013. Modern problems of science and education. 2014. N 5. (In Russ.)
4. Krasnova EI, Khokhlova NI, Provorova VV, et al. Analysis of present-day HIV-infection epidemiological data. Journal of Siberian Medical Sciences. 2018;1:84–95. (In Russ.)
5. Meyer KP. Hepatitis and consequences of hepatitis: Practical guidelines. Moscow: GEOTAR-Med; 2004. 717 p. (In Russ.)
6. Belyakov VD, Degtyarev AA, Ivannikov YuG. Quality and efficiency of disease control measures. L. Medicine; 1981. 304 p. (In Russ.)
7. Nechaeva OB. Monitoring of tuberculosis and HIV-infection in Russian Federation. Medical alphabet. 2017;3(30):24–33.
8. Levakhina LI, Dovgopolyuk ES, Tyumentsev AT, et al. Analytical review of the epidemiological situation and status of medical and diagnostic work in the field of HIV in Siberian Federal district in 2016. National priorities of Russia. 2017;4(26):68–71.

Original Articles

9. Taenkova IO, Trotsenko OE, Taenkova AA, Balakhonsteva LA. Contemporary teenagers' knowledge of the HIV/AIDS issue: awareness and health risks (results of the behavioral research). *Reproductive health of children and teenagers*. 2017;6:102–110.
10. Taenkova AA, Taenkova IO. *Healthy lifestyle of Khabarovsk region youth: current situation and strategy of medical-social and preventive work (monography)*. Publishing house OOO «Media-most», Khabarovsk; 2013. 124 p.

Об авторах

- **Елена Анатольевна Базыкина** – аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова 2), младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. +7 (421)246-18-55, alyonaf@yandex.ru.
- **Ольга Евгеньевна Троценко** – д.м.н., директор Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. +7 (421)232-52-28, trotsenko_oe@hniiem.ru.
- **Алексей Игорьевич Крапивкин** – д.м.н., главный врач Чукотской окружной больницы, 689000, г. Анадырь, ул. Ленина, 1. +7 (42722) 2-32-01, glavvrach@chukotnet.ru.
- **Ольга Александровна Янович** – главный врач Центра профилактики и борьбы со СПИД, 679000, г. Биробиджан, ул. Пионерская, 9. +7 (4262) 2-68-02-2, spideao@mail.kht.ru.
- **Елена Аркадьевна Ломакина** – главный врач Сахалинского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД. 693000, г. Южно-Сахалинск, ул. Амурская 53-А. +7 (4242) 72–21–09, center@hiv65.ru.
- **Зинаида Ивановна Лукина** – главный врач Магаданского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 685000, г. Магадан, ул. Попова, 7-2. +7 (4132) 63-32-91, aidscentr49@gmail.com.
- **Светлана Николаевна Бениова** – д.м.н., профессор, главный врач ККБ №2 центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 55. +7 (4232)32-64-07, office@kkb2.primorye.ru.
- **Ирина Васильевна Давудова** – главный врач Камчатского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Петропавловск- Камчатский, 683003, город Петропавловск-Камчатский, Ленинградская улица, 112-2. +7 (4152)41-28-30, antiids@mail.kamchatka.ru.
- **Анатолий Александрович Кожевников** – к.м.н., главный врач Якутского республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД, 677004, г. Якутск, ул. Стадухина 81, корпус 8. +7 (4112) 45-91-41, aids2001@mail.ru.
- **Наталья Анатольевна Липская** – главный врач Амурского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 675000, г. Благовещенск, ул. Шимановского, 36. +7 (4162) 44-00-37, amur.aids@yandex.ru.
- **Анна Валерьевна Кузнецова** – к.м.н., главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 680031, г. Хабаровск пер. Пилотов, д. 2. +7 (4212) 37-20-00, cpsbiz@mail.ru.

Поступила: 30.05.2019. Принята к печати: 22.07.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О содействии Киргизии в борьбе с корью

Пресс-релиз от 02.08.2019 г.

Роспотребнадзор до конца года безвозмездно поставит в Киргизскую Республику 100 тыс. доз вакцины против кори, разработанной подведомственным ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Помощь будет оказана в рамках проводимых Роспотребнадзором при поддержке Правительства Российской Федерации мероприятий по содействию странам Европейского региона Всемирной организации здравоохранения и Монголии в профилактике и борьбе с этим опасным заболеванием.

Данная вакцина зарекомендовала себя как высокоэффективное средство в профилактике и борьбе с корью, её использование будет способствовать противодействию заболеванию и сдержи-

About the Authors

- **Elena A. Bazykina** – Bazykina Elena A, postgraduate student of the epidemiology and military epidemiology chair of the Pacific state medical university, Vladivostok, Ostryakova avenue, 2, 690002, Russia; junior research associate of the Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Shevchenko str., 2, Khabarovsk, Russia 68000. +7 (421)246-18-55,
- **Olga E. Trotsenko** – Dr. Sci. (Med.), director of the Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Shevchenko str., 2, Khabarovsk, Russia 68000. +7 (421)232-52-28, trotsenko_oe@hniiem.ru.
- **Aleksey I. Krapivkin** – Dr. Sci. (Med), hospital chief administrator Chukot regional hospital, Lenin str., 1 Anadyr, 689000. +7 (42722) 2-32-01, glavvrach@chukotnet.ru.
- **Olga A. Yanovich** – hospital chief administrator of AIDS and infectious diseases prevention and control centre, 679000, Birobidzhan, Pionerskaya str., 9. +7 (4262) 2-68-02-2, spideao@mail.kht.ru.
- **Elena A. Lomakina** – hospital chief administrator of AIDS and infectious diseases prevention and control centre of Sakhalin region, Amurskaya str., 53-A, Yuzhno-Sakhalinsk 693000. +7 (4242) 72–21–09, center@hiv65.ru.
- **Zinaida I. Lukina** – hospital chief administrator of AIDS and infectious diseases prevention and control centre of Magadan region, Popova str., 7-2, Magadan 685000. +7 (4132) 63-32-91, aidscentr49@gmail.com.
- **Svetlana N. Beniova** – Dr. Sci. (Med), professor, hospital chief administrator of AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Russkaya str., 55 Vladivostok 690105. (+7 4232)32-64-07, office@kkb2.primorye.ru.
- **Irina V. Davudova** – hospital chief administrator of AIDS and infectious diseases prevention and control centre of Kamchatka region, Leningradskaya str., 112-2, Petropavlovsk– Kamchatsky 683003. +7 (4152)41-28-30, antiids@mail.kamchatka.ru.
- **Anatoliy A. Kozhevnikov** – Cand. Sci (Med), hospital chief administrator of AIDS and infectious diseases prevention and control centre of Yakutskaya Republica, Stadukhina 81, building, Yakutsk 8677004. +7 (4112) 45-91-41, aids2001@mail.ru.
- **Natalya A. Lipskaya** – hospital chief administrator of AIDS and infectious diseases prevention and control centre of Amur region, Shimanovskogo str., 36, Blagoveschensk 675000. +7 (4162) 44-00-37, amur.aids@yandex.ru.
- **Anna V. Kuznetsova** – Cand. Sci. (Med), hospital chief administrator of AIDS and infectious diseases prevention and control centre, Pilotovlane, 2, Khabarovsk 680031. +7 (4212) 37-20-00, cpsbiz@mail.ru.

Received: 30.05.2019. Accepted: 22.07.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ванию его дальнейшего распространения в страны региона.

В Российской Федерации принимаются исчерпывающие меры по поддержанию высокого уровня популяционного иммунитета: профилактические прививки против кори проводятся как детям, так и взрослому населению в плановом порядке, а также по эпидемическим показаниям. В декретированных возрастах (1 год и 6 лет) охват детей профилактическими прививками в течение уже многих лет поддерживается на уровне более 95% (регламентированный показатель, определенный Всемирной организацией здравоохранения).

Источник: <https://rospotrebnadzor.ru/>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-25-33>

Современные эпидемиолого-эпизоотологические особенности природных очагов туляремии на Алтае

Е. С. Куликалова^{*1}, А. В. Мазепа¹, А. В. Холин¹, А. К. Сынгеева¹, Е. С. Полковников², В. А. Шестаков², В. В. Шефер², Л. А. Фомина², А. И. Мищенко², С. В. Балахонов¹

¹ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Иркутск

²ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора, г. Горно-Алтайск

Резюме

Актуальность. Природные очаги туляремии широко распространены в Алтайском крае и Республике Алтай и характеризуются высокой функциональной устойчивостью. **Цель.** Изучить современные эпидемиологические и эпизоотологические особенности природных очагов туляремии на территории Алтайского региона. **Материалы и методы.** Рассмотрено современное состояние численности мелких млекопитающих на территории региона. Представлены результаты комплексного изучения 14 штаммов туляремийного микроба, выделенных в Республике Алтай с 1950 по 2015 гг. (получены из коллекции музея живых культур ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора) и 26 штаммов, выделенных в 2016–2018 гг. в Алтайском регионе. **Результаты и обсуждение.** Впервые возбудитель туляремии на данной территории был выделен в 40-х годах XX века. Описаны природные очаги предгорно-ручьевого, пойменно-болотного, лесного и высокогорного типов на территории Алтайского региона, очаги полигостальны. Основную эпидемиологически значимую роль как источник инфекции в этих очагах играет водяная полевка (*Arvicola amphibius*), в качестве переносчика – иксодовые клещи. В настоящее время на территории Алтая циркулирует *Francisella tularensis holarctica*, а с 2011 г. – дополнительно *F. tularensis mediasiatica*. **Выводы.** Функционирование природного очага туляремии на территории Алтайского региона в современный период характеризуется сопряженной циркуляцией возбудителя туляремии двух подвидов, спорадическими случаями заболеваний туляремией и инфицированием возбудителем объектов окружающей среды (кровососущие членистоногие, вода открытых водоемов, мелкие млекопитающие). Все это указывает на высокую активность природных очагов в отношении этой особо опасной природно-очаговой инфекции.

Ключевые слова: *Francisella tularensis holarctica*, *mediasiatica*, очаги туляремии, клещи, водяная полевка, Алтайский регион

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Куликалова Е. С., Мазепа А. В., Холин А. В. и др. Современные эпидемиолого-эпизоотологические особенности природных очагов туляремии на Алтае. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 25–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-25-33>.

Present-Day Epidemiological-Epizootological Peculiarities of Natural Tularemia Foci in Altai

E. S. Kulikalova^{**1}, A. V. Mazepa¹, A. K. Syngeeva¹, E. S. Polkovnikov², V. A. Shestakov², V. V. Shefer², L. A. Fomina², A. I. Mishenko², S. V. Balakhonov¹

¹Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Irkutsk

²Altai Antiplague Station of Rospotrebnadzor

Abstract

Relevance Natural tularemia foci are widespread in Altai Krai and Republic Altai and characterized by high functional stability. **Aim.** To study modern epidemiological and epizootological features of natural foci of tularemia in the Altai region Russia. **Materials and Methods** The current state of small mammal number in the region is examined. Results of complex studying of 14 *Francisella tularensis* strains isolated in Republic Altai from 1950 to 2015 (from the collection of Museum of live cultures in Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor) and 21 strains isolated in 2016–2018 in the Altai region are presented. For the first time the tularemia causative agent was isolated at this territory in 1940s. Water vole (*Arvicola amphibius*) is the most epidemiologically significant as the infection source in these foci. Ixodes ticks: *Dermacentor silvarum*, *D. reticulatus*, *D. marginatus*, *Haemaphysalis concinna*,

* Для переписки: Куликалова Елена Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 3952 220135, e.kulikalova@yandex.ru. ©Куликалова Е.С. и др.

** For correspondence: Kulikalova Elena S., Cand. Sci. (Med.), senior researcher of Irkutsk Antiplague Research Institute, Trilissera St. 78., Irkutsk, Russian Federation 664047, +7 3952 220135, e.kulikalova@yandex.ru. ©Kulikalova Elena S. et al.

Ixodes persulcatus are the main vectors. Now *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* circulates at Altai territory, and since 2011 additionally *F. tularensis mediasiatica*. **Conclusions** The functioning of the natural center of tularemia in the territory of the Altai region in the modern period is characterized by coupled circulation of the causative agent of tularemia of two subspecies, sporadic cases of tularemia diseases and infection by the causative agent of environmental objects (bloodsucking arthropods, open water, small mammals). All this indicates a high activity of natural foci with respect to this especially dangerous natural focal infection.

Key words: *Francisella tularensis*, *holarctica*, *mediasiatica*, foci of tularemia, ticks, water vole, Altai region

No conflict of interest to declare.

For citation: Kulikalova ES, Mazepa AV, Syngeeva AK et al. Present-Day Epidemiological-Epizootological Peculiarities of Natural Tularemia Foci in Altai. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 25–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-25-33>.

Введение

Туляремия – зоонозная природно-очаговая инфекция. Ее возбудитель способен вызывать единичные и вспышечные заболевания людей. Природные очаги туляремии распространены в большинстве регионов Российской Федерации. Степень эпизоотологической активности очагов определяется выделением возбудителя, детекцией его ДНК и антигена в объектах окружающей среды, а также регистрацией случаев заболеваемости. Природные очаги туляремии широко распространены в Алтайском регионе, характеризуются высокой функциональной устойчивостью. В связи с этим целесообразно проводить мониторинг их состояния.

Цель – определить современные эпидемиологические и эпизоотологические особенности природных очагов туляремии на территории Алтайского региона.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости туляремией на территории Республики Алтай и Алтайского края проведен на основании формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора за 1999–2018 гг., данных Государственных докладов о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Республики Алтай и Алтайского края за 1999–2018 гг. Изучено 14 штаммов туляремийного микроба, выделенных в Республике Алтай в период с 1950 г. по 2015 г. (получены из коллекции Музея живых культур Иркутского научно-исследовательского противочумного института) и 26 штаммов, выделенных в 2016–2018 гг. в Алтайском регионе РФ (табл. 1). Исследование видовых и подвидовых свойств штаммов проводилось общепринятыми методами, а также с использованием протеометрических и молекулярно-генетических методов.

При обработке материала использован описательно-оценочный и статистический метод исследования. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

История очагов туляремии на Алтае.

Природные очаги туляремии широко распространены на территории Республики Алтай и Алтайского края [1–11]. Впервые возбудитель туляремии выявлен на территории Онгудайского района в 1941 г. и в тот год зарегистрированы заболевания людей. От отловленных в окрестностях села зверьков выделены 3 штамма возбудителя туляремии: один – от водяной полевки и два – от длиннохвостых сусликов [12].

За время своего существования ландшафтная типизация природных очагов туляремии, обнаруженных в Алтайском регионе, претерпела ряд изменений. В. П. Боженко [13] впервые описал его как «горно-долинный тип», А. Д. Лебедев [14] предложил термин «предгорно-холмистый ручьевой», С. П. Карпов [15] – «водный», позднее эти названия были заменены Н. Г. Олсуфьевым [10] на «предгорно-ручьевой». А. А. Максимов [8] рассматривал этот очаг как «подтип долинно-ручьевой предгорных и горных районов болотно-озерно-речного типа», но позже высказался за его самостоятельность [9]. Основным носителем возбудителя туляремии с характерной летней эпизоотической активностью здесь является водяная полевка, а в отдельных случаях ондатра (*Ondatra zibethicus*), переносчиками – определенные виды иксодовых клещей. Связь околородных биотопов с многочисленными ручьями и мелкими реками обуславливает основной путь заражения людей – водный, а также трансмиссивный [4,5,8,10,16–22]. Эпизоотии могут регистрироваться в течение всех сезонов, но чаще отмечаются летом [1,7,21,22].

Таким образом, исходя из сложившихся представлений, на территории Алтайского региона выделяют предгорно-ручьевой, пойменно-болотный типы туляремийных очагов [4,5,8,10,16,18,19]. Помимо этого И. И. Ешелкин и Е. П. Михайлов [17] описывают возможность существования на территории горного Алтая туляремийных очагов лесного и высокогорного типов (табл. 2).

Для очагов туляремии предгорно-ручьевого и пойменно-болотного типов характерно большое видовое разнообразие мелких млекопитающих,

Таблица 1. Штаммы *F. tularensis*, взятые в исследование
Table 1. *F. tularensis* strains tested

Объект выделения Object	Вид объекта Object Type	Место выделения Place of selection	Год выделения Years of selection	Номер штамма Strain number	Число штаммов No of strains
Мелкие млекопитающие Small mammals	Полёвка водяная Water vole <i>Arvicola amphibius</i>	Республика Алтай, Майминский район Maimin District, Republic Altai	1958	И-94 I-94	1
	Мышь полевая Field mouse <i>Apodemus agrarius</i>		1958	И-95 I-95	1
	Суслик длиннохвостый Long-tailed gopher <i>Spermophilus undulatus</i>	Республика Алтай, Кош-Агачский р-он Kosh-Agach District, Republic Altai	1960	И-126 I-126	1
	Полёвка узкочерепная <i>Microtus gregalis</i>		1960	И-127 I-127	1
	Кутора <i>neotmys fodiens</i>		1960	И-129 I-129	1
	Бурозубка <i>sorex sp.</i>	Республика Алтай, Майминский р-он Maimin District, Republic Altai	1971	И-283 I-283	1
Клещи Ticks	<i>Haemaphysalis concinna</i>	Республика Алтай, Майминский р-н Maimin District, Republic Altai	1959	И-111 I-111	1
			2015	И-396, И-397 I-396, I-397	2
			2017	105	1
		Республика Алтай, Чойский р-он Choi District Republic Altai	2015	И-398, И-400, И-401 I-398, I-400, I-401	3
			2016	И-438, 92, 144 I-438, 92, 144	3
			2018	132	1
			Алтайский край, Алтайский р-он Altai District, Altai Krai	2016	И-440, 183, 184 I-440, 183, 184
	2018	102		1	
	<i>Dermacentor silvarum</i>	Республика Алтай, Майминский р-н Maimin District, Republic Altai	1960	И-125 I-125	1
			2016	174	1
			2017	72	1
		Республика Алтай, Чойский р-он Choi District Republic Altai	2015	И-399 I-399	1
			2017	193, 202	2
			2018	58	1
Алтайский край, Алтайский р-он Altai District, Altai Krai	2016	И-443, 216 I-443, 216	2		
<i>D. reticulates</i>	Алтайский край, Красногорский р-он Krasnogorsky District, Altai Krai	2016	И-441 I-441	1	
Вода Water	р. Бирюкса Biryuksa river	Алтайский край, Алтайский р-он Altai District, Altai Krai	2016	И-437, 119 I-437, 119	2
	р. Карагуж Karagush river	Алтайский край, Красногорский р-он Krasnogorsky District, Altai Krai	2016	И-439, И-442, 215В, 216В, 218В, 219В I-439, I-442, 215V, 216V, 218V, 219V	6
	р. Кон-Агач Kon-Agach river	Республика Алтай, Чойский р-он Choi District Republic Altai	2016	246	1

Таблица 2. Типы природных очагов туляремии на территории Алтайского региона РФ
Table 2. Types of natural tularemia foci at the territory of Altai region

Тип очага Focus type	Ландшафтно-эпидемиологические районы Landscape epidemiological areas	Основной носитель The main carrier	Переносчик Vector	Пути заражения людей Ways of human infection
Предгорно-ручьево Foothill-brook	Северный и Южный степные, Западный предгорный Northern and Southern steppe, Western foothill	Водяная полевка Water vole (<i>Arvicola terrestris</i>)	Клещи Ticks (Ixodes)	Водный трансмиссивный Aquatic Transmissive
Пойменно-болотный Inundated-marsh	Приобский, Заобско-холмистый Priob, Zaob-hilly	Водяная полевка ондатра Water vole Muskrat	-//-	Трансмиссивный Промысловый Водный Transmissive Commercial Aquatic
Лесной Woodland	Восточный предгорный Eastern foothill	Лесная мышь Сибирская красная полевка Common field mouse (<i>apodemus sylvaticus</i>) Siberian red vole	-/-	Водный Трансмиссивный Промысловый Aquatic Transmissive Commercial
Высокогорный High-mountainous	Горный Mountainous	Длиннохвостый суслик Узкочерепная полевка Кутора Монгольская пищуха Long-tailed siberian suslik (<i>citellus undulates</i>) Narrow-skulled vole (<i>Microtus gregalis</i>) Eurasian water shrew Mongolian pika (<i>Ochotona pallasii</i>)	-//-	Водный Aquatic

обилие видов и высокая численность иксодовых клещей, а также двукрылых кровососущих насекомых. Считается, что из грызунов, имеющих эпидемиологическое значение в этих очагах, основная роль принадлежит водяной полевке (*Arvicola amphibius*) [5,9,10,18] причем эпизоотии и эпидемиологические осложнения могут возникать даже при очень низкой численности зверьков [18,23,24]. В эпизоотический процесс могут вовлекаться полёвка-экономка (*Microtus oeconomus*), обыкновенная полёвка (*Microtus arvalis*), узкочерепная полевка (*Microtus gregalis*), полевая мышь (*Apodemus agrarius*), восточно-азиатская лесная мышь (*Apodemus peninsulae*), а также некоторые другие виды мелких млекопитающих. В пойменно-болотных очагах важное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение имеет ондатра, являясь одним из основных резервуаров инфекции в природе [1].

Из членистоногих важную роль играют иксодовые клещи *Dermacentor silvarum*, *D. reticulatus*, *D. marginatus*, *Haemaphysalis concinna*, *Ixodes persulcatus*, в редких случаях *I. apronophorus*. Характерной чертой предгорно-ручьевых и пойменно-болотных очагов туляремии является довольно частая, иногда высокая инфицированность возбудителем туляремии воды, ила ручьёв и речек [9,10,17,18].

Согласно ландшафтно-эпидемиологическому районированию, приведенному Е. Н. Реховым [11], территория Алтайского региона делится на семь районов:

1. Северный степной ландшафтно-эпидемиологический район расположен в северо-западной части края в зоне Колундинской степи. Пригодными для обитания водяной полевки является лишь часть берегов рек, ручьев и пресных озер. Основная же масса водоемов и заболоченных участков является горько-солеными и непригодны для жизнедеятельности зверьков этого вида.
2. Южный степной ландшафтно-эпидемиологический район расположен в юго-западной части края и представлен Алейской степью. Большая часть водоемов здесь также горько-соленая. Распространение водяной полевки главным образом связано с р. Алей и берегами пресных водоемов.
3. Приобский ландшафтно-эпидемиологический район включает припойменные районы вдоль р. Оби. Основными местообитаниями водяной полевки являются берега стариц, озера и заливные луга.
4. Заобско-холмистый ландшафтно-эпидемиологический район расположен в северо-восточной

части Алтайского края, представлен лесостепью, переходящей на востоке в предгорья Салаира. Водяная полевка обитает по берегам озер, рек, ручьев, на болотах, в заболоченных колках.

5. Западный предгорный ландшафтно-эпидемиологический район находится в юго-западной части степного Алтая на границе Республики Алтай (до 1992 г. Горно-Алтайская область). Природные очаги туляремии, приуроченные к долинам ручьев и речек, очень стойкие в своем эпизоотологическом и эпидемиологическом проявлении.
6. Восточный предгорный ландшафтно-эпидемиологический район расположен в юго-восточной части края, на границе с Республикой Алтай, Представлен лесостепью, переходящей в подтаежную зону. Водяная полевка обитает в основном по берегам ручьев и речек.
7. Горный ландшафтно-эпидемиологический район включает всю Республику Алтай, за исключением Майминского района (в старом административном делении), входящего в восточный предгорный район. Водяная полевка заселяет в основном берега ручьев и речек в зоне горных лесов.

Наиболее значимы в эпидемиологическом отношении – Приобский, Заобско-Холмистый, Западный предгорный и Восточный предгорный районы, на их долю приходилось 94,7% случаев туляремии [11].

Современные особенности функционирования природного очага. С 1953 г. мониторинг природных очагов туляремии осуществляет Алтайская противочумная станция. Анализ многолетних наблюдений (по 2017 г. включительно) показывает, что очаги туляремии активны, но степень их активности варьирует. Наличие природных очагов туляремии с выделением культур туляремийного микроба подтверждено в Майминском (286), Чемальском (2), Чойском (60), Турочакском (1), Онгудайском (1), Усть-Коксинском (1), Кош-Агачском (6) районах Республики Алтай, а также в Солтонском (54), Бийском (1), Красногорском (67), Советском (47), Алтайском (30), Смоленском (25), Быстроистокском (4) районах Алтайского края. Не исключено существование природных очагов туляремии на территории Шебалинского, Улаганского и Усть-Канского районах Республики Алтай, для подтверждения энзоотичности территорий этих районов, необходимо дальнейшее проведение исследовательских работ.

На территории Республики Алтай вспышка туляремии впервые описана в 1951 г., когда в Кош-Агачском районе заболели 15 геологов из отряда геолого-разведочной партии и один местный житель, при этом все заболевшие отмечали, что употребляли воду из ручья для питья или бытовых нужд [6]. Туляремия регистрировалась в 2010 г. по одному случаю в г. Горно-Алтайске и Чемальском районе [25]. В 2011 г. на сопредельной с Алтайским

предгорно-ручьевым очагом территории Восточно-Казахстанской области регистрировались заболевания людей туляремией [26]. Последний случай туляремии был зарегистрирован в 2015 г. у невакцинированной против инфекции жительницы с. Большой Лог Крутихинского района Алтайского края.

На территории Алтайского региона 2 раза в год (весенний и осенний периоды) проводится учет численности мелких млекопитающих и членистоногих, сбор полевого материала для исследования на ряд природно-очаговых инфекций, том числе и на туляремию.

За осенне-весенний период 2016–2017 гг. проведено эпизоотологическое обследование природных очагов туляремии на территории Майминского, Чойского, Чемальского, Онгудайского, Шебалинского, Усть-Канского, Улаганского, Кош-Агачского районов Республики Алтай, Красногорского и Алтайского районов Алтайского края. На протяжении нескольких последних лет в предгорьях Алтая наблюдается снижение численности мелких млекопитающих (м/м). Наиболее выражена такая картина на территории Майминского и Чойского районов республики, где численность зверьков весной 2017 г. достигла депрессивного уровня. В Майминском районе в луго-полевом биотопе показатель средней численности в 2016 г. составил – 1,1%, в весенний период 2017 г. м/м не отловлено. В Красногорском районе (Алтайский край) отловлен один зверек, средний процент попадания – 0,5 (в 2016 г. – 0,33%). Средний процент попадания по всем районам зоны предгорий составил – 0,1% (2015 г. – 3,0%, 2016 г. – 0,8%). Среднемноголетнее значение численности м/м в весенний период составляет – 7,5%. Во влажных биотопах средний процент попадания по всем районам равнялся – 0,5, среднемноголетний показатель – 5,3%, наблюдается дальнейший спад численности. Преобладающих видов в отловах весны 2017 г. не было, все м/м отловлены в единичных экземплярах. В околводных биотопах процент попадания зверьков составил 4,2 особи на 100 л/с (2016 г. – 7,7 ос. на 100 л/с). Отловлен 21 зверек (2016 г. – 27 экз.) трех видов, из них доминирующими выступали – полевка-экономка – 61,9% (2016 г. – 40,7%) и водяная полевка – 33,3% (2016 г. – 51,9%).

Несмотря на крайне низкие показатели численности м/м весной 2017 г., за летне-осенний период количество зверьков значительно увеличилось по всем группам биотопов (также и по сравнению с аналогичным периодом 2016 г.). Такое резкое увеличение численности м/м осенью 2017 г. обеспечено за счет представителей рода *Clethrionomys*: на долю лесных полевок приходилось 11,0% от общего числа учтенных зверьков (в предыдущие периоды присутствовали в учетах в единичных экземплярах или не отлавливались вовсе), на долю мышей – 60,3% (превысив 50,0%

Original Articles

индекс доминирования полевой мыши впервые за последние 10 лет).

За осенне–весенний период 2016–2017 гг. на территории Алтайского края были обследованы территории Хабарского, Усть-Пристаньского, Алтайского, Топчихинского, Каменского, Усть-Калманского районов и окрестности г. Барнаула, отловлено 357 экз. м/м, средний процент попадания – 12,6% (2016 г. – 9,6%, среднемноголетнее значение – 12,6%). В пойменно-болотных стациях р. Оби показатель попадания м/м составил 16,1% (2016 г. – 16,8%, среднемноголетнее значение – 19,7%). В отловах доминировала красная полевка – 37,5%. В луго-полевых стациях средняя численность м/м достигала 21,2% (2016 г. – 1,8%, среднемноголетнее значение – 11,5%). В отловах доминировала красная полевка – 88,2%. В горных стациях восточной части края весенняя численность зверьков варьировала от 28,0% (в марте) до нуля (в апреле), в среднем – 5,1%, что меньше среднемноголетних показателей (6,1%). Численность водяной полевки в крае продолжает оставаться на низком уровне.

Помимо природных биотопов в 2017 г. на территории Республики Алтай обследовано 217 социально-значимых объектов (медучреждения, дошкольные и общеобразовательные учреждения, учреждения культуры, магазины и др.) общей площадью 77770 м² (2016 г. – 141 объект, площадь обследования – 43580 м²), а также частный сектор. Накоплено 1588 л/с (2016 г. – 1384 л/с), отловлено 48 грызунов (2016 г. – 44 экз.), найдено два трупа домовых мышей (один из них мумифицированный) и один труп буроzubки. Выявлено 28 объектов заселенных грызунами. По сравнению с аналогичным периодом прошлого года наблюдается небольшое снижение численности мелких млекопитающих – 3,0% попаданий (2016 г. – 3,4%); общая заселенность объектов грызунами составила 12,9% (2016 г. – 8,7%), относительная численность грызунов на 1000 м² – 0,6% (2016 г. – 1,0%), что соответствует умеренной численности.

Лабораторией ФКУЗ «АПЧС» за 2016 г. было исследовано: млекопитающих – 1128 экз. (316 проб); клещей – 7293 экз. (274 проб); проб воды открытых водоемов – 100; проб ила – 198. Изолировано 17 культур туляремийного микроба, из них: 8 от клещей (прямой бактериологический посев – 5; биологический метод – 5); 9 – от проб воды (биологический метод). В 2017 г. исследовано: млекопитающих – 537 экз. (169 проб); клещей – 412 экз. (25 проб); проб воды открытых водоемов – 120; проб ила – 230. От клещей изолировано 4 культуры туляремийного микроба (прямой бактериологический посев – 3; биологический метод – 1).

В 2018 г. активность природных очагов туляремии была незначительной, чему в определенной степени способствовала низкая (за последние 5 лет) численность основных носителей в наиболее

эпидемически значимых предгорно-ручьевых очагах. От иксодовых клещей в этот год изолировано 3 культуры возбудителя (Красногорский, Алтайский, Чойский районы). В 59,8% проб от м/м, отловленных на территории 7 административных районов Алтайского края, выявлены антитела к возбудителю. Наличие туляремийного антигена подтверждено в 3,7% исследованных проб из объектов окружающей среды 9 районов. В Республике Алтай эпизоотическая ситуация была более спокойной. Исследование мелких млекопитающих, клещей, ила из открытых водоёмов из 12 районов региона не дало положительных результатов. В воде ручья предгорно-ручьевого очага в Майминском районе выявлена ДНК возбудителя (1,37%).

Проведенные в летне–осенний период учеты м/м показали, что их численность по отношению к весеннему периоду значительно увеличилась по всем группам биотопов. Доминирующими видами в отловах были полевка-экономка, узкочерепная и обыкновенная полевки. В Республике Алтай в 2018 г., в сравнении с аналогичным периодом 2017 г., рост численности зафиксирован только в околородных биотопах. В остальных стациях наблюдается некоторый спад средней численности м/м. Учёт водяной полевки проведен на семи участках. В околородных стациях водяная полевка в текущем сезоне, как и за аналогичный период прошлого года, не отловлена.

Особенности циркулирующего возбудителя туляремии. До 2011 г. на территории Алтайского региона отмечалось выделение из объектов окружающей среды штаммов возбудителя туляремии голарктического подвида. Однако с 2011 г. из материала от иксодовых клещей, отловленных в Алтайском крае выделено уже более 30 штаммов среднеазиатского подвида [27–30].

Ревизия таксономической принадлежности выделенных с 1958 г. по 2015 г. на территории Республики Алтай 14 коллекционных штаммов возбудителя туляремии стандартными лабораторными методами, а также на основе протеометрического и молекулярно-генетического методов идентификации показала, что все изоляты принадлежат к виду *Francisella tularensis*. В результате масс-спектрометрии исследуемые штаммы *F. tularensis* достоверно идентифицированы до вида с величиной показателя *Score Value* 2,21–2,63 (совпадение с биохимическим и молекулярно-генетическим методом – 100%). В ПЦР выявлена генетическая однородность в отношении всех штаммов по видоспецифичным для *F. tularensis* фрагментам *igl-1BC* гена (268 п.н.) тест-системы «Ген *Francisella tularensis* – РФФ» и гену *tul4* (250 п.н.), кодирующему один из основных Т-клеточных мембранных белков возбудителя туляремии (табл. 3). Все изученные изоляты высоковирулентны, летальная доза для белых мышей составляет одну микробную клетку.

При этом штаммы *F. tularensis*, выделенные на российской территории Алтая до 2011 г.,

Таблица 3. Свойства штаммов *F. tularensis*
Table 3. Characteristics of *F. tularensis* strains

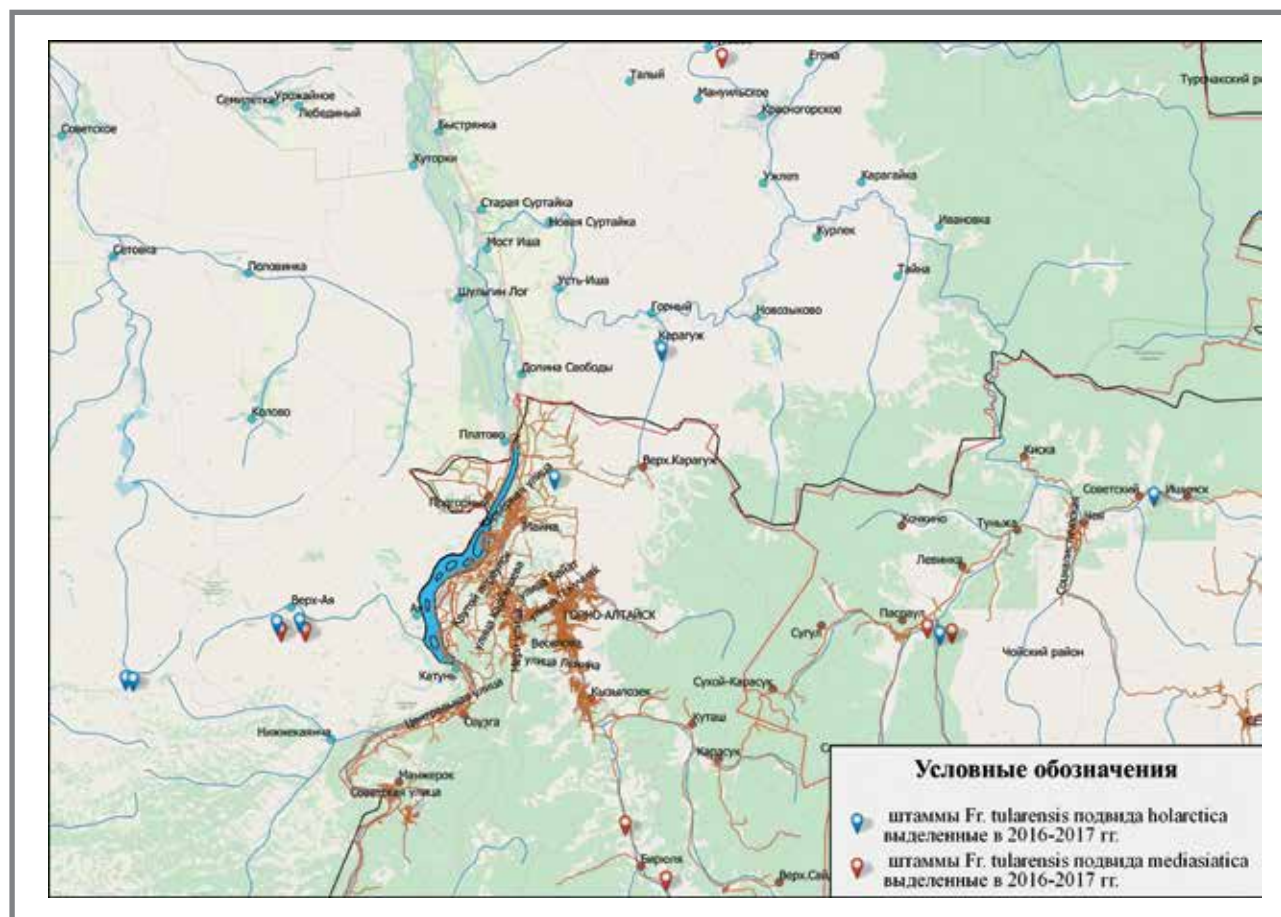
Объект выделения штаммов The object of the strain isolation	Число штаммов Number of strains	Количество штаммов, имеющих признак Number of strains possessing the property								
		Глицерин Glycerin	Цитруллин Citrulline	Вирулентность для мышей Mice virulence	Чувствительность к эритромицину Erythromycin-sensitive	Score value (SV)	Гены Genes			
							23 кДа 23 kDa	pdpA	pdpD	tul4
Мелкие млекопитающие Small mammals	6	0	0	1 м.к. – 6 штаммов strains	3	6	6	6	0	6
Клещи Ticks	25	20	20	1 м.к. – 24 штамма; 10 м.к. – 1 штамм	23	25	25	25	20	25
Вода Water	9	0	0	1 м.к. – 9 штаммов	8	9	9	9	0	9

не обладают цитруллинуреидазной активностью и не расщепляют глицерин, и относятся к голарктическому подвиду. У этих штаммов обнаружен только один фрагмент острова патогенности *FPI*

(*Francisella pathogen island*) *pdpA*. Из них 56,3% эритромицин чувствительны, отнесены к I биовару *Ery^S*, остальные культуры подвида *holarctica* – ко II биовару *Ery^R*. Шесть штаммов *F. tularensis*,

Рисунок 1. Места обнаружения возбудителя туляремии подвидов *holarctica* и *mediasiatica* в биотопах Алтайского края и Республики Алтай (2016–2017 гг.)

Figure 1. Locations of the causative agent of tularemia of the subspecies *holarctica* and *mediasiatica* in the biotopes of the Altai Territory and the Republic of Altai (2016–2017)



Original Articles

выделенные в 2015 г., обладают цитруллинуре-идазной активностью и расщепляют глицерин. Кроме того, выявлены обе геномные области *pdpA* и *pdpD* острова патогенности (FPI), характерные для микроорганизмов среднеазиатского подвида.

В 2016–2018 гг. из 26 штаммов *Francisella tularensis*, выделенных из воды в Алтайском и Красногорском районах Алтайского края; из клещей в Чойском, Майминском районах Республики Алтай и Алтайском, Красногорском районе Алтайского края по комплексу молекулярно-генетических и биохимических свойств 6 отнесены к подвиду *holarctica*, а 20 – к подвиду *mediasiatica* (рис. 1, см. табл. 3).

Заключение

Таким образом, описаны природные очаги предгорно-ручьевого, пойменно-болотного, лес-

ного и высокогорного типов на территории Алтайского региона, очаги полигостальны. Функционирование природного очага туляремии на территории Алтайского региона в современный период характеризуется сопряженной циркуляцией возбудителя туляремии двух подвидов, спорадическими случаями заболеваний туляремией и инфицированием возбудителем объектов окружающей среды (кровососущие членистоногие, вода открытых водоемов, мелкие млекопитающие). Все это указывает на высокую активность природных очагов в отношении этой особо опасной природно-очаговой инфекции и на необходимость тщательного эпидемиологического и эпизоотологического мониторинга природного очага в системе эпидемиологического надзора за туляремией.

Литература

1. Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных болезней в Сибири. Под ред. Член-корр. РАМН, проф. Г.Г. Онищенко. М.: ВУНМЦ МЗ РФ; 1999. 213 с.
2. Денисов А.В., Мищенко А.И., Ешелкин И.И. Туляремия в Республике Алтай. Биоразнообразие, проблемы экологии горного Алтая и сопредельных регионов: настоящее, прошлое будущее. Матер. междунар. конфер. Горно-Алтайск; 2008. Ч. 1. С. 70–72.
3. Кирьянов Г.И. Эпизоотология туляремии в Алтайском крае // Известия Иркутского науч.-исслед. противочумного института Сибири и Дальнего Востока. 1960. Т. 23. С. 19–23.
4. Кирьянов Г.И. Классификация очагов и ландшафтно-эпидемиологическое районирование туляремии на Алтае. Проблемы зоологических исследований в Сибири. Материалы 2-го совещ. зоологов. Горно-Алтайск; 1962. С. 116–117.
5. Кирьянов Г.И. Классификация туляремийных очагов Алтая и их ландшафтно-эпидемиологическое районирование // Известия Иркутского науч.-исслед. противочумного института Сибири и Дальнего Востока. 1963. Т. 25. С. 58–71.
6. Кирьянов Г.И. Туляремийные очаги высокогорий Алтая. Доклады Иркутского противочумного института. 1963. Вып. 5. С. 5–8.
7. Максимов А.А. Фауна млекопитающих в природных очагах туляремии в Западной Сибири и роль водяной крысы как основного эпидемически опасного вида грызуна в этих очагах. Водная крыса и борьба с ней в Западной Сибири. Новосибирск; 1959.
8. Максимов А.А. Природные очаги туляремии в СССР. Изд. АН СССР. М.-Л.; 1960.
9. Максимов А.А. Ландшафтная типизация очагов – научно-методическая основа для эпидемиологического районирования территории по туляремии. В кн.: Биологическое районирование Новосибирской области. Новосибирск; 1969. С. 9–32.
10. Олсуфьев Н.Г., Кучерук В.В., Петров В.Г. К изучению природного туляремийного очага предгорно-ручьевого типа // Зоологический журнал. 1959. Т. 38, № 3. С. 334–346.
11. Рехов Е.Н. Ландшафтно-эпидемиологическое районирование Алтайского края по туляремии. Туляремия и сопутствующие инфекции: Матер. науч.-практ. конф. Омск; 1965. С. 247–251.
12. Селезнева А.А. Суслик (*Citellus eversmanni*) как резервуар инфекции при туляремии // Труды Томского института эпидемиологии и микробиологии. 1941. Т. 4. С. 49–50.
13. Боженко В.П. Новые природные очаги туляремии Казахстана // Известия АН Казахской ССР, серия паразитологическая. 1950. Вып. 8. С. 255–259.
14. Лебедев А.Д. Ручьевого предгорно-холмистый тип природного очага туляремии (аннотация) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1953. № 10. С. 86.
15. Карпов С.П. Водный тип очага туляремии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1955. № 4. С. 31–33.
16. Балабкин А.К., Шамова А.М., Лазарева Л.А. К изучению очага туляремии в высокогорной зоне Горного Алтая // Доклады Иркутского противочумного института. 1963. Вып. 5. С. 9–12.
17. Ешелкин И.И., Михайлов Е.П. Некоторые вопросы эпизоотологии туляремии на Алтае. Биоразнообразие, проблемы экологии горного Алтая и сопредельных регионов: настоящее, прошлое будущее. Матер. 4-ой междунар. конфер. Горно-Алтайск; 2016. С. 83–86.
18. Зыкина Н.А. Эпидемиология и профилактика туляремии в Алтайском крае: автореф. дис... канд. мед. наук. Иркутск; 1972. 25 с.
19. Кучерук В.В., Кулик И.Л., Никитина Н.А. и др. Зоологические факторы существования некоторых природных очагов туляремии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1965. № 6. С. 80–85.
20. Максимов А.А. О пойменном или трансмиссивном типе туляремийного очага // Медицинская паразитология. 1946. Т. 15, № 6. С. 63–68.
21. Олсуфьев Н.Г., Дунаева Т.Н. Природная очаговость. Эпидемиология и практика туляремии. М.; 1970.
22. Олсуфьев Н.Г., Доброхотов Б.П. Туляремия. В кн.: География природно-очаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики. М.; 1969. С. 5–56.
23. Кузина А.И., Мухтарова Л.С. Природные очаги туляремии в Кемеровской области // Труды Томского института вакцин и сывороток. 1960. Т. 12. С. 43–47.
24. Равдоникас О.В., Мухарова Л.С., Янина В.П. Заболеваемость туляремией в Кемеровской области в связи с особенностями ландшафтно-эпидемиологических районов. Туляремия и сопутствующие инфекции: Матер. науч.-практ. конф. Омск; 1965. С. 292–294.
25. Балахонов С.В., Куликалова Е.С., Мазепа А.В. и др. Ретроспективный анализ биологических свойств коллекционных штаммов *Francisella tularensis*, выделенных на юге Сибири (1950–2015 гг.) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 4. С. 3–9.
26. Куница Т.Н., Избанова У.А., Мека-Меченко В.Г. и др. Эпизоотическая активность природных очагов туляремии Казахстана на приграничной с Россией территории // Дальневосточный журнал инф. патологии. 2014. № 25. С. 63–65.
27. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н. и др. Эпидемиологический и эпизоотологический анализ ситуации по туляремии в Российской Федерации в 2016 г., прогноз на 2017 г. // Пробл. особо опасных инф. 2017. № 1. С. 21–26.
28. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н. и др. Актуальные вопросы и прогноз эпидемической ситуации на территории Российской Федерации в 2018 г. // Пробл. особо опасных инф. 2018. № 1. С. 22–29.
29. Кудрявцева Т.Ю., Транквилевский Д.В., Мокриевич А.Н. и др. Эпизоотическая и эпидемическая ситуации по туляремии в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2016. № 1. С. 28–32.
30. Мокриевич А.Н., Тимофеев В.С., Кудрявцева Т.Ю. и др. Выделение среднеазиатского подвида туляремийного микроба на территории Алтайского края // Проблемы особо опасных инфекций. 2013. № 1. С. 66–69.

References

1. Actual problems of epidemiology of infectious diseases in Siberia. Edit. by Corresponding Member of RAMS, prof GG Onishchenko. Moscow: VUNMITS MH RF; 1999. 213 p. (In Russ.)
2. Denisov AV, Mishchenko AI, Eshelkin II. Tularemia in Republic Altai. Biodiversity, problems of ecology of mountain Altai and adjacent regions: the present, last, future. Materials of the International Conference, Gorno-Altai. 2008;1:70–72. (In Russ.)
3. Kiryanov GI. Epizootology of tularemia in Altay Krai. Proceedings of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and the Far East. 1960;23:19–23. (In Russ.)

4. Kiryanov GI. Classification of the tularemia foci and landscape epidemiological division into districts in Altai. *Problems of zoological researches in Siberia. Materials of the Second Meeting of Zoologists. Gorno-Altaysk*; 1962. P. 116–117. (In Russ.)
5. Kiryanov GI. Classification of tularemia foci of Altai and its landscape-epidemiological division into districts. *Proceedings of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and the Far East*. 1963;25:58–71. (In Russ.)
6. Kiryanov GI. The tularemia foci of Altai high mountains. *Reports of Irkutsk Antiplague Research Institute*. 1963;5:5–8. (In Russ.)
7. Maximov AA. Fauna of mammals in the natural tularemia foci in Western Siberia and the role of a water rat as the basic epidemically dangerous rodent species in these foci. A water rat and its control in Western Siberia. *Novosibirsk*; 1959. 237 p. (In Russ.)
8. Maximov AA. Natural foci of tularemia in the USSR. *Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR. Moscow-Leningrad*; 1960. 292 p. (In Russ.)
9. Maximov AA. Landscape typification of the foci – scientific-methodical basis for epidemiological division into districts of the territory to tularemia. In the book: *Biological division into districts of the Novosibirsk region*. *Novosibirsk*; 1969. P. 9–32. (In Russ.)
10. Olsufev NG, Kucheruk VV, Petrov VG. To studying of natural tularemia focus of foothills-small stream type. *Zoologicheskii zhurnal*. 1959;38(3):334–346. (In Russ.)
11. Rekhov EN. Landscape-epidemiological division into districts of Altai Krai to tularemia. *Tularemia and concomitant infections: Materials of scientific practical conference. Omsk*; 1965. P. 247–251. (In Russ.)
12. Selezneva AA. Spermophile (*Citellus eversmanni*) as the infection reservoir for tularemia. *Trudy of Tomsk institute of epidemiology and microbiology*. 1941;4:49–50. (In Russ.)
13. Bozhenko VP. New natural tularemia foci in Kazakhstan. *Proceedings of Academy of Sciences of the Kazakh SSR, parasitological series*. 1950;8:255–259. (In Russ.)
14. Lebedev AD. Small stream foothills-hilly type of a natural tularemia focus (annotation). *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*. 1953;10:86. (In Russ.)
15. Carпов SP. Water type of the tularemia focus. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*. 1955;4:31–33. (In Russ.)
16. Balabkin AK, Shamova AM, Lazareva LA. To studying of the tularemia focus in high-mountainous zone of Gornyy Altai. *Reports of Irkutsk Antiplague Institute*. 1963;5:9–12. (In Russ.)
17. Eshelkin II, Mikhailov EP. Some questions of tularemia epizootology in Altai. *Biodiversity, problems of ecology of mountain Altai and adjacent regions: the present, last, future. Materials of the 4th International Conference, Gorno-Altaysk*; 2016. P. 83–86. (In Russ.)
18. Zykina NA. Epidemiology and prophylaxis of tularemia in Altai territory: abstract of a thesis... *Candidate of Medical Sciences. Irkutsk*; 1972. 25 p. (In Russ.)
19. Kucheruk VV, Kulik IL, Nikitina NA, et al. Zoological factors of the existence of some natural tularemia foci. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*. 1965;6:80–85. (In Russ.)
20. Maximov AA. About floodplain or transmissive type of a tularemia focus. *Med parasitologiya*. 1946;15(6):63–68. (In Russ.)
21. Olsufev NG, Dunaeva TN. Natural focality. *Epidemiologiya i praktika tularemii*. *Moscow*; 1970. 270 p. (In Russ.)
22. Olsufev NG, Dobrokhotov BP. Tularemia. In the book: *Geography of natural focal human illnesses in the connection with problems of their prevention*. *Moscow*; 1969. P. 5–56. (In Russ.)
23. Kuzina AI, Mukhtarova LS. Natural foci of tularemia in the Kemerovo region. *Trudy of Tomsk Institute of Vaccines and Sera*. 1960;12:43–47. (In Russ.)
24. Ravdonikas OV, Mukharova LS, Yanina VP. Tularemia morbidity in the Kemerovo region in connection with features of landscape-epidemiological areas. *Tularemia and concomitant infections: Materials of scientific practical conference. Omsk*; 1965. P. 292–294. (In Russ.)
25. Balakhonov SV, Kulikalova ES, Mazepa AV, et al. Retrospective analysis of biological properties of the collection *Francisella tularensis* strains isolated in the south of Siberia (1950–2015). *Zhurnal Mikrobiologii*. 2017;4:3–9. (In Russ.)
26. Kunitsa TN, Izbanova UA, Meka-Mechenko VG, et al. Epizootic activity of the natural tularemia foci in Kazakhstan frontier territory with Russia. *Dalnevostochnyi Zhurnal Infekt Patologii*. 2014;25:63–65. (In Russ.)
27. Kudryavtseva Tyu, Popov VP, Mokrievich AN, et al. Epidemiological and epizootological analysis of tularemia situation in the Russian Federation in 2016, the forecast for 2017. *Probl osobo opasnykh infektsii*. 2017;1:21–26. (In Russ.)
28. Kudryavtseva Tyu, Popov VP, Mokrievich AN, et al. Tularemia: actual problems and the forecast of the epidemic situation at the Russian Federation territory in 2018. *Probl osobo opasnykh infektsii*. 2018;1:22–29. (In Russ.)
29. Kudryavtseva Tyu, Trankvilevsky DV, Mokrievich AN, et al. Epizootic and epidemic situations for tularemia in the Russian Federation in 2015 and the forecast to 2016. *Probl osobo opasnykh infektsii*. 2016;1:28–32. (In Russ.)
30. Mokrievich AN, Timofeev VS, Kudryavtseva Tyu, et al. Isolation of the tularemia agent of Central Asian subspecies in the Altai Krai. *Probl osobo opasnykh infektsii*. 2013;1:66–69. (In Russ.)

Об авторах

- **Елена Станиславовна Куликалова** – к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 3952 220135, e.kulikalova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-5125>.
- **Андрей Владимирович Мазепа** – к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 3952 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0843-4757>.
- **Алексей Викторович Холин** – к.б.н., старший научный сотрудник зоолого-паразитологического отдела Иркутского научно-исследовательского противочумного института, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 3952 220135, alex.holin@mail.ru.
- **Евгений Сергеевич Полковников** – зоолог Алтайской противочумной станции, 649002, Республика Алтай, Горно-Алтайск, Заводская улица, 2. +7 9139922007, chumagorny@mail.ru.

Поступила: 20.03.2019. **Принята к печати:** 15.07.2019.

About the Authors

- **Elena S. Kulikalova** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of Irkutsk Antiplague Research Institute, Trilissera St. 78, Irkutsk, 664047 Russian Federation. +7 3952 220135, e.kulikalova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-5125>.
- **Vladimir A. Mazepa** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of Irkutsk Antiplague Research Institute, Trilissera St. 78, Irkutsk, 664047 Russian Federation. +7 3952 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-5125>.
- **Aleksey V. Holin** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of zoological and parasitological department of Irkutsk Antiplague Research Institute, Trilissera St. 78, Irkutsk, 664047 Russian Federation. +7 3952 220135, alex.holin@mail.ru.
- **Evgeniy S. Polkovnikov** – zoologist of Altai Antiplague Station, Zavodskaya street, 2, Gorno-Altaysk, Altai Republic 649002 Russian Federation. +79139922007, chumagorny@mail.ru.

Received: 20.03.2019. **Accepted:** 15.07.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Характеристика эпидемиологической ситуации по кори в период элиминации в Республике Молдова

А. А. Мельник, В. Е. Букова, Л. П. Цуркан*, Н. И. Фуртунэ

Национальное агентство общественного здоровья, Кишинев, Республика Молдова

Резюме

Актуальность. Корь продолжает оставаться одной из приоритетных задач здравоохранения во всем мире, учитывая высокую контагиозность, все еще широкое распространение, тяжесть заболевания и осложнений. Способствует распространению инфекции высокая степень миграции населения, т.е. глобальная циркуляция вируса кори, изменение клиники и позднее диагностирование, недостаточный охват иммунизацией. **Цель статьи** – анализ заболеваемости корью в Республике Молдова в 2000–2018 гг. и особенности эпидемического процесса. **Материалы и методы.** Использовались статистические данные о заболеваемости корью и охвате иммунизацией в 2000–2018 гг. Подробному разбору подвергнуты 340 случаев кори, зарегистрированные в стране в 2018 г. **Результаты и обсуждение.** Отмечается уменьшение охвата вакцинацией против кори до 87,1% в 2017 г. В том же году охват первой ревакцинацией в 6–7 лет – 92,4% и второй в 14–15 лет – 94,9%, что недостаточно для поддержания эпидемиологического благополучия. Наблюдаются территориальные различия в уровне охвата вакцинацией. В 2018 г. завозные случаи кори были из Украины – 62,5%, из России – 25,0% и 12,5% – из Румынии. Были зарегистрированы как единичные случаи кори (14 случаев), так и эпидемические очаги или вспышки (7 очагов вспышек), с вовлечением от 2 до 252 заболевших. Самая крупная вспышка кори в 2018 г. началась среди не привитых лиц, отдыхавших в неавторизованном лагере религиозной направленности. Средний возраст заболевших составляет 14 лет, а при вспышках со значительным количеством заболевших (9 и более) – в пределах 7,9–14,9 лет. В возрастной структуре заболевших преобладают дети от 1 до 10 лет (66,1%), дети до года составляли 8,2%, подростки – 17,5% и взрослые – 8,2%. Среди заболевших одну дозу коревой вакцины получили всего 11,0%, две дозы – 3,6% из подлежащих возрастным группам. Причиной является отказ от вакцинации по религиозным соображениям. В 196 случаях (57,6%) диагноз был подтвержден лабораторными методами, а в остальных 144 (42,4%) – клинико-эпидемиологически. **Выводы.** Корь остается детской инфекцией, но случаи заболевания встречаются среди подростков (17,5%) и взрослых (8,2%). Неравномерность охвата вакцинацией в целом по стране, низкий уровень ответственности населения, повышенная заболеваемость корью в соседних странах, высокий уровень миграции населения являются факторами риска в отношении завоза и распространения кори.

Ключевые слова: корь, заболеваемость, надзор, иммунизация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Мельник А. А., Букова В. Е., Цуркан Л. П. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по кори в период элиминации в Республике Молдова. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 34–40. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-34-40>.

Characteristics of the Epidemiological Situation of Measles in the Period of its Elimination in Republic of Moldova

A. A. Melnik, V. E. Bukova, L. P. Tsurcan**, N. I. Furtuna

National Agency for Public Health, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

Relevance Measles continues to be one of the priorities of health care worldwide, due to its high contagiousity, still widespread, severity of the disease and complications. A high degree of population migration contributes to the spread of infection, i.e. global measles virus circulation, clinical change and late diagnosis, inadequate immunization coverage. **Aim.** Analysis of measles incidence in the Republic of Moldova in 2000–2018, and features of the epidemic process. **Materials and Methods.** Statistics on measles incidence and immunization coverage in 2000–2018 were used. 340 cases of measles registered in the country in 2018 were subjected to a detailed analysis. **Results** There is a decrease in measles vaccination coverage, in 2017–87.1%. In the same year, the coverage with the first revaccination at 6–7 years was 92.4% and the second at 14–15 years is 94.9%, which is not enough to maintain epidemiological well-being. There are territorial differences in vaccination coverage. In 2018, imported cases of measles were in 62.5% from Ukraine, 25.0% from Russia and 12.5% from Romania. There have been isolated measles cases (14), and epidemic foci or outbreaks (7),

* Для переписки: Цуркан Лаура Пантелеймоновна, к.м.н., врач-эпидемиолог отдела Эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями Национального агентства общественного здоровья, 2028 мун. Кишинев, ул. Георгия Асаки 67А, Республика Молдова. +373 22 574 569, laura.turcan@ansp.md. ©Мельник А. и др.

** For correspondence: Tsurcan Laura P., Cand. Sci. (Med.), doctor-epidemiologist of Vaccine Preventive diseases Division of National Agency for Public Health. 67A, Gheorghe Asachi str. MD2028, Chisinau, Republic of Moldova. +373 22 574 569, laura.turcan@ansp.md. ©Melnik A. A. et al.

with from 2 to 252 cases of measles. The largest measles outbreak in 2018 was registered among those who rest in a religious camp unvaccinated against measles. The average age of the diseased is 14 years, and in outbreaks with a significant number of cases (9 and more) within 7.9–14.9 years. In the age structure of the diseased, children from 1 to 10 years old prevail (66.1%), children under one year old make up 8.2%, teenagers 17.5% and adults 8.2%. Only 11.0% received one dose of measles vaccine, and 3.6% of the relevant age groups received two doses of vaccine. The reason is the refusal of vaccination for religious motive. In 196 (57.6%) cases, the diagnosis was confirmed by laboratory methods, and in the remaining 144 (42.4%) by clinical and epidemiological data.

Conclusions Measles remains a childhood infection, but cases of the disease occur among adolescents (17.5%) and adults (8.2%). The uneven of vaccination coverage throughout the country, the low level of responsibility of the population, the increased incidence of measles in neighboring countries, the high level of population migration are risk factors for the importation and spread of measles.

Key words: measles, incidence, surveillance, immunization

No conflict of interest to declare.

For citation: Melnik AA, Bukova VE, Tsurcan LP. et al. Characteristics of the Epidemiological Situation of Measles in the Period of its Elimination in Republic of Moldova. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 34–40. (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2019-18-4-34-40>.

Введение

Повсеместное использование для предупреждения кори современных вакцин в рамках Расширенной программы иммунизации привело к значительным изменениям в эпидемиологии этой инфекции. В 2000–2016 гг. на глобальном уровне ежегодная зарегистрированная заболеваемость корью снизилась на 87% (с 145 до 19 на млн населения), а ежегодная оценочная смертность от кори – на 84% (с 550 100 до 89 780 случаев), вакцинация от кори предотвратила около 20,4 млн случаев смерти [1]. Однако корь продолжает оставаться одной из приоритетных задач здравоохранения во всем мире, учитывая высокую контагиозность, все еще широкое распространение, тяжесть заболевания и осложнений [2–4]. Способствует распространению кори высокая степень миграции населения, т.е. глобальная циркуляция вируса кори, изменение клиники и позднее диагностирование, недостаточный охват иммунизацией [1,5,6]. Приходится констатировать, что задачи, сформулированные в 2010 г. Всемирной ассамблеей здравоохранения в отношении ликвидации кори, а также и задачи Глобального плана действий по вакцинации с целью ликвидации кори в четырех регионах ВОЗ к 2015 г. и в пяти регионах к 2020 г., выполнены не в полном объеме [7,8]. В последние несколько лет начали регистрироваться случаи заболевания и вспышки кори в странах, получивших статус территории свободной от кори, что связывают в основном с низкой иммунной прослойкой [9–12]. При этом подчеркиваются, что различия в степени риска распространения кори определяются в значительной степени социальными и демографическими факторами [13–17]. В последние годы в европейском регионе наблюдается выраженный рост заболеваемости корью с регистрацией летальных случаев. Так, в 2018 г. в Украине показатель заболеваемости корью составил 849 больных на 1 млн человек, в Грузии – 396, в Черногории – 324, в Греции – 261. Число лиц, заболевших корью в России в 2018 г. увеличилось в 3,5 раза по сравнению с предыдущим

годом [18–20]. При этом отмечается, что имеет место неполная регистрация случаев кори [50]. В последнее время отмечается значительная заболеваемость корью взрослых, нередко с летальным исходом [13,15,17,22]. В Молдавии в период с 2010 по 2017 г. зарегистрированы 11 случаев кори в 2012 г., 27 – в 2013 г. и 2 случая в 2014 г. [23].

Очевидна необходимость в более эффективной реализации стратегий ликвидации кори, с акцентом на увеличение охвата вакцинацией, укрепление систем эпиднадзора, базирующихся на данных анализа конкретно сложившихся ситуаций в разных странах, повышения наглядности цели элиминации кори [1].

Целью данной статьи является анализ заболеваемости корью и особенностей эпидемического процесса этой инфекции в Республике Молдова в 2000–2018 гг.

Материалы и методы

Для определения характера и особенностей эпидемического процесса кори были проанализированы статистические данные о заболеваемости этой инфекцией и охвата иммунизацией в 2000–2018 гг. Подробному разбору подвергнуты 340 случаев кори, зарегистрированные в стране в 2018 г. – источник инфекции, возрастной состав больных, прививочный анамнез, территориальное распределение больных, данные о лабораторном подтверждении диагноза и др. В статье использованы расчеты интенсивных показателей заболеваемости на 100 тыс. населения, экстенсивных показателей в процентах с доверительным интервалом на уровне достоверности равном 95%.

Результаты и обсуждение

Использование коревых вакцин в Республике Молдова началось в 1961 г. в рамках выборочной иммунизации детей в возрасте 1–8 лет живой аттенуированной вакциной из штамма Л-4 с одновременным введением гамма-глобулина, а с 1963 г. из штамма Л-16. В 1964 г. началась массовая вакцинация против

Original Articles

кори детей 1–8 лет, а с 1966 г. – плановая иммунизация. С 1968 г. подлежащие вакцинации контингенты включали также детей в возрасте 9–12 лет, а с 1973 г. – до 16 лет. До 2002 г. иммунизация против кори проводилась живой аттенуированной вакциной детям в возрасте 12 месяцев (в отдельные годы плановой иммунизации – 10 месяцев или 15 месяцев). С 2002 г. в Календарь прививок была введена ревакцинация в возрасте 6–7 лет и стала использоваться вакцина КПК (живая аттенуированная вакцина против кори, паротита и краснухи). На основании анализа эпидемиологических данных и результатов серологического скрининга в 2011 г. в Календарь прививок была введена вторая ревакцинация вакциной КПК в возрасте 14–15 лет, что позволяло обеспечить защиту молодежи при расширении контактов, при формировании новых коллективов. Таким образом, Национальный календарь прививок в рамках Национальной программы иммунизации предусматривает вакцинацию детей против кори тремя дозами вакцины КПК в возрасте 12 месяцев, 6–7 и 14–15 лет. Расчеты показывают, что если учитывать только вакцинированных в порядке плановых мероприятий, то в стране имеется 62 возрастные когорты, привитые в рамках Календаря, включая 9 когорт – двукратно и 8 – трехкратно. За рассматриваемый период коревая вакцина использовалась также для проведения массовой иммунизации во время эпидемии кори в 2002 г. (16 возрастных когорт, годы рождения 1979–1994 получили одну дозу вакцины против кори) и эпидемии паротита в 2008 г. (5 возрастных когорт, 1989–1994 г. р. получили одну дозу КПК и еще пять более старших возрастных групп были привиты в коллективах учебных заведений, предприятий и иных).

Одной из основных задач Национальной программы иммунизации на 2016–2020 гг. является

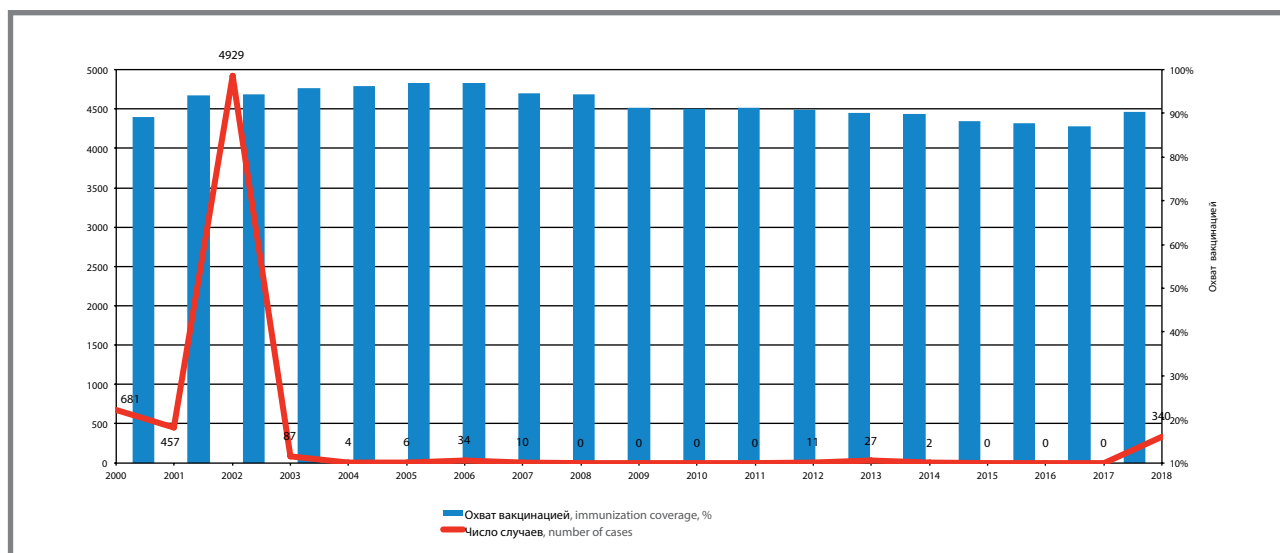
обеспечение повсеместно охвата плановой вакцинацией против управляемых инфекций, в том числе против кори, на уровне не менее 95%. Республика Молдова присоединилась к Программе Европейского Регионального бюро ВОЗ по элиминации кори и краснухи к 2020 г. В этом контексте требуется тщательный анализ эпидемиологической ситуации и мероприятий по эпиднадзору и контролю за инфекциями. На рисунке 1 представлены данные о заболеваемости корью в 2000–2018 гг. и охват первой дозой вакцины против кори детей в возрасте 15 месяцев.

Последняя крупная эпидемия кори имела место в 2002 г. (4929 случаев, 115,4 на 100 тыс. населения). В постэпидемический период 2003–2017 гг., заболеваемость резко снизилась, всего было зарегистрировано 181 случай кори, то есть среднегодовая заболеваемость составляла 12 случаев (в пределах от 87 случаев в первый после эпидемический год и до 0 случаев в течение 7 лет). В 2006 г. и 2007 г. имели место локальные вспышки кори, в основном среди лиц цыганской национальности в результате завоза инфекции с территории Румынии.

Анализ эпидемиологических данных подтверждает статус страны, элиминировавшей корь, начиная с 2008 г. Случаи кори не регистрировались в 2008–2011 гг. и 2015–2017 гг. В 2012 г. и 2013 г. имели место 2 ограниченные вспышки кори с 11 и 27 больными соответственно, среди цыганского населения в результате завоза инфекции из Румынии (2012 г.) и Российской Федерации (2013 г.). Длительность заболеваемости в очаге кори в 2012 г. составила 1 месяц, в 2013 г. – 2 месяца. В 2014 г. зарегистрирован один семейный очаг кори с 2 больными в результате завоза

Рисунок 1. Число случаев кори и охват иммунизацией против кори детей в возрасте 15 месяцев в Республике Молдова, 2000–2018 гг.

Figure 1. The number of measles cases and coverage of measles immunization for children aged 15 months in the Republic of Moldova, 2000–2018.



Примечание: Столбцы – уровень иммунной прослойки в %; линия – количество случаев кори
 Note: Columns - the level of the immunization coverage in %; line - number of measles cases

инфекции из Российской Федерации. Большинство заболевших корью в очагах не были привиты против этой инфекции.

Анализируя уровень охвата первой дозой КПК можно отметить его постепенное снижение в после эпидемический период, самый низкий показатель отмечается в 2017 г. – 87,1%, В том же году охват первой ревакцинацией – 92,4% и второй – 94,9%, что ниже, чем в предыдущие годы и недостаточно высок для поддержания устойчивого эпидемиологического благополучия. Это средние данные по стране, а на отдельных территориях охват первой дозой КПК составлял лишь семьдесят процентов. При сравнительном анализе данных об уровне охвата иммунизацией против кори в 2007–2011 гг. и в последующее пятилетие четко прослеживается тенденция снижения уровня привитости детей первой и второй дозами КПК и увеличения количества территорий с охватом иммунизацией против кори ниже 95%. Так, в первом периоде показатель охвата вакцинацией был ниже требуемого уровня в среднем ежегодно на 5% территорий, а во втором – на 23%, а первой ревакцинацией 8,0 и 19,0% соответственно. В 2017 г. анализ показал, что охват первой дозой КПК в среднем по стране составил 94,5% (86,2–100,0%), в 47,5% территорий этот показатель был ниже 95%, а в 12,0% – ниже 90%. Соответствующие данные для второй дозы КПК составляют 93,8% (82,4–100%), а в отношении территорий с недостаточным охватом вакцинацией – 40,5 и 7,5%. Охват третьей дозой КПК в среднем составлял 94,9% (76,6–100,0%), в 30,0% территорий он был ниже 95%. В основном это касается восточных районов страны и крупных населенных пунктов.

В 2018 г. наблюдалось осложнение эпидемической ситуации в отношении кори, что потребовало детального анализа сложившегося положения (табл. 1).

В 2018 г. завозные случаи, являющиеся первоисточниками распространения кори, регистрировались из Украины (62,5% случаев), из России (25,0% случаев) и из Румынии (12,5% случаев). Из данных таблицы 1 видно, что в стране выявлялись как единичные случаи кори (14 случаев), так и эпидемические очаги или вспышки (7 очагов и вспышек) с различной интенсивностью процесса – от 2 до 252 человек. Среди заболевших корью было практически одинаковое количество мужчин и женщин соответственно 52 и 48%, $P > 0,05$. Средний возраст заболевших составляет 14 лет, а при вспышках со значительным количеством случаев (9 и более) средний возраст заболевших колеблется в пределах 7,9 – 14,9 лет. При завозных случаях инфекции средний возраст лиц, которые явились источниками распространения кори – 23,3 года.

Самая крупная вспышка кори произошла в 2018 г. среди лиц, которые находились в самовольно организованном лагере отдыха религиозной направленности в селе Морений Ной, Унгенского района. Там отсутствовали элементарные санитарные условия и медицинское наблюдение, детей принимали в лагерь без данных о вакцинации, что не допускается в законодательном порядке. В конце июля 2018 г. в лагере отдыхали 75 человек (45 детей и 30 взрослых) из Унгенского, Чадыр-Лунгского, Тараклийского, Комратского, Вулканештского районов и г. Бельцы.

Выявлен вероятный источник вспышки кори в лагере – девочка 13 лет из села Казакия района Чадыр-Лунга. Она с семьей побывала в одном из сел Болградского района Украины и вернулась домой уже с симптомами лихорадки и болью в горле. Заболела предположительно 18–20 июля, но за медицинской помощью родители не обратились и в конце июля отправили ее в лагерь. Однако из-за появления сыпи на лице и груди девочку через два дня отправили домой. А четвертого августа

Таблица 1. Данные о заболеваемости корью в Республике Молдова в 2018 г.
Table 1. Data on the incidence of measles in the Republic of Moldova in 2018

Характеристики Characteristics	Территории и сроки Territories and dates								Всего Total
	Единичные случаи Single cases	Дрокия Drochia 16.04–8.06	Кишинев Chisinau 3–29.05	8 территорий Eith territories 29.07–22.09	Кантемир Cantemir 2.08–9.09	Глодяны Glodeni 9–19.09	Кишинев Chisinau 9–20.10	Сороки Sorochi 10.10–19.12	
Количество случаев The number of cases	14	23	9	252	9	2	2	29	340 100,0%
Муж Male	8	11	6	130	5	2	2	13	177 52,0%
Жен Female	6	12	3	122	4	–	–	16	163 48,0%
Средний возраст, лет Average age	26,5	10,2	10,6	8,0	7,9	2	32	14,9	14,0

Рисунок 2. Временное распределение случаев кори, связанных со вспышкой в лагере, июль–сентябрь 2018
Figure 2. Time distribution of measles cases associated with an outbreak in a camp, July–September 2018



Примечание: Столбцы – уровень иммунной прослойки в %; линия – количество случаев кори.
 Note: Columns – the level of the immunization coverage in %; line – number of measles cases.

было зафиксировано пять случаев с подозрением на корь в Чадыр-Лунгском районе у тех, кто отдыхал в вышеупомянутом лагере. Динамика развития данной вспышки кори представлена на рисунке 2.

Случаи кори, связанные эпидемиологически с контактами в вышеупомянутом лагере были зарегистрированы в 8 административных территориях страны.

Одними из важных характеристик эпидемического процесса являются возрастная структура заболевших и прививочный анамнез. Эти данные представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, в возрастной структуре заболевших преобладают дети от 1 до 10 лет (66,1%), доля подростков составляет 17,5%. В эпидемический процесс вовлечены

в равной степени дети до года (8,2 %) и взрослые (8,2%). Из всех заболевших корью, за исключением детей в возрасте до года, которые не подлежат еще иммунизации, одну дозу коревой вакцины получили всего 11,0% лиц, а две дозы вакцины только 3,6%. Последнюю дозу коревой вакцины привитые больные получили более чем за 10 лет до заболевания.

Из общего количества случаев кори, зарегистрированных в 2018 г. в 196 (57,6%) случаях диагноз был подтвержден лабораторными методами, а в остальных 144 (42,4%) – клинико-эпидемиологически. Необходимо отметить, что были многочисленные отказы от обследования детей в религиозных семьях.

Для идентификации циркулирующих в стране генотипов коревого вируса были отобраны

Таблица 2. Данные о возрастной структуре и прививочном анамнезе больных корью в 2018 г., Республика Молдова

Table 2. Data on the age structure and vaccination history of measles patients in 2018, Republic of Moldova

Возраст Age	Количество случаев Number of cases		Количество доз коревой вакцины Number of MMR doses			
	абс	%	1	2	3	0
До 1 года Up to 1 year	28	8,2	–	–	–	28
1–5 лет years	111	32,6	9	–	–	102
6–10 лет years	114	33,5	10	4	–	100
11–14 лет years	42	12,5	3	2	–	37
15–19 лет years	17	5,0	2	–	2	13
> 20 лет years	28	8,2	6	2	–	20
Всего Total	340	100,0	30 8,8%	8 2,4%	2 0,6%	300 88,2%

соответствующие образцы для исследования и направлены в референс-лабораторию ВОЗ (Москва). Было установлено, что циркулирующие штаммы относятся к генотипам В3 Dublin, D8 Cambridge и D8 Gir Somnath, которые в 2016–2018 гг. широко циркулировали во многих странах мира, в том числе и Европы, включая Россию, Украину и Румынию.

В течение первого полугодия 2019 г. было зарегистрировано всего 45 случаев кори, (в основном среди цыганского населения), из которых 19 импортированных, 5 случаев вследствие первичной передачи инфекции, 21 случай – вторичной передачи инфекции. Для оценки перспектив сохранения статуса страны, элиминировавшей корь, важным является тот факт, что в результате усиления работы по эпиднадзору кори, включая более активное участие населения, к концу 2018 г. улучшились показатели охвата иммунизацией КПК по сравнению с 2017 г. Так, охват первой дозой возрос с 87,1 до 90,3%, второй – с 92,4 до 96,0% и третьей – с 94,9 до 97,4%. Кроме того, на одну треть уменьшилось количество территорий, не достигших рекомендуемого уровня охвата

вакцинацией. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что процесс элиминации кори на территории страны продолжается.

Выводы

1. Использование высокоэффективных современных коревых вакцин и календаря прививок, включающего 3 дозы вакцины, позволили добиться в Республике Молдова статуса страны, элиминировавшей корь в 2008–2017 гг.
2. Неравномерность охвата вакцинацией в целом по стране, низкий уровень ответственности населения, повышенная заболеваемость корью в соседних странах, высокий уровень миграции населения являются факторами риска в отношении завоза и распространения кори.
3. Среди заболевших корью преобладают дети от одного до десяти лет, то есть корь остается детской инфекцией (66,1%), но случаи заболевания встречаются среди детей до года (8,2% среди заболевших), подростков (17,5%) и взрослых (8,2%).

Литература

1. Dabbagh Ateel M.K., Dumolard L., Gacic-Dobo M., et al. Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000–2016 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017. Vol. 66, N 42. P. 1148–1153.
2. Guerra F.M., Bolotin S., Lim G., et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review // *Lancet Infect Dis.* 2017. Vol. 17, N 12. P. e420–e428.
3. Lancella L., Di Camillo C., Vittucci A.C., et al. Measles lessons in an anti-vaccination era: public health is a social duty, not a political option // *Ital J Pediatr.* 2017. Vol. 43, N 1. P. 102.
4. Santibanez S., Hübschen J.M., Ben Mamou M.C., et al. Molecular surveillance of measles and rubella in the WHO European Region: new challenges in the elimination phase // *Clin Microbiol and Infect.* 2017. N 23. P. 516–523.
5. Bühler S., Lang P., Bally B., et al. Stop measles in Switzerland – The importance of travel medicine // *Vaccine.* 2017. Vol. 35, N 30. P. 3760–3763.
6. Komabayashi K., Seto J., Tanaka S., et al. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases, Yamagata, Japan, 2017 in its elimination era // *Jpn J Infect Dis.* 2018.
7. Корь. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles> Ссылка активна на 20 мая 2019.
8. Hagan J.E., Kriss J.L., Takashima Y., et al. Progress Toward Measles Elimination – Western Pacific Region, 2013–2017 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018. Vol. 67, N 17. P. 491–495.
9. Eom H., Park Y., Kim J., et al. Occurrence of measles in a country with elimination status: Amplifying measles infection in hospitalized children due to imported virus // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 2. P. e0188957.
10. Lo Vecchio A., Cambriglia M.D., Fedele M., et al. Determinants of low measles vaccination coverage in children living in an endemic area // *Eur J Pediatr.* 2019. Vol. 178, N 2. P. 243–251.
11. Furuse Y., Oshitani H. Global Transmission Dynamics of Measles in the Measles Elimination Era // *Viruses.* 2017. Vol. 9, N 4. P. pii:E82.
12. Tanaka-Taya K. Current situation of measles in Japan, 2017 // *Uirusu.* 2017. Vol. 67, N 1. P. 17–24.
13. Ntirampeba D., Neema I., Kazembe L. Modelling spatio-temporal patterns of disease for spatially misaligned data: An application on measles incidence data in Namibia from 2005–2014 // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 8. P. e0201700.
14. Georgakopoulou T., Horefti E., Vernardaki A., et al. Ongoing measles outbreak in Greece related to the recent European-wide epidemic // *Epidemiol Infect.* 2018. Vol. 146, N 13. P. 1692–1698.
15. Bernadou A., Astrugue C., Méchain M., et al. Measles outbreak linked to insufficient vaccination coverage in Nouvelle-Aquitaine Region, France, October 2017 to July 2018 // *Euro Surveill.* 2018. Vol. 23, N 30.
16. Abeeve A., Zhykibayev A., Kamalova D., et al. Epidemiological Outbreaks of Measles Virus in Kazakhstan during 2015 // *Jpn J Infect Dis.* 2018. Vol. 71, N 5. P. 354–359.
17. Palamara M.A., Visalli G., Picerno I., et al. Measles outbreak from February to August 2017 in Messina, Italy // *J Prev Med Hyg.* 2018. Vol. 59, N 1. P. E8–E13.
18. Заболеваемость корью в России в 2018 году увеличилась в 3,5 раза. *Regnum.* Доступно по: <https://regnum.ru/news/2569263.html> Ссылка активна на 20 мая 2019.
19. Доступно по: <https://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/> Ссылка активна на 20 мая 2019.
20. Доступно по: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized> Ссылка активна на 20 мая 2019.
21. Coughlin M.M., Beck A.S., Bankamp B., Rota P.A. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies // *Viruses.* 2017. Vol. 9, N 1. P. 11.
22. Filia A., Bella A., Del Manso M., et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult? // *Euro Surveill.* 2017. Vol. 22, N 37. P. pii:30614.

References

1. Dabbagh Ateel M.K., Dumolard L., Gacic-Dobo M., et al. Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000–2016.
2. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):e420–e428.
3. Lancella L, Di Camillo C, Vittucci AC, et al. Measles lessons in an anti-vaccination era: public health is a social duty, not a political option. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):102
4. Santibanez S, Hübschen JM, Ben Mamou MC, et al. Molecular surveillance of measles and rubella in the WHO European Region: new challenges in the elimination phase. *Clin Microbiol and Infect.* 23(2017):516–523.
5. Bühler S, Lang P, Bally B, et al. Stop measles in Switzerland – The importance of travel medicine. *Vaccine.* 2017;35(30):3760–3763.
6. Komabayashi K, Seto J, Tanaka S, et al. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases, Yamagata, Japan, 2017 in its elimination era. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jun 29.
7. Measles. WHO. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles> Accessed: 20 May 2019.
8. Hagan JE, Kriss JL, Takashima Y, et al. Progress Toward Measles Elimination – Western Pacific Region, 2013–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67(17):491–495.
9. Eom H, Park Y, Kim J, et al. Occurrence of measles in a country with elimination status: Amplifying measles infection in hospitalized children due to imported virus. *PLoS One.* 2018;13(2):e0188957.

Original Articles

10. Lo Vecchio A, Cambriglia MD, Fedele M, et al. Determinants of low measles vaccination coverage in children living in an endemic area. *Eur J Pediatr.* 2019;178(2):243–251.
11. Furuse Y, Oshitani H. Global Transmission Dynamics of Measles in the Measles Elimination Era. *Viruses.* 2017;9(4):E82.
12. Tanaka-Taya K. Current situation of measles in Japan, 2017. *Uirusu.* 2017;67(1):17–24. doi: 10.2222/jsv.67.17
13. Ntirampeba D, Neema I, Kazembe L. Modelling spatio-temporal patterns of disease for spatially misaligned data: An application on measles incidence data in Namibia from 2005–2014. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201700.
14. Georgakopoulou T, Horefti E, Vernardaki A, et al. Ongoing measles outbreak in Greece related to the recent European-wide epidemic. *Epidemiol Infect.* 2018;146(13):1692–1698.
15. Bernadou A, Astrugue C, Méchain M, et al. Measles outbreak linked to insufficient vaccination coverage in Nouvelle-Aquitaine Region, France, October 2017 to July 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(30).
16. Abeeov A, Zhylybayev A, Kamalova D, et al. Epidemiological Outbreaks of Measles Virus in Kazakhstan during 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2018;71(5):354–359.
17. Palamara MA, Visalli G, Picerno I, et al. Measles outbreak from February to August 2017 in Messina, Italy. *J Prev Med Hyg.* 2018;59(1):E8–E13.
18. Available at: <https://regnum.ru/news/2569263.html> Accessed: 20 May 2019.
19. Available at: <https://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/> Accessed: 20 May 2019.
20. Available at: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized> Accessed: 20 May 2019.
21. Coughlin MM, Beck AS, Bankamp B, Rota PA. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies. *Viruses.* 2017;9(1):11.
22. Filia A, Bella A, Del Manso M, et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult? *Euro Surveill.* 2017;22(37):30614.

Об авторах

- **Анатолий Алексеевич Мельник** – к.м.н., заведующий отделом эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями Национального агентства общественного здоровья, мун. Кишинев, ул. Георгия Асаки 67А, Республика Молдова. +373 22 574 674, anatolie.melnic@ansp.md.
- **Виктория Эмилиановна Букова** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Национального агентства общественного здоровья, мун. Кишинев, ул. Георгия Асаки 67А, Республика Молдова. +373 22 574 587, victoria.bucov@ansp.md.
- **Лаура Пантелеймоновна Цуркан** – к.м.н., врач-эпидемиолог отдела эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями Национального агентства общественного здоровья, 2028 мун. Кишинев, ул. Георгия Асаки 67А, Республика Молдова. +373 22 574 569 e-mail laura.turcan@ansp.md.
- **Николай Иванович Фуртуна** – врач эпидемиолог Национального агентства общественного здоровья, мун. Кишинев, ул. Георгия Асаки 67А, Республика Молдова. мун. Кишинев, ул. Георгия Асаки 67А, Республика Молдова. +373 22 574 503, nicolae.furtuna@ansp.md.

Поступила: 28.05.2019. Принята к печати: 15.07.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anatolie A. Melnic** – Cand. Sci. (Med.), head of department medical doctor, head of department Epidemiological Surveillance of Vaccine Preventive diseases of National Agency for Public Health 67A, Gheorghe Asachi str. MD2028, Chisinau, Republic of Moldova. +373 22 574 674, anatolie.melnic@ansp.md.
- **Victoria E. Bucova** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of National Agency for Public Health 67A, Gheorghe Asachi str. MD2028, Chisinau, Republic of Moldova. +373 22 574 587, victoria.bucov@ansp.md,
- **Laura P. Tsurcan** – Cand. Sci. (Med.), doctor-epidemiologist in department of Vaccine Preventive diseases Division of National Agency for Public Health. 67A, Gheorghe Asachi str. MD2028, Chisinau, Republic of Moldova. +373 22 574 569, laura.turcan@ansp.md.
- **Nicolae I. Furtuna** – doctor-epidemiologist in of National Agency for Public Health 67A, Gheorghe Asachi str. MD2028, Chisinau, Republic of Moldova. +373 22 574 503 nicolae.furtuna@ansp.md.

Received: 28.05.2019. Accepted: 15.07.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Элиминация кори: Европейский регион сдает позиции

Пресс-релиз, Копенгаген, 29 августа 2019 г.

После продолжавшегося несколько лет стабильного прогресса на пути к элиминации кори в Европейском регионе ВОЗ число стран, достигших или сохранивших статус элиминации этого заболевания, сократилось. К такому выводу пришла Европейская региональная комиссия по верификации элиминации кори и краснухи (РКВ) на основании оценки ежегодных сводок о положении дел за 2018 г., предоставленных 53 государствами-членами в Регионе.

РКВ объявила, что четыре страны – Албания, Греция, Соединенное Королевство и Чехия – утратили свой статус элиминации кори. Подобная ситуация возникла в Регионе впервые с момента начала процесса верификации в 2012 г.

«Возобновление передачи кори вызывает глубокое беспокойство. Если в каждом сообществе не будет обеспечен и сохранен высокий охват иммунизацией, то ненужные страдания и для детей, и для взрослых неизбежно продолжатся. Нельзя будет избежать и трагических смертей», – заявил председатель РКВ д-р Günter Pfaff.

Вместе с тем, РКВ с удовлетворением отметила, что статус элиминации приобрели Австрия и Швейцария, сумевшие подтвердить отсутствие передачи эндемичного возбудителя кори на протяжении как минимум 36 месяцев.

По состоянию на конец 2018 г. 35 стран Региона приобрели или сохранили статус элиминации кори (по сравнению с 37 странами в 2017 г.), 2 страны прервали эндемичную передачу кори (на протяжении 12–35 месяцев), 12 стран остаются эндемичными в отношении кори, а в 4 странах, которые ранее добились элиминации кори, возобновилась ее передача.

Рост заболеваемости начался в 2018 г. и продолжился в 2019 г.: за первое полугодие было зарегистрировано около 90 000 случаев заболевания – больше, чем за весь 2018 г. (84 462 случая).

Подробный анализ эпидемиологической ситуации в отношении кори в Регионе по состоянию на середину 2019 г. приводится в последней эпидемиологической справке ВОЗ:

«Резкий всплеск кори продолжает угрожать здоровью восприимчивых людей в Европейском регионе. Поскольку корь обычно достигает максимума весной, число зарегистрированных случаев снизилось в июне. Однако примерно 90 000 детей и взрослых в Регионе были заражены корью в первой половине 2019 г. Это вдвое больше случаев, зарегистрированных за тот же период в 2018 г. (44 175), и превышает общее число за 2018 г. (84 462), с 1 января 2018 г. по 30 июня 2019 г. 49 из 53 стран Региона сообщили о более чем 174 000 случаев заболевания корью и о более 100 смертельных исходов этой инфекции. ВОЗ 6 мая 2019 г. приняла решение активизировать экстренное реагирование 2 класса на циркуляцию кори в Европейском регионе. Это позволяет ВОЗ мобилизовать необходимые людские и финансовые ресурсы для поддержки пострадавших стран. Исходя из сохраняющейся необходимости в усиленном специализированном реагировании на распространение кори, 5 августа 2019 года экстренная активизация реагирования была продлена еще на 3 месяца, после чего она будет пересмотрена.

Источник: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/press-releases>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-41-49>

О цикличности эпидемического процесса туберкулеза

А. А. Яковлев¹, М. С. Корнилов^{*1}, Е. С. Поздеева¹, Л. С. Бурнашева¹, Н. А. Полякова²

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Владивосток

² ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», Владивосток

Резюме

Актуальность. Проблема цикличности эпидемического процесса (ЭП) при разных инфекциях, и при туберкулезе в том числе, остается недостаточно изученной. **Цель.** Изучить цикличность эпидемического процесса туберкулеза на примере территорий Приморского края и Республики Саха (Якутия). Используются учетно-отчетные документы официальной медицинской статистики. Заболеваемость туберкулезом населения Приморского края была проанализирована с 1951 г. по 2016 г., Республики Саха (Якутия) – с 1962 г. по 2016 г. Для сравнения использовали данные о заболеваемости туберкулезом в РФ за 1960–2016 гг. **Результаты и обсуждение.** На основе данных за более чем 60-ти летний период изучена динамика развития ЭП туберкулеза среди населения Приморского края и Республики Саха (Якутия) в сравнении с таковой по РФ в целом. **Вывод.** Показано, что динамика заболеваемости на анализируемых территориях характеризуется синхронностью и в ней выделяются два периода повышенного уровня заболеваемости: 50-е – начало 70-х годов прошлого века и с конца 80-х - по настоящее время.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология, цикличность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Яковлев А. А., Корнилов М. С., Поздеева Е. С. и др. О цикличности эпидемического процесса туберкулеза. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 41–49. [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-41-49](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-41-49).

About Recurrence of Epidemic Process of Tuberculosis

A.A. Yakovlev¹, M.S. Kornilov^{*1}, E.S. Pozdeeva¹, L.S. Burnasheva¹, N.A. Polyakova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Pacific State Medical University», Vladivostok, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Primorsky regional tuberculosis hospital», Vladivostok, Russia

Abstract

Relevance. The problem of the cyclical nature of the epidemic process (EP) in various infections, including tuberculosis, remains poorly understood. **Aim.** To study the cyclical nature of the epidemic process of tuberculosis using the example of the territories of the Primorsky Territory and the Republic of Sakha (Yakutia). The accounting and reporting documents of official medical statistics were used. The incidence of tuberculosis in the population of Primorsky Krai was analyzed from 1951 to 2016, the Republic of Sakha (Yakutia) – from 1962 to 2016. For comparison, we used data on the incidence of tuberculosis in the Russian Federation for 1960–2016. **Results and discussion.** On the basis of data for more than a 60-year period, the dynamics of the development of EP of tuberculosis among the population of the Primorsky Territory and the Republic of Sakha (Yakutia) was studied in comparison with that of the Russian Federation as a whole. **Conclusion.** It is shown that the dynamics of the incidence in the analyzed territories is characterized by synchronism and two periods of an increased incidence rate are distinguished in it: the 50s – the beginning of the 70s of the last century and from the end of the 80s to the present.

Key words: tuberculosis, epidemiology, cyclicity

No conflict of interest to declare.

For citation: Yakovlev AA, Kornilov MS, Pozdeeva ES et al. About Recurrence of Epidemic Process of Tuberculosis. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (3): 41-49. (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-41-49](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-41-49).

* Для переписки: Корнилов Мичил Сергеевич, аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690002, г. Владивосток, Океанский проспект, д. 163, корпус № 4. +7 (423) 244-63-53, +7 914-696-04-66, tgmukornilov@mail.ru. ©Яковлев А. А. и др.

** For correspondence: Kornilov Michil Sergeevich, graduate student of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of the Pacific State Medical University, Ocean prospect, 163/4, 690002, Vladivostok, Russia. +7 (423) 244-63-53, +7 914-696-04-66, tgmukornilov@mail.ru. ©Yakovlev AA et al.

Введение

В современных условиях является весьма значимым исследование циклических изменений эпидемического процесса (ЭП), природа и характер которых пока недостаточно изучена [1,2]. При этом нередко снижение заболеваемости той или иной инфекцией объясняется успехами по ее сдерживанию. Между тем именно циклическостью обусловлено большинство тех эпидемических подъемов различных инфекций, которые возникают одновременно на больших территориях и не связаны с ослаблением противозидемических мероприятий [1]. Так, в конце 80-х годов XX века в РФ начался подъем заболеваемости туберкулезом, который продолжался почти все первое десятилетие XXI века. Причем рост заболеваемости отмечался не только на территории бывшего СССР и Восточной Европы, но и в Европейском регионе в целом [3].

Вместе с тем, весьма распространено мнение, что циклическость, как явление, присуще только острым инфекциям, при которых и инфекционный процесс имеет циклический характер (менингококковая инфекция, шигеллезы, корь, дифтерия и т. д.) [4]. Для ряда инфекций, в основном хронических, (гепатиты В, С, D, сифилис, герпес, ВИЧ-инфекция, Т-клеточный лейкоз и др.) более характерен нециклический инфекционный процесс, который в отличие от циклического не заканчивается в привычном для нас обозримом временном интервале – неделя, месяц, год, а сохраняется практически до конца жизни человека. Объединяет эти микроорганизмы то, что единожды попав в организм человека, вне зависимости от состояния его иммунной системы, удаления возбудителя из организма не происходит. К таким возбудителям относятся и микобактерии туберкулеза [5]. Поэтому, за редким исключением [6–8], большинство ученых возможность циклическости эпидемического процесса этой инфекции не рассматривают. В указанных же публикациях авторами представлены разные данные о временных периодах цикла ЭП туберкулеза. Тем не менее, во всех работах авторы приходят к выводу, что для многолетней динамики заболеваемости туберкулезом циклическость присуща. В этой связи следует заметить, что продолжительность полного эпидемического цикла может зависеть как от особенностей инфекции и условий, в которых протекает эпидемический процесс, так и от использования того или иного статистического метода для оценки многолетней периодичности [9], а также длительности периода наблюдения.

Вместе с тем, большинство современных исследователей изменения в тенденции многолетней динамики заболеваемости туберкулезом в основном анализируют преимущественно с позиций эффективности медицинского вмешательства или социально-экономического благополучия населения [10–13], тогда как универсальность феномена циклическости в отношении различных групп инфекционных болезней подтверждена

математическими методами [14]. Как считал В. Д. Беляков с соавт. [15], многолетняя периодичность развития является естественной закономерностью ЭП всех инфекций.

Наиболее глубокие и обстоятельные исследования по изучению динамики ЭП на модели разных групп инфекций проведены В. Н. Ягодинским [1,14,16]. По мнению ученого, важным признаком, характеризующим циклическость процесса, помимо его повторяемости, является и одновременный рост заболеваемости на разных территориях, что характерно для инфекций, возбудитель которых постоянно циркулирует на больших территориях и повсеместно распространен среди населения. Именно совокупность двух этих признаков и позволяет судить о существовании или отсутствии циклическости в развитии ЭП той или иной инфекции. Поэтому мы предполагали, что проведение сопряженного анализа динамики заболеваемости туберкулезом населения Приморского края и Республики Саха (Якутия) – территорий Дальневосточного федерального округа (ДФО) контрастных по своим социально-экономическим и климато-географическим характеристикам, позволит нам более объективно оценить вероятность развития этого феномена при туберкулезе и установить средний период колебаний в динамике развития ЭП.

Цель исследования – изучение циклическости эпидемического процесса туберкулеза на примере территорий Приморского края и Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

Использованы учетно-отчетные документы официальной медицинской статистики (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», архивные материалы Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, а также кафедры эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета; ежегодные статистические сборники «Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Республики Саха (Якутия)», выпускаемые Научно-практическим центром «Фтизиатрия», архивные материалы Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) и сведений, представленных в книге коллектива авторов «Туберкулез: эпидемиология и организация борьбы в современных условиях Крайнего Севера» [17].

По статистическим данным приведено сравнение многолетней динамики заболеваемости туберкулезом населения Приморского края, Республики Саха (Якутия) и РФ в целом. Заболеваемость туберкулезом населения Приморского края была проанализирована с 1951 г. по 2016 г., Республики Саха (Якутия) – с 1962 г. по 2016 г.

Для сравнения использовали данные о заболеваемости туберкулезом в РФ за 1960–2016 гг. Сведения за 2001–2016 гг. получены из материалов,

размещенных на сайте Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. Для получения информации за более ранние годы (до 1970 г.) использовалась монография В. И. Покровского, Г. Г. Онищенко, Б. Л. Черкасского «Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке» [18]. Данные за 1960–1969 гг. взяты на сайте: <https://oper.ru/news/read.php?t=1051607751>.

Статистическая обработка материала проводилась общепринятыми в эпидемиологии методами [9,19]. Проверка нормальности распределения анализируемых показателей заболеваемости оценивалась по методу Шапиро-Уилка и критерию Колмогорова-Смирнова. При оценке достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Выраженность тенденций в динамике заболеваемости оценивали по критериям, предложенным В. Д. Беляковым с соавт. [20]. Оценку связи изучаемых показателей заболеваемости туберкулезом в многолетней динамике на разных территориях осуществляли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена (r) и регрессионного анализа (R^2 –коэффициент детерминации связи). При оценке синхронности колебаний уровней заболеваемости на разных территориях использовали рекомендации А. Ю. Бражникова, А. Н. Герасимова [21]. Обработку материала проводили

с использованием статистического пакета компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный эпидемиологический анализ многолетней динамики заболеваемости туберкулезом населения Приморского края показал (рис. 1), что с 1951 г. по 1954 г. происходил подъем заболеваемости с максимумом в 1952 г. и 1954 г. достигавший 200 на 100 тыс. населения ($T_{np} = 2,3\%$). В последующие годы (до 1976 г.), отмечен спад заболеваемости туберкулезом до 50 на 100 тыс. населения ($T_{np} = -11,0\%$). С этого года вплоть до конца 1980-х ситуация по туберкулезу в крае была довольно стабильной ($T_{np} = -2,9\%$) и показатели заболеваемости в отдельные годы этого периода не превышали 75 на 100 тыс. населения. Однако с 1987 г. в крае вновь отмечена выраженная тенденция к росту заболеваемости ($T_{np} = 12,3\%$), достигшая максимума в 2009 г. (215,3 на 100 тыс. населения), т. е. даже немного выше, чем в 1950-х годах, после чего вновь наметилась тенденция к снижению заболеваемости, продолжающаяся и в настоящее время ($T_{np} = -12,7\%$). Следовательно, с интервалом в 58 лет показатели заболеваемости туберкулезом населения Приморского края вернулись к уровню 1950-х годов. Важно подчеркнуть, что заболеваемость туберкулезом жителей Приморского края с 1960 г. по 2000 г. была довольно близка к средней в целом на 100 тыс. населения по России

Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом населения Приморского края (на 100 тыс. населения)

Figure 1. Long-term dynamics of the incidence of tuberculosis in the population of Primorsky Krai (per 100 ths people)

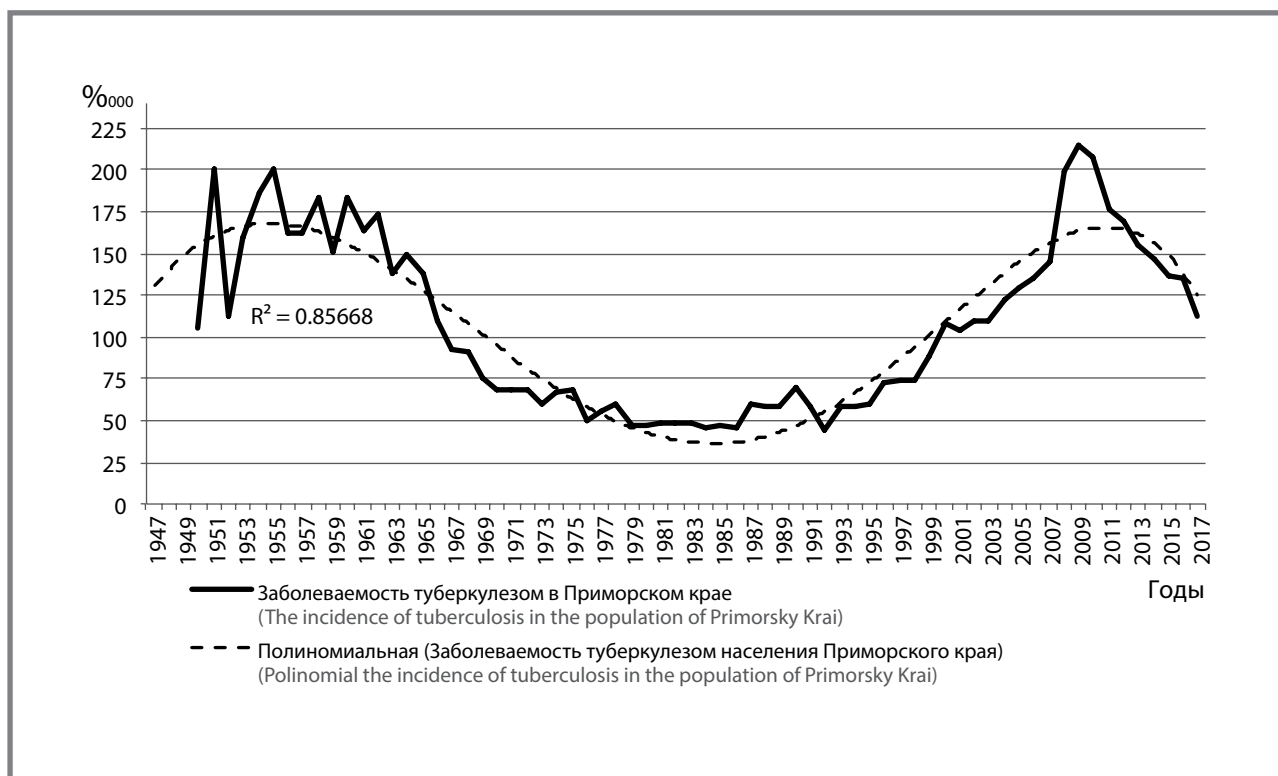
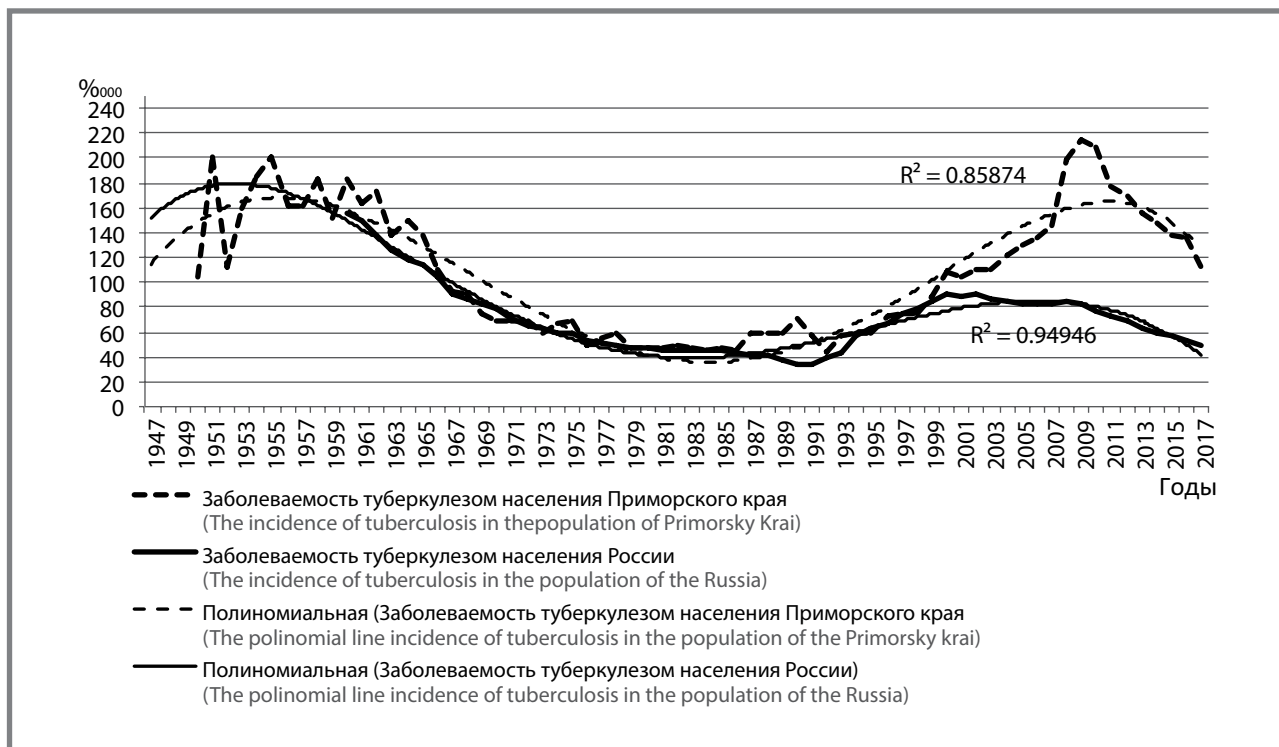


Рисунок 2. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом населения Приморского края и Российской Федерации на 100 тыс. населения**Figure 2. Long-term dynamics of the incidence of tuberculosis in the population of the Primorsky Krai and the Russian Federation (per 100 ths population)**

(рис. 2), в последующие годы она была существенно выше (2009 г. – 215,3).

Между показателями заболеваемости туберкулезом населения Приморского края и РФ в целом с 1960 г. по настоящее время выявлена прямая средней силы связь ($r = 0,66$, $p < 0,01$). С 1960 г. по 1992 г. (год начавшегося расхождения показателей заболеваемости в Приморском крае и в целом по РФ) коэффициент корреляции достигал 0,95 (прямая сильная связь, $p < 0,01$). Сугубо теоретически, судя по полиномиальной кривой (рис. 2), можно полагать, что 1950-е годы и в целом по России характеризовались еще более высокими показателями заболеваемости. При этом визуально полиномиальные кривые, отражающие многолетнюю динамику заболеваемости в Приморском крае и РФ за анализируемые годы, были довольно близки. Важно подчеркнуть, что подъем заболеваемости туберкулезом в Приморском крае и РФ начался в конце 1980-х – начале 1990-х, практически синхронно, и до 2000 г. показатель заболеваемости в РФ и Приморском крае существенно не различались. Однако начиная с 2000 г., в тенденции заболеваемости в целом по РФ наметилось стабилизация, а затем и снижение, тогда как в Приморском крае подъем заболеваемости продолжался вплоть до 2009 г. Как мы полагаем, это свидетельствует о том, что до 2000 г. тенденцию в динамике заболеваемости и в крае, и в РФ определяли общие факторы, тогда как в начале нового века активность и сила регионально действующих

в Приморском крае факторов, превысила таковую в целом по РФ, что и отразилось на уровне заболеваемости. В этой связи необходимо отметить, что, в соответствии с классификацией факторов риска, в эпидемиологии выделяют «постоянно», «периодически действующие» и «случайные» факторы [15,22]. В конечном итоге именно они определяют динамику и тенденции развития ЭП различных инфекций. При этом следует учитывать и возможные границы действия факторов, что позволяет выделить локальные, т.е. действующие на уровне коллектива, семьи или населенного пункта факторы; региональные, формирующие заболеваемость в районе, городе, крае, и глобальные – действующие в масштабах страны или даже планеты в целом. Проводимые исследования [15,23] свидетельствуют о том, что только влияние глобальных и региональных факторов носит устойчивый характер, обуславливая формирование той или иной тенденции в динамике заболеваемости. При этом факторы локально действующие оказывают преимущественное влияние на формирование соответствующего уровня заболеваемости (ординар), тогда как тенденция в многолетней динамике заболеваемости определяется глобально действующими факторами (или фактором) природа которых пока остается дискуссионной [24,25].

В этой связи, следует заметить, что выраженная глобализация ЭП является особенностью современного периода [26], которая способствует формированию благоприятных условий распространения

многих инфекционных болезней и изменению их структуры. Все основные аспекты глобализации – экономический, экологический, политический, демографический и технологический – тесно взаимосвязаны между собой и влияют как на распространенность инфекционных болезней, так и на возможность их предотвращения, контроля и лечения.

Ретроспективный анализ многолетней динамики заболеваемости туберкулезом населения Республики Саха (Якутия) проведен, начиная с 1962 г. Этот год характеризуется самой высокой за все годы наблюдения заболеваемостью, достигающей 400 на 100 тыс. населения (рис. 3) и почти в 2 раза превышающей максимум заболеваемости в Приморском крае в аналогичный период. При этом, судя по теоретической кривой, показатель заболеваемости туберкулезом в 1950 гг. в республике мог быть и более высокими. Поэтому можно предполагать, что с 1962 г. продолжился начавшийся ранее (как и в Приморском крае в 1950-е гг.) спад заболеваемости. С 1962 г. по 1978 г. показатель заболеваемости отличался выраженной тенденцией к снижению ($T_{np} = -18,5\%$). Спад заболеваемости (аналогично Приморскому краю) достиг минимального уровня 45,4 на 100 тыс. населения в 1990 г. В целом с 1979 г. по 1990 г. отмечалась тенденция к стабилизации заболеваемости ($T_{np} -2,6\%$), а 1991 г. стал годом начала нового ее подъема с максимумом в 2009 г. (90 на 100 тыс. населения, $T_{np} = 5,7\%$).

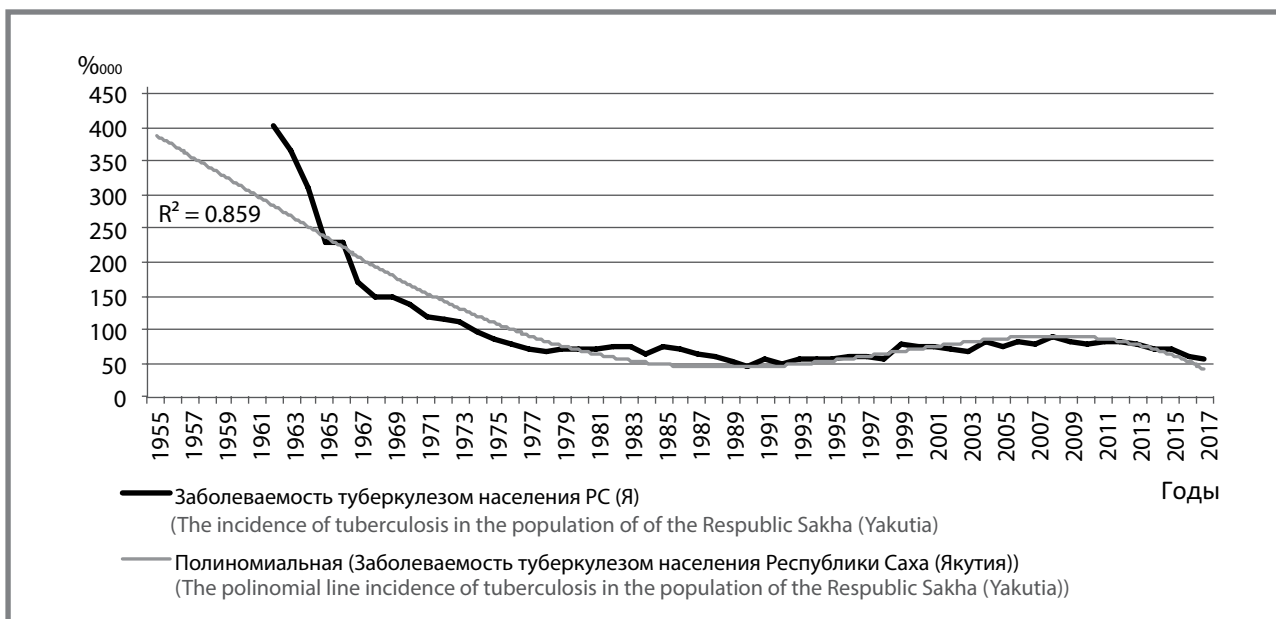
Таким образом, очередной максимальной подъем заболеваемости туберкулезом населения республики произошел спустя почти полвека после подъема в 1962 г, но в отличие от Приморского края, заболеваемость в республике в XXI веке

оказалась значительно более низкими, чем в 60-х годах века прошлого и не достигли их максимума. К тому же с 2009 г. (синхронно с Приморским краем) в республике вновь наметилась тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом ($T_{np} = -6,6\%$). Следует заметить, что до 1995 г. показатели заболеваемости туберкулезом в Якутии были выше, чем в среднем по РФ, а в последующем существенно не отличался (рис. 4). В целом за все анализируемые годы, между показателями заболеваемости туберкулезом населения Республики Саха (Якутия) и РФ выявлена прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,77, p < 0,01$).

Визуальное сравнение полиномиальных кривых, отражающих многолетнюю динамику заболеваемости населения туберкулезом в Якутии и Приморском крае (рис. 5) показало их явную схожесть, особенно в 1970–1992 гг. Коэффициент корреляции между показателями заболеваемости в эти годы оказался равен 0,96, ($p < 0,01$), что свидетельствует о прямой сильной связи между ними. В 1950–1960 гг. и в Приморском крае, и в Якутии отмечался выраженный подъем заболеваемости, с последующим спадом примерно в одни и те же сроки. Следующий подъем заболеваемости на этих территориях тоже начался примерно в один и тот же временной период (конец 1980-х – начало 1990-х). Синхронно на обеих территориях произошло и очередное снижение заболеваемости. Однако в Республике Саха (Якутия) в отличие от Приморского края, показатель заболеваемости не достиг уровня 1090-х годов, что, как мы полагаем, свидетельствует о том, что активность регионально действующих в республике факторов нивелировала негативное влияние факторов

Рисунок 3. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом населения Республики Саха (Якутия) на 100 тыс. населения

Figure 3. Long-term dynamics of the incidence of tuberculosis in the population of the Republic of Sakha (Yakutia) per 100 ths population



Original Articles

глобально действующих, которые, как мы уже отмечали выше, определяют тенденцию в динамике заболеваемости туберкулезом.

Таким образом, как в целом по России, так и на изучаемых территориях с небольшими колебаниями по годам (с конца 1980-х по начало 1990-х гг.) произошло начало нового, практически синхронного подъема заболеваемости туберкулезом. При этом выраженность его на разных территориях оказалась неодинаковой, что, как мы полагаем, обусловлено разным соотношением регионально действующих, (природных, социальных и биологических) факторов, формирующих соответствующий уровень заболеваемости на территориях.

В современный период, ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России с конца XX века в основном связывают с социально-экономическими факторами (снижение государственного контроля, сокращение объема противотуберкулезных мероприятий, увеличением потоков миграции, появлением новых групп риска среди населения

и т.д.) [10–13]. Однако практически синхронный подъем заболеваемости туберкулезом и дальнейшее интенсивное развитие ЭП наблюдалось в этот временной период и на других территориях, в частности, и Европейских стран (рис. 6) [27], где не отмечалось каких-либо социальных потрясений. Следовательно, указанный фактор не мог стимулировать практически синхронный подъем заболеваемости на разных территориях. К тому же цикличность ЭП, если она есть, не может быть обусловлена социальными факторами, поскольку среди них нет ни одного, развивающегося циклически и с постоянным ритмом [15].

Многие исследователи, как в нашей стране, так и за рубежом [5,28–31], сходятся во мнении, что ведущую роль в формировании того или иного уровня заболеваемости туберкулезом населения региона в современный период играют такие факторы, как распространенность ВИЧ-инфекции и превалирование в структуре популяции микобактерий туберкулеза (МБТ) на разных территориях

Рисунок 4. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом населения Республики Саха (Якутия) и Российской Федерации на 100 тыс. населения

Figure 4. Long-term dynamics of the incidence of tuberculosis in the population of the Republic of Sakha (Yakutia) and the Russian Federation (per 100 ths people)

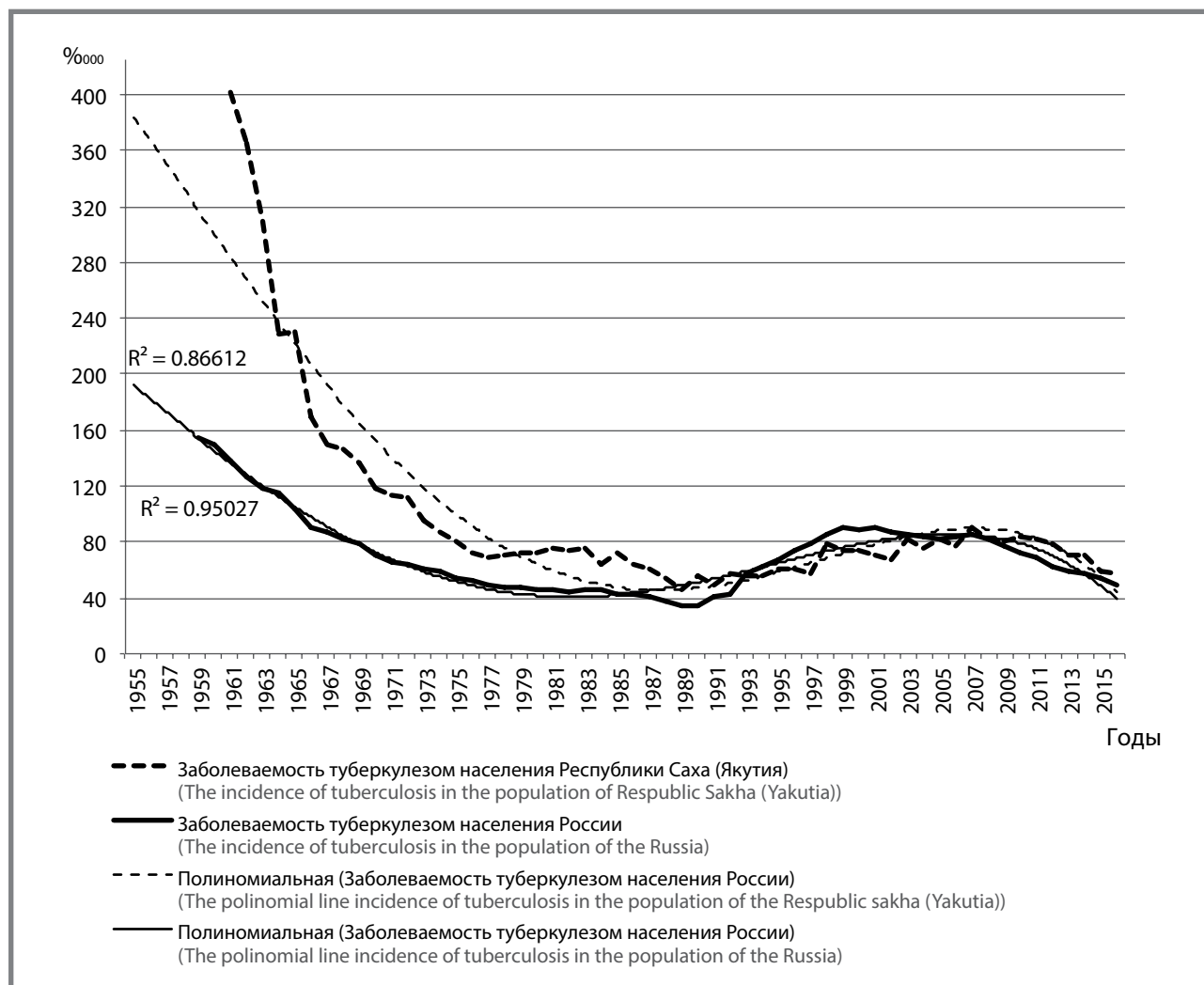
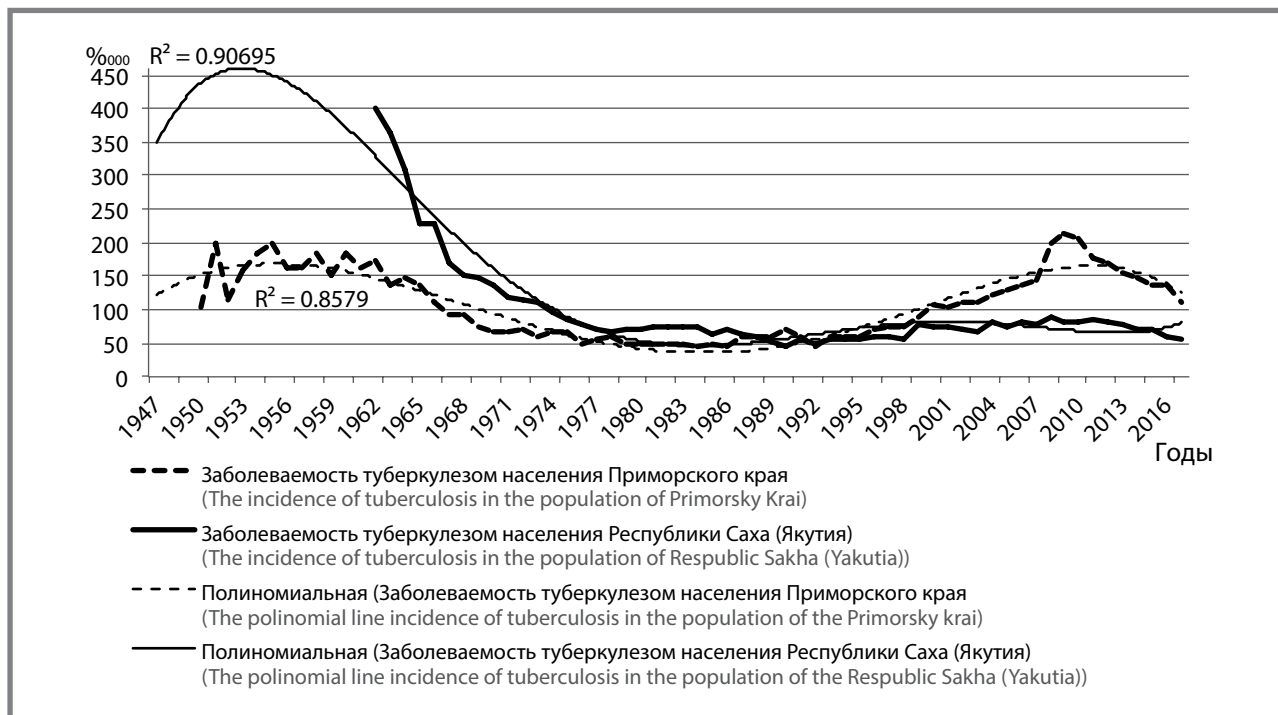


Рисунок 5. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом населения Приморского края и Республики Саха (Якутия) на 100 тыс. населения

Figure 5. Long-term dynamics of the incidence of tuberculosis in the population of the Primorsky Krai the Republic of Sakha (Yakutia) (per 100 ths population)



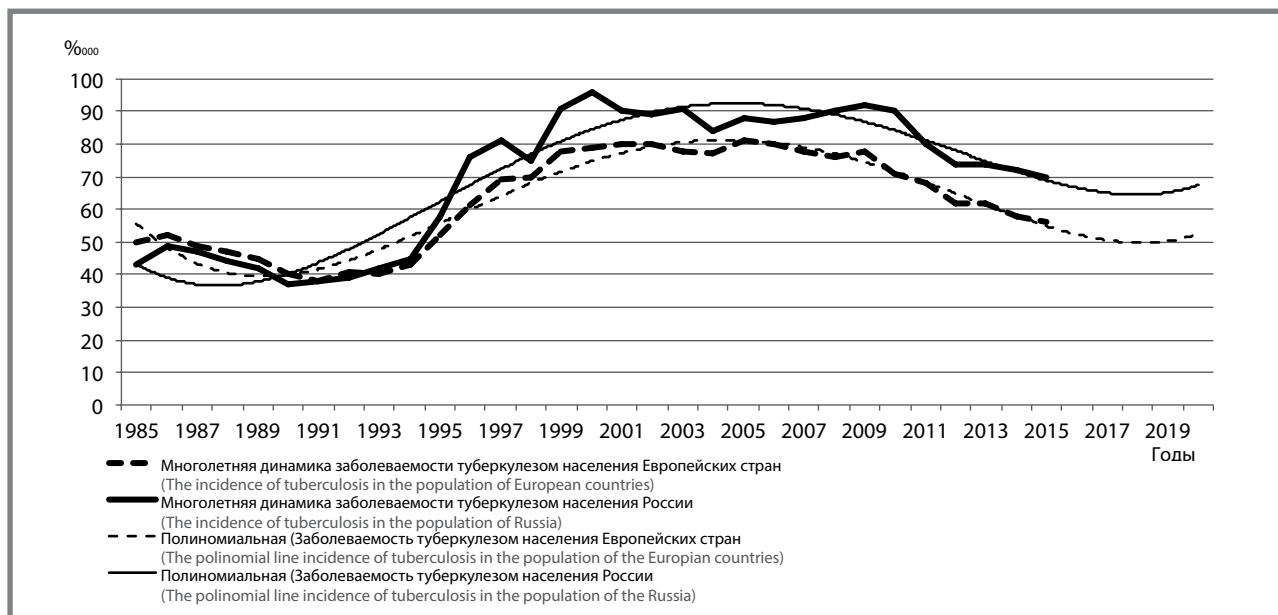
семейства *Beijing*, (генотип «Пекин»), характеризующегося большей вирулентностью, трансмиссивностью и устойчивостью к антибиотикам [32–35].

В этой связи следует подчеркнуть, что ранее проведенные нами исследования [24] показали, что в Якутии ВИЧ-инфекция в настоящее время не оказывает существенного влияния на

интенсивность ЭП туберкулеза, а генотип «Пекин» распространен в популяции населения значительно реже, чем на других территориях РФ и, в частности, в Приморском крае [36]. В тоже время в Приморском крае эпидемия ВИЧ-инфекции оказывает выраженное влияние на интенсивность ЭП туберкулеза, к тому же и в структуре генотипов

Рисунок 6. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом в Европейских регионах и Российской Федерации (на 100 тыс. населения) [27]

Figure 6. Long-term dynamics of the incidence of tuberculosis in the European regions and the Russian Federation (per 100 ths population) [27]



Original Articles

МБТ-«Пекин» доминирует [36,37]. Как мы полагаем, эти особенности могли оказать существенное влияние на различия в интенсивности развития ЭП туберкулеза на данных территориях в период формирования подъема заболеваемости в современный период.

Следует заметить, что многолетние циклы ЭП образуются обычно за счет изменений продолжительности и амплитуды сезонных подъемов, и поэтому многолетняя цикличность во многом оказывается следствием сезонности заболеваний [2,16]. В задачу наших исследований изучение сезонности туберкулеза не входило. Тем не менее, в доступной литературе мы нашли публикацию L. G. Santos et al. [38], в которой обсуждаются результаты 20 исследований, проведенных в разных странах мира, по выявлению сезонной динамики заболеваемости туберкулезом. Существование сезонной зависимости заболеваемости показано во всех этих работах. Тем не менее данные о ее пиковых значениях в течение года достаточно противоречивы, что, возможно, объясняется разными подходами к отбору больных (или по дате регистрации, или по моменту появления первых симптомов заболевания), включенных в исследования. В нашей

стране, работами Шиловой М. В. с соавт. [39], установлено, что наибольший уровень заболеваемости среди населения Воронежской области отмечается в зимне-весенний период с максимумом в январе. Близкие результаты исследования приводят и Перова О. В. с соавт. [7], показавшие, что в Томской области высокий уровень заболеваемости туберкулезом (выше среднегодового) наблюдается с ноября по апрель. По мнению авторов, важную роль в формировании сезонных подъемов может играть реакция иммунной системы на изменения природно-климатических условий, вероятно, регулируемая сезонными вариациями экспрессии генов [40].

Таким образом, суммируя все вышеизложенное, приведенные нами сравнительные данные о многолетней динамике заболеваемости туберкулезом на разных территориях ДФО, позволяют предполагать, что явление цикличности, с более чем полувековым интервалом между максимальными подъемами заболеваемости, видимо, присуще эпидемическому процессу туберкулеза, что, несомненно, следует учитывать при прогнозировании его развития и проведении эпидемиологического надзора за этой инфекцией.

Литература

1. Ягодинский В.Н. Эпидемические циклы и гелиозидемиология // *Естественные и технические науки*. 2011. № 1. С. 5–14.
2. Яковлев А.А. О возможных механизмах формирования цикличности и сезонности в эпидемическом процессе // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. № 4. С. 58–64.
3. Европейский министерский форум ВОЗ «Все против туберкулеза». Всемирная организация здравоохранения. 2008. С. 56. Доступно по: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/68795/E91369.pdf. Ссылка активна на 19.01.2019.
4. Богадельников И.В., Смирнов Г.И. Особенности течения инфекционных и эпидемических процессов в настоящее время // *Актуальная инфектология*. 2013. № 1 (1). С. 68–72.
5. Сотниченко С.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф. и др. ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом в Приморском крае: современные вопросы эпидемиологии, клиники, иммунопатогенеза, диагностики и лечения. Владивосток: Дальнаука; 2009.
6. Ефимов В.М. Проблемы многомерного анализа экологических данных // автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Томск; 2003.
7. Перова О.Б., Азулова Л.П. Динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания населения Томской области и ее связь с геофизическими и погодно-климатическими факторами // *Экология человека*. 2016. № 7. С. 44–50.
8. Фокина Л.А. Клинико-экспериментальное обоснование новых подходов к оценке поствакцинального иммунитета у детей для оптимизации эпидемиологического надзора и контроля за туберкулезом // автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2007.
9. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н. и др. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. Новосибирск, Наука-центр; 2011.
10. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Дергачев А.В. Заболеваемость туберкулезом в России: ее структура и динамика // *Проблемы туберкулеза*. 2003. № 8. С. 4–11.
11. Мишин В.Ю., Борисов С.Е., Аксенова В.А. и др. Диагностика и химиотерапия туберкулеза органов дыхания // *Проблемы туберкулеза и болезни легких*. 2005. № 3. С. 47–64.
12. Фролова И.А. Медико-социальные факторы, влияющие на смертность больных туберкулезом // *Проблемы туберкулеза и болезни легких*. 2004. № 3. С. 10–13.
13. Шилова М.В. Взгляд на эпидемическую ситуацию с туберкулезом в Российской Федерации (в современных социально-экономических условиях) // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2014. Т. 4, № 1. С. 34–42.
14. Ягодинский В.Н. Эпидемические циклы: Методология изучения, теория космогенеза и прогноз. М.: Наука; 2004.
15. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий. АМН СССР. Л.: Медицина; 1981.
16. Ягодинский В.Н. Динамика эпидемического процесса. М.: Медицина; 1977. 240 с.
17. Алексеева Г.Н., Астафьев В.А., Винокуров И.И. и др. Туберкулез: эпидемиология и организация борьбы в современных условиях Крайнего Севера (на примере Республики Саха (Якутия)). Новосибирск, Наука; 2015.
18. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина; 2003.
19. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х., Еремич С.Н. и др. Эпидемиологическая диагностика. Изд. 2-е переработанное и дополненное—СПб.: ООО «Фолиант»; 2009.
20. Беляков В.Д., Семенов Т.А., Шрага М.Х. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина; 2001.
21. Бражников А.Ю., Герасимов А.Н. Опыт применения корреляционного анализа для оценки синхронности колебаний уровня инфекционной заболеваемости на отдельных территориях // *Журнал микробиология, эпидемиология и иммунология*. 2015. № 4. С. 18–22.
22. Яковлев А.А. К дискуссии о причине, условиях и механизме формирования заболеваемости // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013. № 4. С. 39–44.
23. Кук П.Ф., Гельцер Б.И. Экологические проблемы здоровья. Владивосток, Дальнаука; 2007.
24. Яковлев А.А., Бурнашева Л.С., Жданова С.Н. Интеграционная эпидемиология туберкулеза и ВИЧ-инфекции на модели Республики Саха (Якутия). Владивосток, Медицина ДВ; 2017.
25. Яковлев А.А., Савилов Е.Д. Проблемные вопросы общей эпидемиологии Новосибирск: Наука; 2015.
26. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2010. № 4. С. 4–10.
27. Васильева И.А., Белинский Е.М., Борисов С.Е. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатель бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 6. С. 9–21.
28. Влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации. Анализ существующей информации и прогноз. Информационный бюллетень. Женева. 2005. № 4. Всемирная организация здравоохранения. С. 6. Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69221/WHO_HTM_TB_2005.357_4_rus.pdf;jsessionid=0A64314AD3371F94FBEA9299AAB3ACD8?sequence=2 Ссылка активна на 19.01.2019.
29. Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции. Монография в 2-х частях. Ч.II. (микст-инфекции) // СПб: ООО «Береста»; 2011. 312 с.
30. Фролова О.П., Полесский В.А., Новоселова О.А. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 10. С. 9–10.
31. Корнилов М.С., Яковлев А.А., Поздеева Е.С. и др. Факторы риска, способствующие формированию сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Приморском крае // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 3. С. 64–68.
32. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. Пекинский геном *M. tuberculosis* // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010. № 4. С. 50–53.
33. Abebe F., Vjune G. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacille Calmette Guerin (BCG) vaccines: is there a link? // *Clinical and experimental immunology*. 2006. № 145 (3). P. 389–397.

34. Kremer K., Van-Der-Werf M.J., Au B.K., et al. Vaccine-induced immunity circumvented by typical *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strains // *Emerging Infectious diseases*. 2009. Vol. 15. P. 335–339.
35. Ordway D.J., Shang S., Henaio-Tamayo M. *Mycobacterium bovis* BCG-mediated protection against W-Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* is diminished concomitant with the emergence of regulatory T cells // *Clinical and vaccine immunology*. 2011. Vol. 18, N 9. P. 127–231.
36. Яковлев А.А., Корнилов М.С., Жданова С.Н. Динамика изменений структуры циркулирующих в Приморском крае генотипов *M. tuberculosis* // *Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 95-летию Государственной санитарно-эпидемиологической службы России. Владивосток*; 2017. С. 100–101.
37. Яковлев А.А., Поздеева Е.С., Корнилов М.С. и др. Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 2. С. 33–39.
38. Santos L.G., Pires G.N., Bittencourt L.R.A., et al. Chronobiology: Relevance for tuberculosis // *Tuberculosis*. 2012. Vol. 92. P. 293–300.
39. Шилова М.В., Глумная Т.В. Влияние сезонных и экологических факторов на заболеваемость туберкулезом // *Проблемы туберкулеза и заболеваний легких*. 2004. № 2. С. 17–27.
40. Dopico X.C., Evangelou M., Ferreira R.C., et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology // *Nature communications*. 2015. Vol. 6. P. 1–13.

References

1. Yagodinsky V.N. Epidemic cycles and helioepidemiology. *Natural and technical science*. 2011;1:5–14. (In Russ.)
2. Yakovlev A.A. Possible mechanisms of cyclicity and seasonality in the epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012;4:58–64. (In Russ.)
3. The European ministerial forum of WHO «All against tuberculosis»; 2008. 56 p. Available at: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0010/68797/E91369R.pdf Accessed: 30 Sep 2018. (In Russ.)
4. Bogadelnikov I.V., Smirnov G.I. We lie to feature of a course of infectious and epidemic processes in the present. *Relevant infektology*. 2013;1(1):68–72. (In Russ.)
5. Sotnichenko S.A., Markelova E.V., Sklyar L.V., et al. HIV infection, combined with tuberculosis in Primorsky Krai: modern questions of epidemiology, clinic, immunopathogenesis, diagnostics and treatment. *Vladivostok: Dal'nauka*; 2009. (In Russ.)
6. Efimov V.M. Problems of the multidimensional analysis of ecological data. Extended abstract of Doctor's thesis. Tomsk; 2003. (In Russ.)
7. Perova O.B., Agulova L.P. Dynamics of incidence of tuberculosis of respiratory organs of the population of the Tomsk region and its communication with geophysical and weather and climatic factors. *Human Ecology*. 2016;7:44–50. (In Russ.)
8. Fokina L.A. Clinical-experimental justification of new approaches to assessment of post-vaccination immunity at children for optimization of epidemiological surveillance and control of tuberculosis. Extended abstract of Candidate's thesis. Perm; 2007. (In Russ.)
9. Yagodinsky V.N. Epidemic cycles: Studying methodology, theory of a kosmogenezis and forecast. Moscow: Nauka; 2004. (In Russ.)
10. Belyakov V.D., Degtyarev A.A., Ivannikov U.G. Quality and efficiency of antiepidemic actions. *USSR Academy of Medical Sciences. Leningrad: Medicine*; 1981. (In Russ.)
11. Yagodinsky V.N. Dynamics of epidemic process. Moscow: Medicine; 1977. (In Russ.)
12. Alekseeva G.N., Astafeva V.A., Vinokurov M.K., et al. *Tuberculosis: epidemiology and the organization of fight in modern conditions of Far North (on the example of the Sakha (Yakutia) Republic. Novosibirsk, Nauka*; 2015. (In Russ.)
13. Pokrovskiy V.I., Onishenko G.G., Cherkasskiy B.L. Evolution of infectious diseases in Russia in the 20-th century. Moscow: Medicina; 2003. (In Russ.)
14. Vlasov V.V. *Epidemiologiya. Uchebnoe posobie dlya vuzov*. Moscow: GEOTAR-MED; 2004. (In Russ.)
15. Zueva L.P., Yataev R.X., Eremin S.N., et al. *Epidemiological diagnostics*. 2nd ex. Saint Petersburg. OOO «Foliant»; 2009. (In Russ.)
16. Belyakov V.D., Semionenko T.A., Shraga M.X. Introduction to epidemiology of infectious and noninfectious diseases of the person. Moscow; 2001. (In Russ.)
17. Brajnikov A.U., Gerasimov A.N. Experience of use of the correlation analysis for assessment of synchronism of fluctuations of level of an infectious case rate in certain territories. *Journal of microbiology, epidemiology and immunology*. 2015;4:18–22. (In Russ.)
18. Yakovlev A.A. To a discussion about the reason, conditions and the mechanism of formation of a case rate. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issue*. 2013;(3):39–44.
19. Kiku P.V., Gelsler B.I. Ecological problems of health. *Vladivostok: Dal'nauka*; 2007. (In Russ.)
20. Yakovlev A.A., Burnasheva L.S., Jdanova S.N. Integration epidemiology of tuberculosis and HIV infection on model of the Sakha (Yakutia) Republic. *Vladivostok: Medicine DV*; 2017. (In Russ.)
21. Yakovlev A.A., Savilov E.D. Problematic issues of the general epidemiology. Novosibirsk, Nauka; 2015. (In Russ.)
22. Briko N.I., Pokrovskiy V.I. Globalization and epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*. 2010;(4):4–10. (In Russ.)
23. Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Dergachev A.V. Incidence of tuberculosis in Russia: its structure and dynamics. *Tuberculosis problems*. 2003;(8):4–11. (In Russ.)
24. Mishin V.U., Borisov S.E., Akseanova V.A., et al. Diagnostics and chemotherapy of tuberculosis of respiratory organs. *Problems of tuberculosis and pulmonary disease*. 2005;(3):47–64. (In Russ.)
25. Frolova I.A. The medico-social factors influencing mortality of TB patients. *Problems of tuberculosis and pulmonary disease*. 2004;(3):10–13. (In Russ.)
26. Shilova M.V. View of an epidemic situation with tuberculosis in the Russian Federation (in modern social and economic conditions). *Russian electronic journal of radiology*; 2014;4(1):34–42. (In Russ.)
27. Vasileva I.A., Belinskiy E.M., Borisov S.E., et al. Incidence, mortality and prevalence as a tuberculosis burden indicator in WHO regions, the countries of the world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and lungs diseases*. 2017. Vol. 95, N 6. P. 9–21. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21
28. Influence of epidemic of HIV infection on an epidemic situation on tuberculosis in the Russian Federation. The analysis of the existing information and the forecast. *Newsletter. Geneva. WHO*. 2005;(4):6. Available at: <http://www.who.int/tb/publications/whohtmtb2005357ae/ru/> Accessed: 04 Oct 2018. (In Russ.)
29. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Pantelev A.M. Socially important infections. Monograph. Part 2. (mikst-infection). Saint-Petersburg: OOO «Brestva»; 2011. 312 p. (In Russ.)
30. Frolova O.P., Polesskiy V.A., Novoselova O.A., et al. Tuberculosis at patients with HIV infection as a national problem. *Tuberculosis and pulmonary disease*. 2013;(10):9–10. (In Russ.)
31. Kornilov M.S., Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S., et al. The risk factors promoting formation of the combined forms tuberculosis and HIV infection in Primorsky Krai. *Pacific medical journal*. 2018;(3):87–91. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.87–91. (In Russ.)
32. Savilov E.D., Sinkov V.V., Ogarkov O.B. Beijing genotype of *M. Tuberculosis*. *Epidemiology and infection disease*. 2010;(4):50–53. (In Russ.)
33. Abebe F., Bjune G. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacille Calmette Guerin (BCG) vaccines: is there a link? *Clinical and experimental immunology*. 2006;145(3):389–397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809707/pdf/cei0145-0389.pdf> Accessed 04 Oct 2018.
34. Kremer K., Van-Der-Werf M.J., Au B.K., et al. Vaccine-induced immunity circumvented by typical *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strains. *Emerging Infectious diseases*. 2009;15:335–339.
35. Ordway D.J., Shang S., Henaio-Tamayo M. *Mycobacterium bovis* BCG-mediated protection against W-Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* is diminished concomitant with the emergence of regulatory T cells. *Clinical and vaccine immunology*. 2011;18(9):127–231.
36. Yakovlev A.A., Kornilov M.S., Jdanova S.N. Dynamics of changes of structure of the genotypes circulating in Primorsky Krai *M. Tuberculosis*. *Materials of the anniversary scientific and practical conference devoted to the 95 anniversary of the Public sanitary and epidemiologic service of Russia. Vladivostok*; 2017. P. 100–101. (In Russ.)
37. 36Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S., Kornilov M.S., et al. Integration approach to studying of a case rate tuberculosis and HIV infection of the population of Primorsky Krai. *Tuberculosis and pulmonary diseases*. 2017;95(2):33–39. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-2-33-39 (In Russ.)
38. Santos L.G., Pires G.N., Bittencourt L.R.A., et al. Chronobiology: Relevance for tuberculosis. *Tuberculosis*. 2012;92:293–300.
39. Shilova M.B., Glumnyaya T.V. Influence of seasonal and ecological factors on a case rate tuberculosis. *Problems of tuberculosis and diseases of lungs*. 2004;2:17–27. (In Russ.)
40. Dopico X.C., Evangelou M., Ferreira R.C., et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nature communications*. 2015;6:1–13.

Об авторах

- **Анатолий Александрович Яковлев** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690002, г. Владивосток, Океанский проспект, д.163, корпус № 4. yakovlev-epid@yandex.ru.
- **Мичил Сергеевич Корнилов** – аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690002, г. Владивосток, Океанский проспект, д.163, корпус № 4. +7 (423)244-63-53, +7 914-696-04-66, tgmukornilov@mail.ru.

Поступила: 10.03.2019. Принята к печати: 15.07.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anatoly A. Yakovlev** – Dr. Sci. (Med.), professor of department of Epidemiology of Pacific State Medical University, Ocean prospect, 163/4, 690002, Vladivostok, Russia. yakovlev-epid@yandex.ru.
- **Michil Sergeevich Kornilov** – graduate student of the department of Epidemiology and military Epidemiology of the Pacific State Medical University, Ocean prospect, 163/4, 690002, Vladivostok, Russia. +7 (423) 244-63-53, +7 914-696-04-66, tgmukornilov@mail.ru.

Received: 10.03.2019. Accepted: 15.07.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Резолюция первой Российской конференции с международным участием «Злокачественные опухоли, ассоциированные с ВПЧ. Первичная профилактика и скрининг» 18 мая 2019 г. Москва

The First Russian Conference with International Participation «Malignant Tumors Associated with HPV. Primary Prevention and Screening»

Конференция была организована ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России и Противораковым обществом России в сотрудничестве с Международным агентством по изучению рака (ВОЗ), Национальным институтом рака США и Международным обществом онкогинекологов (США) при финансовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований.

Председатели конференции: директор НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России член-корр. РАН профессор И. С. Стилиди, президент Противоракового общества России член-корр. РАН профессор Д. Г. Заридзе, директор Международного агентства по изучению рака (МАИР) д-р Е. Вайдерпасс, директор Центра глобального сотрудничества Национального института рака США д-р Э. Тримбл.

В работе конференции приняли участие замминистра здравоохранения Российской Федерации О. О. Салагай, зампредела Совета Российского фонда фундаментальных исследований член-корр. РАН В. В. Квардаков, представитель ВОЗ в Российской Федерации М. Вуйнович; ведущие российские ученые: академики РАН Н. И. Брико, А. Д. Каприн, В. И. Краснопольский, В. Г. Поляков, член-корр. РАН В. Б. Матвеев, И. Т. Хатьков, а также более 450 российских онкологов, гинекологов, венеро-дерматологов, педиатров, врачей общей практики, организаторы здравоохранения из России, Казахстана, Беларуси, Узбекистана, Таджикистана. Заслушав доклады и выступления в прениях, участники конференции констатировали:

В Указе Президента Российской Федерации от 07.05.2008 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2014 года» (национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография») были сформулированы следующие приоритетные цели: повысить ожидаемую продолжительность жизни при рождении до 78 лет (к 2030 году – до 80 лет), увеличить ожидаемую продолжительность здоровой жизни до 67 лет, снизить показатель смертности населения от новообразований, в том числе злокачественных. При этом особое значение

придается профилактике, как наиболее эффективному и экономически обоснованному средству борьбы с раком.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является причиной развития целого ряда онкологических заболеваний у женщин и мужчин. Согласно представленной на конференции информации, 12 типов вируса папилломы человека признаны канцерогенными для человека и приводят к развитию рака шейки матки (РШМ), вульвы, влагалища, анального канала, ротоглотки, полового члена и неонкологического инфекционного заболевания – аногенитальных кондилом.

На конференции была рассмотрена доказательная база канцерогенности ВПЧ и эффективности вакцинации против этого вируса. Были обсуждены молекулярные механизмы ВПЧ канцерогенеза, проведен анализ эпидемиологических исследований, посвященных доказательству канцерогенности ВПЧ для человека; представлены результаты клинических рандомизированных исследований эффективности вакцин против ВПЧ и результаты наблюдения за вакцинированными женщинами в странах, в которых вакцинация началась в 2007–2008 гг. Были заслушаны доклады об эффективности ВПЧ-тестирования для скрининга и ранней диагностики рака шейки матки. Приведенные экспертами статистические данные о заболеваемости и смертности от рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с вирусами папилломы человека, свидетельствуют о высоком социально-экономическом и демографическом бремени данных заболеваний.

Заболеваемость злокачественными опухолями, причиной которых является инфекция канцерогенными типами вируса папилломы человека, растет. В частности стандартизованный показатель заболеваемости (СПЗ) раком шейки матки вырос с 10 в 1990 г. до 16 на 100 тыс. женского населения в 2018 г. Прогнозируется дальнейший рост этого показателя до 20 в 2030 г., т.е. по сравнению с 1990 г. СПЗ вырастет в 2 раза.

Наиболее выраженный рост показателя по возрастной заболеваемости (ППЗ) зарегистрирован

у женщин 30–39 и 40–49 лет. Прогнозируется, что у женщин в возрасте 30–39 заболеваемость раком шейки матки вырастет более, чем в 3 раза, с 10 в 1990 г. до 35 на 100 тыс. женского населения в 2030 г., а у женщин в возрасте 40–49 с 20 до 69, т.е. в 3,5 раза. Вырастет почти вдвое и грубый показатель заболеваемости раком шейки матки у женщин всех возрастов с 15 в 1990 г. до 28 на 100 тыс. женского населения в 2030 г.

Растет и смертность от рака шейки матки у молодых женщин. В 2016 г. у женщин в возрасте 25–39 лет показатель смертности был в 2,5 раза выше, чем в 1990 г. (2,1–5,0), в возрастной группе 40–49 лет в 1,8 раза (7,2–12,7) и, наконец, в возрастной группе 50–54 года в 1,5 раза выше (9,3–13,7). Кроме того, отмечается выраженный рост заболеваемости другими формами злокачественных опухолей, ассоциированных с вирусами папилломы человека, а именно рака вульвы, влагалища, орофарингиального рака и полового члена.

Вакцинация против ВПЧ является единственной эффективной и безопасной мерой борьбы с этими болезнями. Всемирная организация здравоохранения отмечает важность вакцинации против ВПЧ и рекомендует ее приоритетное включение в национальные календари прививок. Вакцинация против ВПЧ представлена в национальных программах прививок в 92 странах, в 20 из них реализуется стратегия гендерно-нейтральной вакцинации.

Несмотря на положительный опыт вакцинации против вируса папилломы человека в ряде регионов России с 2008 г., в частности в Московской области, а также в Москве с 2019 г., до сих пор в России не организована массовая вакцинопрофилактика на уровне Национального календаря профилактических прививок.

Прогноз заболеваемости и смертности от рака шейки матки в мире указывает на то, что ВПЧ вакцинация приведет к значительному снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки. На основании

изучения прогноза заболеваемости и смертности от рака шейки матки в России можно сделать вывод, что если мы немедленно не начнем вакцинировать подростков соответственно рекомендациям ВОЗ и МАИР, то заболеваемость РШМ в России будет расти и достигнет к 2030 г. 28 на 100 тыс. женского населения. В то же время, в Австралии, где уже с 2007 г. начали вакцинировать девочек, а с 2011 г. мальчиков, к 2030 г. прогнозируют снижение заболеваемости РШМ до 4 на 100 тыс. женского населения.

На основании научных данных, представленных на конференции, можно заключить, что эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки доказана на самом высоком уровне достоверности. В связи с этим становится очевидной необходимость как можно более оперативного решения вопроса организации массовой вакцинации подростков обоих полов в возрасте 11–14 лет против вируса папилломы человека. Подобная мера позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки и других онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, а также неонкологических заболеваний, вызываемых вирусом. Кроме того, внедрение вакцинации против ВПЧ в Национальную программу иммунизации позволит повысить показатели ожидаемой продолжительности жизни при рождении и продолжительности здоровой жизни, а также приведет к значительной экономии средств, выделяемых на лечение рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

Расчеты международных экспертов-экономистов, сделанные в разных странах, доказывают, что вакцинация против ВПЧ экономически выгодна для национального здравоохранения. Так что аргументы об отсутствии средств в национальном бюджете для включения вакцинации против ВПЧ в Национальный календарь профилактических прививок не состоятельны.

Доклинические исследования поливалентной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом

А. А. Синюгина¹, Т. К. Дзагурова¹, А. А. Ишмухаметов^{1,2}, М. В. Баловнева¹, С. С. Курашова¹, Н. А. Коротина¹, М. С. Егорова¹, Е. А. Ткаченко^{*1,2}

¹ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусный нетрансмиссивный зооноз, широко распространённый в Евразии, а в России занимающий ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека. **Цель.** Получение доказательств безопасности, качества и эффективности поливалентной вакцины против ГЛПС в результате проведения её доклинических исследований с применением научных методов оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики. **Материалы и методы.** Для проведения доклинических исследований поливалентной вакцины против ГЛПС использовали материалы и методы в строгом соответствии с требованиями регламентирующих официальных документов, а также описанные ранее методы, применяемые для контроля вакцины на технологических этапах её изготовления. **Результаты.** Данные, полученные в результате проведения доклинических исследований поливалентной вакцины против ГЛПС, свидетельствуют о высокой иммуногенности и стабильности вакцины, отсутствие: острой и хронической токсичности, алергизирующих, иммунотоксических, мутагенных свойств, а также токсического действия на репродуктивные органы животных, на развитие эмбрионов и на потомство, родившееся от самок, получавших вакцину в течение 20 дней беременности. **Заключение.** Результаты проведенных доклинических исследований поливалентной вакцины против ГЛПС соответствуют требованиям, предъявляемым к иммунобиологическим медицинским препаратам, вводимым людям, и являются основанием для проведения 1-й фазы клинических испытаний.

Ключевые слова: ГЛПС, вирусы Пуумала, Добрава-Белград, Хантаан, вакцина, доклинические исследования

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Синюгина А. А., Дзагурова Т. К., Ишмухаметов А. А. и др. Доклинические исследования поливалентной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 52–58. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-52-58>.

Pre-Clinical Studies of Inactivated Polyvalent Vaccine Against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

A. A. Sinyugina¹, T. K. Dzagurova¹, A. A. Ishmukhametov^{1,2}, M. V. Balovneva¹, S. S. Kurashova¹, N. A. Korotina¹, M. S. Egorova¹, E. A. Tkachenko^{*1,2}

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Relevance. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a non-transmissible viral zoonosis widespread in Eurasia, and in Russia it occupies a leading position among zoonotic viral infections and one of the first places among all natural focal human diseases. **Aim.** Obtaining evidence of the safety, quality and efficacy of a polyvalent vaccine against HFRS as a result of its preclinical studies using scientific assessment methods that meet the requirements and rules of good laboratory practice. **Materials and methods.** For preclinical studies of the polyvalent vaccine against HFRS, the materials and methods were used in strict accordance with the requirements of the regulatory documents, as well as previously described methods used to control the vaccine at the technological stages of its manufacture. **Results.** The data obtained as a result of preclinical studies of the polyvalent vaccine against

* Для переписки: Ткаченко Евгений Александрович, д.м.н., профессор, руководитель научного направления Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495) 841–90–02, sue_polio@chumakovs.su. © Синюгина А. А. и др.

** For correspondence: Tkachenko Evgeniy A., Dr. Sci. (Med.), professor, scientific supervisor of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495) 841–90–02, sue_polio@chumakovs.su. © Sinyugina AA et al.

HFRS indicate a high immunogenicity and stability of the vaccine, the absence of: acute and chronic toxicity, allergenic, immunotoxic and mutagenic, as well as toxic effects on the reproductive organs of animals, embryo development and offspring, born to females who received the vaccine within 20 days of gestation. **Conclusion.** The obtained results of preclinical studies comply with the requirements for immunobiological medical preparations designed for humans, and are the basis for conducting the 1st phase of clinical trials the polyvalent vaccine against HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), Puumala virus, Dobrava-Belgrade virus, Hantaan virus, vaccine, preclinical studies

No conflict of interest to declare.

For citation: Sinyugina AA, Dzagurova TK, Ishmukhametov AA et al. Pre-Clinical Studies of Inactivated Polivalent Vaccine Against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 52–58 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-52-58](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-52-58).

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусный нетрансмиссивный зооноз, широко распространённый в Евразии, а в России занимающий ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека.

По данным Роспотребнадзора, только с 2000 по 2018 гг. в 68 из 85 субъектов РФ было зарегистрировано 137 430 случаев заболевания ГЛПС, включая 3300 случаев среди детей в возрасте до 14 лет. У 570 больных ГЛПС закончилась летальным исходом.

Возбудителями ГЛПС в России являются вирусы: Пуумала и Добrava-Белград (геноварианты Куркино и Сочи) на территории Европейской части России, Хантаан, Сеул и Амур в Азиатской части России, главным образом на Дальнем Востоке. Вирусы, иммунологически и генетически значительно отличающиеся друг от друга, поддерживают своё существование в природе посредством шести разных видов мышевидных грызунов, являющихся источниками заражения людей.

Противоэпидемические мероприятия при ГЛПС направлены, в основном, на ограничение возможных контактов людей с грызунами с целью снижения риска заражения. Из всего комплекса мер неспецифической профилактики ГЛПС наиболее часто применяемой остается дератизация. Несмотря на определенную эффективность, дератизационные мероприятия для неспецифической профилактики ГЛПС обходятся довольно дорого и, кроме того, их применение обеспечивает лишь кратковременное снижение численности грызунов на обработанных территориях и не решает проблемы ликвидации природного резервуара хантавируса.

Наиболее эффективным методом борьбы с ГЛПС является вакцинопрофилактика, что было продемонстрировано на протяжении последних 20 лет в Китае, Южной и Северной Корее. Однако ни одна из этих вакцин не может применяться в европейских регионах России, поскольку все они производятся на основе хантавирусов Хантаан или Сеул и не обладают защитным действием против вируса Пуумала – основного возбудителя ГЛПС у жителей Европейской части России.

В ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» на основе отечественных штаммов вирусов

Пуумала, Добrava-Белград (геновариант Сочи) и Хантаан разработана поливалентная инактивированная вакцина против ГЛПС.

Успешное внедрение в практику здравоохранения новой вакцины возможно лишь при наличии доказанной в соответствии с современными требованиями высокой степени безопасности и эффективности её применения. Первым этапом в этом направлении являются доклинические исследования. Цель статьи – представить доказательства безопасности, качества и эффективности поливалентной вакцины против ГЛПС в результате проведения её доклинических исследований с применением научных методов оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики.

Материалы и методы

Поливалентная вакцина против ГЛПС (далее вакцина) представляет собой очищенные инактивированные формалином и сорбированные на гидроокиси алюминия хантавирусы Пуумала, Хантаан, Сочи, полученные путем репродукции в перевиваемой культуре клеток VERO. Одна доза (1,0 мл) содержит: действующее вещество – инактивированные хантавирусы Пуумала, Хантаан, Сочи; вспомогательные вещества: альбумин человека (донорский для внутривенного капельного введения, 1 мг) – стабилизатор; фосфатный буфер – 0,5 мл, среда 199 Хенкс – растворитель/стабилизатор до 0,5 мл; алюминия гидроксид (1,0 мг) – сорбент. Для проведения доклинических исследований вакцины, включающих определение следующих характеристик: иммуногенность и стабильность, острая и хроническая токсичность, алергизирующие и иммунотоксические свойства, эмбриотоксическое воздействие, влияние вакцины на репродуктивную функцию, а также мутагенные свойства вакцины, использовали материалы и методы в строгом соответствии с требованиями регламентирующих официальных документов [1–12]. Установление мутагенных свойств вакцины было проведено в тесте Эймса в микропланшетном формате (Ames MPFTTM 98/100/1535/1537, Xenometrix, Швейцария).

Кроме того, были использованы описанные ранее методы [13–14], применяемые для контроля вакцины на технологических этапах её изготовления.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

В экспериментах использовались половозрелые и неполовозрелые аутбредные мыши, крысы морские свинки и мыши линии BALB/c. Животные поступали из Филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России.

Содержание животных. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с «Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных», Правилами надлежащей лабораторной практики, с правилами, утвержденным МЗ СССР 06.07.73 г., по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Эвтаназия осуществлялась с помощью CO₂-камеры. Животные находились там до полной потери сознания, затем животное извлекалось, вскрывалась грудная полость, и осуществлялось полное стерильное обескровливание шприцем из полостей сердца.

Уровень статистической значимости различий между выборками оценивали с помощью критериев Манна Уитни. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднегеометрическое значение титра нейтрализующих антител, m – стандартная ошибка среднего. Достоверность различий выборочных совокупностей оценивались по критериям Стьюдента-Фишера и Вилкоксона. Результаты исследования иммуногенной стабильности вакцины проанализированы в программе GraphPad Prism версии 8.2.0.

Результаты и обсуждение

1. Иммуногенность и стабильность вакцины

Исследования иммуногенной активности готовой вакцины на разных сроках её хранения в регламентированных условиях (6, 12 и 24 месяцев) проводили с помощью иммунизации мышей BALB/c с последующим определением в сыворотках крови животных нейтрализующих антител к хантавирусам Пуумала (ПУУ), Хантаан (ХТН) и Сочи (СОЧИ) (табл. 1).

По результатам выявления нейтрализующих антител к вирусам Пуумала, Хантаан и Сочи можно сделать заключение о том, что вакцина через 6 и 12 месяцев хранения в регламентируемых условиях сохраняла исходный уровень иммуногенности. Через 2 года хранения отмечено снижение титров нейтрализующих антител, тем не менее вакцина до разведения 1/8 включительно индуцирует выработку нейтрализующих антител в титре более, чем 1/20.

Исследование стабильности вакцины по неспецифическим показателям не выявило отклонений от нормы (табл. 2).

Аномальная токсичность: ни у одного подопытного животного (белые беспородные мыши и морские свинки) не выявлено наличия инфильтратов в месте введения вакцины. Не было отмечено снижения веса у животных через 7 суток после введения вакцины, что свидетельствует об отсутствии аномальной токсичности испытуемых образцов вакцины.

Пирогенность вакцины: после введения трем кроликам до и после хранения в регламентируемых условиях в течение 2 лет вакцина оставалась апиrogenной.

Таким образом, по физико-химическим параметрам, стерильности, отсутствию пирогенности и аномальной токсичности вакцина после 2-х лет хранения полностью соответствовала требованиям регламентирующих документов на вакцинные препараты, вводимые людям.

2. Исследование острой токсичности вакцины

Перечень исследований острой токсичности вакцины включал следующие разделы: влияние кратного внутримышечного введения вакцины на общее состояние и поведенческие реакции половозрелых и неполовозрелых мышей; поведение мышей в «открытом поле»; эмоциональная реактивность животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»; клиническая характеристика интоксикации; оценка состояния животных на внутривенное и внутримышечное введение вакцины; результаты некропсии.

Проведенные экспериментальные исследования острой токсичности на аутбредных мышках и морских свинках показали, что вакцина в условиях внутримышечного применения максимальных доз не оказывает токсического действия на организм лабораторных животных. При исследовании острой токсичности вакцины на аутбредных половозрелых и неполовозрелых мышках значения ЛД₅₀ установить не удалось, в связи с отсутствием гибели экспериментальных животных. Максимальная доза вакцины при внутримышечном введении составила 1,5 дозы на половозрелую мышку и 5 доз на морскую свинку и была ограничена предельно возможными объемами введения для данного вида животных. Клиническая картина интоксикации при применении исследуемой вакцины была выражена неярко, наблюдалось незначительное угнетение общего состояния, при внутримышечном введении – хромота, гиподинамия. Причем, все указанное, в основном, было характерно как для животных, получавших вакцину, так и для тех, которые получили физиологический раствор. Наблюдаемые побочные эффекты исчезали в течение 2-х часов от момента введения препаратов.

Ежедневное наблюдение за общим состоянием животных, поведенческими реакциями в руках и на открытой площадке, а также изучение индивидуального поведения показали, что введение вакцины не оказало отсроченного влияния на общее состояние, ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональный статус экспериментальных животных.

Вскрытие животных спустя 14 дней после введения вакцины не показало наличия каких-либо остаточных явлений, связанных с перенесенной интоксикацией.

По результатам патоморфологических исследований внутримышечное введение вакцины в максимальных дозах не вызывало развития дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и стромах внутренних органов.

Таким образом, вакцина не обладала токсическим и местно-раздражающим действием при введении лабораторным животным.

Таблица 1. Нейтрализующие антитела в сыворотках крови мышей BALB/c после иммунизации вакциной с разными сроками хранения

Table 1. Neutralizing antibodies in the blood sera of BALB / c mice after immunization with the vaccine with different storage time

Разведение вакцины Vaccines dilution	Вирусы Viruses	Сроки хранения вакцины Storage time vaccines							
		0		6 месяцев months		12 месяцев months		24 месяца months	
		Среднее арифм. титров Arithmetic mean titers	Среднее геометр. титров Geometric mean titers	Среднее арифм. титров Arithmetic mean titers	Среднее геометр. титров Geometric mean titers	Среднее арифм. титров Arithmetic mean titers	Среднее геометр. титров Geometric mean titers	Среднее арифм. титров Arithmetic mean titers	Среднее геометр. титров Geometric mean titers
н/р not dilution	ПУУ Puumala virus	-	-	-	-	544 ± 48,8	9,1 ± 0,1	140 ± 14,4	7,1 ± 0,2
	ХТН Hantaan virus	-	-	-	-	512 ± 52,2	8,9 ± 0,5	80 ± 15,4	6,3 ± 0,3
	СОЧИ Sochi virus	-	-	-	-	480 ± 53,3	8,8 ± 0,2	68 ± 12,6	6,1 ± 0,2
1/2	ПУУ Puumala virus	584 ± 38,6*	9,2 ± 0,4**	576 ± 56,8	9,1 ± 0,3	304 ± 44,3	8,1 ± 0,2	60 ± 14	5,9 ± 0,3
	ХТН Hantaan virus	540 ± 68,6	9,1 ± 0,4	546 ± 45,8	9,1 ± 0,1	240 ± 26,7	7,8 ± 0,2	40 ± 14,4	5,3 ± 0,3
	СОЧИ Sochi virus	488 ± 46,4	8,9 ± 0,6	512 ± 52,2	8,9 ± 0,2	224 ± 26,1	7,7 ± 0,2	30 ± 6,5	4,9 ± 0,2
1/8	ПУУ Puumala virus	128 ± 13,1	6,9 ± 0,2	118 ± 13,1	7,3 ± 0,2	128 ± 13,1	6,3 ± 0,5	44 ± 8,9	5,5 ± 0,2
	ХТН Hantaan virus	192 ± 36,1	7,3 ± 0,3	240 ± 26,7	6,8 ± 0,2	112 ± 13	6,7 ± 0,2	40 ± 14,4	4,8 ± 0,2
	СОЧИ Sochi virus	112 ± 13,1	6,7 ± 0,2	128 ± 13,1	6,9 ± 0,2	104 ± 12,2	6,6 ± 0,1	28 ± 5,5	4,8 ± 0,3
1/32	ПУУ Puumala virus	26,6 ± 4,2	4,7 ± 0,2	16 ± 3,4	4,5 ± 0,2	24 ± 4,4	4,6 ± 0,2	< 20	< 4,3
	ХТН Hantaan virus	22,8 ± 3,1	4,5 ± 0,1	20 ± 3,4	4,6 ± 0,2	23 ± 4	4,5 ± 0,2	< 20	< 4,3
	СОЧИ Sochi virus	26,6 ± 3,6	4,6 ± 0,2	26 ± 5,4	4,8 ± 0,2	23 ± 3,33	4,5 ± 0,2	< 20	< 4,3

Примечание: *среднеарифметическое титров антител ± стандартная ошибка, **среднегеометрическое титров антител, выраженное в log₂ ± стандартная ошибка.

Note: *arithmetic mean titres ± standard error titers, **geometric mean ± standard error

3. Исследование хронической токсичности вакцины

Целью исследования хронической токсичности вакцины являлось: изучение влияния многократного (21 дневного) введения вакцины на массу тела; на общее состояние и поведенческие реакции половозрелых и неполовозрелых мышей (поведение мышей в тесте «открытое поле», в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»); влияния вакцины на биохимические показатели крови, а также патоморфологические и гистологические изменения в ответ на введение вакцины.

В результате проведенных исследований по выявлению хронической токсичности вакцины на аутобредных мышах и морских свинках было показано, что вакцина в условиях многократного пролонгированного внутримышечного 21 дневного введения не оказывала токсического действия на организм лабораторных животных. Динамика массы тела контрольных и экспериментальных животных была положительной на протяжении всего исследования. Наблюдалось незначительное отставание в росте половозрелых и неполовозрелых морских свинок,

Таблица 2. Физико-химический контроль вакцины через 2 года хранения в регламентированных условиях
Table 2. Physico-chemical control of the vaccine after 2 years of storage under regulated conditions

№ п/п	Контролируемый параметр Controlled parameter	Требования (Спецификация) Requirements	Результаты контроля Results of control
1	Описание Description	Непрозрачная суспензия белого цвета Opaque white suspension	Непрозрачная суспензия белого цвета Opaque white suspension
2	Извлекаемый объем, мл Retrievable volume, ml	Не менее номинального (1,0) Not less than nominal (1,0)	Не менее номинального (1,1) Not less than nominal (1,0)
3	Размер частиц Particle size	Вакцина должна свободно проходить в шприц через иглу №0840 The vaccine should pass freely into the syringe through the needle No. 0840	Вакцина проходит свободно в шприц через иглу №0840 The vaccine passes freely into the syringe through the needle No. 088400
4	Механические включения Mechanical inclusions	Не должна содержать видимых механических включений Must not contain visible mechanical impurities	Видимые механические включения не обнаружены No visible mechanical inclusions detected
5	Время седиментационной устойчивости Sedimentation stability time	При встряхивании не должна расслаиваться в течение 5 мин When shaking, do not delaminate for 5 minutes	В течение 5 мин после встряхивания не расслаивается Within 5 minutes after shaking does not exfoliate
6	pH	От 7,2 до 7,6 7.2 to 7.6	7,4
7	Бактериальные эндотоксины, ЕД/доза Bacterial endotoxins, EU/ dose	Не более 25 No more than 25	Менее 25 Less than 25

получавших препараты в максимальном объеме – 0,5 дозы, при отмене препаратов динамика массы тела восстанавливалась. Признаков интоксикации не было выявлено. Снижение активности животных после 21 дневного применения вакцины было незначительным и обратимым. Ежедневное наблюдение во время изучения хронической токсичности за общим состоянием животных, поведенческими реакциями в руках и на открытой площадке, а также изучение индивидуального поведения показали, что внутримышечное введение 2-х доз вакцины не влияло на общее состояние, ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональный статус мышей. Гематологические и биохимические показатели у половозрелых морских свинок при длительном внутримышечном и внутривенном введении вакцины оставались в пределах физиологической нормы. При патоморфологическом исследовании внутренних органов половозрелых и неполовозрелых морских свинок и беспородных белых мышей, которым вводили вакцину и физиологический раствор (контроль) не вызывало раздражения, воспаления или деструкции тканей в месте введения, а также макроскопических изменений головного мозга, внутренних и эндокринных органов, гиперволемического отека внутренних органов, что подтверждается величинами их массовых коэффициентов. Слабовыраженное местно-раздражающее действие при многократном внутримышечном введении наблюдалось у некоторых животных как из опытной, так и из контрольной групп, что может быть обусловлено длительной травматизацией в месте инъекции. Результаты гистологического исследования показали, что пролонгированное введение

вакцины мышам и морским свинкам не сопровождалось развитием дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и строме внутренних органов.

Таким образом, хронической токсичности вакцины не было выявлено.

4. Исследование аллергизирующего действия вакцины

Для определения аллергизирующего действия вакцины использовали тест «реакция общей анафилактики» у половозрелых и неполовозрелых животных, а также тест «конъюнктивальная проба» у половозрелых животных.

При постановке теста «реакция общей анафилактики» у несенсибилизированных и сенсибилизированных морских свинок после введения разрешающей дозы вакцины признаков анафилактической реакции по индексу Weigle практически не было выявлено. Лишь только в одном случае среди сенсибилизированных животных были отмечены признаки слабой аллергической реакции (беспокойство, учащение дыхания, почесывание мордочки и непроизвольное мочеиспускание), которые в течение 30 минут исчезли. Выявленная слабая реакция у одного животного позволяет заключить о возможной способности вакцины к сенсибилизации организма при индивидуальной чувствительности.

При постановке теста «конъюнктивальная проба» после введения разрешающей дозы вакцины животным не было выявлено развития аллергического конъюнктивита при оценке через 15 минут (немедленный тип), а также через 24 и 48 часов (замедленный тип).

5. Исследование иммуотоксичности вакцины

Целью исследования было установление иммуотоксических свойств вакцины при введении половозрелым и неполовозрелым мышам. Для определения антител использовали реакцию гемагглютинации эритроцитов барана. Иммуотоксическое воздействие вакцины на Т-клеточный иммунитет *in vivo* оценивали по реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей к эритроцитам барана.

Сравнение индекса воспаления в тесте определения гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана показало, что вакцина не обладала ни стимулирующим, ни ингибирующим воздействием на иммунную реакцию как половозрелых, так и неполовозрелых мышей.

Введение вакцины в дозе 0,5 и 1,0 не оказывало угнетающего влияния на антителогенез; титр гемагглютининов был незначительно выше в сыворотках крови половозрелых мышей испытываемой группы по сравнению с контрольной группой (разница 0,51 \log_2), а значение индекса реакции составляло 1,07.

В испытываемой группе неполовозрелых мышей также отмечалась некоторая тенденция к увеличению общего титра антител в сыворотках крови мышей, иммунизированных вакциной, однако значение индекса реакции (1,18) не превышало порог, указывающий на стимулирующий эффект.

6. Исследование эмбриотоксического действия вакцины

Исследование эмбриотоксического действия вакцины на репродуктивную систему половозрелых белых крыс, а также антенатального повреждающего действия в постнатальном периоде на развитие эмбрионов крыс показало отсутствие токсического действия на репродуктивные органы животных, на развитие эмбрионов и на потомство, родившееся от самок, получавших вакцину в течение 20 дней беременности, в независимости от путей её введения.

Внутримышечное введение самкам крыс вакцины в одной и трех прививочных дозах с 1 по 19 день беременности не оказывало эмбриотоксического действия: показатели эмбрионального развития в опытных группах не имели статистически значимых отклонений от показателей в группе контроля; физическое развитие, скорость развития сенсорно-двигательных функций и эмоционально-двигательная активность потомства опытных и получавших вакцины крыс также не выявило отклонений от нормы.

7. Исследование влияния вакцины на репродуктивную функцию животных

В период введения вакцин снижения темпов прироста массы тела, изменений в поведении, гибели животных не отмечалось ни в одной из изучаемых групп самцов или самок. Индекс беременности достоверно не отличался в изучаемых группах. При вскрытии самок не было выявлено повышения уровней пред- и постимплантационной смертности в подопытных группах по сравнению с соответствующими

контрольными группами. У оставленных рожать самок, каких-либо особенностей в протекании родов и заботе о потомстве не отмечено. Уровни гибели новорожденных крысят, соотношение самцов и самок в помете не различались в изучаемых группах. Сроки отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов были синхронны в пометах подопытной и контрольной групп. Открытие глаз у потомства самцов и самок, получавших вакцину, произошло практически в те же сроки, как и в контрольной группе. Опускание семенников и открытие влагалища по срокам также не отличались в изучаемых группах.

Анализ полученных данных показал, что длительное внутримышечное введение вакцины в прививочной для человека дозе не оказывает воздействия на репродуктивную функцию самцов и самок крыс.

8. Исследование мутагенных свойств вакцины в тесте Эймс

В качестве индикаторных микроорганизмов были использованы бактериальные штаммы *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, в геном которых внесены мутации по типу замены пар оснований и сдвига рамки считывания. В результате мутаций у бактериальных штаммов была потеряна способность к росту на безгистидиновой среде. Воздействие потенциальных мутагенов могло привести к индукции обратных мутаций и способности к росту на среде, не содержащей гистидин.

В качестве негативного контроля применяли стерильную воду для инъекций. Для тестируемых препаратов количество His⁺-ревертантов в секциях с негативным контролем в варианте без метаболической активации S9 и в системе с метаболической активацией S9 не превышало максимально допустимые значения (≤ 8 для штаммов TA98, TA1535, TA1537 и ≤ 12 для штамма TA100).

В качестве позитивного контроля были использованы стандартные мутагены в соответствии с рекомендациями к тесту OECD 471. В варианте без метаболической активации микросомальной фракцией S9 применяли 2-нитрофлуорен (2мкг/мл; штамм TA98), N-оксид-4-нитрохинолин (0,1 мкг/мл; штамм TA100), N4-аминоцитидин (100 мкг/мл; штамм TA1535), 9-аминоакридин (15 мкг/мл; штамм TA1537). В варианте с метаболической активацией микросомальной фракцией печени крыс был использован стандартный мутаген 2-аминоантрацен (5 мкг/мл) для всех штаммов. Количество мутантных колоний в секциях с позитивным контролем превышало минимально допустимое значение (≥ 25 колоний позитивного контроля) в варианте без метаболической активации S9 и в варианте с метаболической активацией S9. При тестировании вакцины в варианте без активации микросомальной фракцией печени и в присутствии фракции S9 не было выявлено мутагенных свойств на штаммах TA98, TA100, TA1535, TA1537 в разведениях препарата 1–0,00001 дозы.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии мутагенных свойств вакцины в тесте Эймса.

Таким образом, полученные нами результаты проведения доклинических исследований поливалентной

вакцины против ГЛПС соответствуют требованиям, предъявляемым к иммунобиологическим медицинским препаратам, вводимым людям, и являются основанием для проведения 1-й фазы клинических испытаний.

Литература

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; 2010.
2. «Правила надлежащей лабораторной практики». Приказ Минздрава Российской Федерации от 01.04.2016 г. №199Н (Зарегистрировано в Минюсте РФ 15.08.2016, регистрационный № 43232); 2016.
3. «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств» (в книге «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Под ред. А.Н. Миронова. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. С. 13–51).
4. «Методические рекомендации по оценке алергизирующих свойств лекарственных средств» (там же, с. 51–64).
5. «Методические рекомендации по оценке иммунотоксического действия лекарственных средств» (там же, с. 64–80).
6. «Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств лекарственных средств» (там же, с. 94–115).
7. «Методические рекомендации по изучению иммуотропной активности лекарственных средств» (там же, с. 624–640).
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова (Иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая. М.: Гриф и К; 2012. 536 с.
9. Доклинические испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения. РД 42-28-8-89. Москва; 1989.
10. Методические рекомендации Управления государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава РФ от 29 декабря 1997 г.
11. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей от 18 марта 1986 года. (Текст изменен в соответствии с положениями Протокола (ETS № 170), дата его вступления в силу 2 декабря 2005 года).
12. Annex 1, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, WHO Technical Report Series, No. 927; 2005.
13. Бархалева О.А., Воробьева М.С., Ладыженская И.П. и др. Вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Биопрепараты. 2011. № 1. С. 27–30.
14. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Юничева Ю.В. и др. Обнаружение и клинико-этиологическая характеристика ГЛПС в субтропической зоне Краснодарского края // ЖМЭИ. 2008. № 1. С. 12–16.

References

1. Federal Law of 12.04.2010 No. 61-FZ "On Circulation of Medicines"; 2010. (In Russ.)
2. «Rules of good laboratory practice». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 1, 2016 No. 199N (Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on August 15, 2016, registration No. 43232); 2016. (In Russ.)
3. «Guidelines for the study of the general toxic effect of drugs» in the book «Guidelines for the conduct of preclinical studies of drugs. Edited by A. Mironov. Part One. M.: Grief and Co.; 2012. P. 13–51). (In Russ.)
4. «Guidelines for the evaluation of allergenic properties of drugs» (ib. P. 51–64). (In Russ.)
5. «Guidelines for the evaluation of the immunotoxic effect of drugs» (ib. P. 64–80). (In Russ.)
6. «Guidelines for the evaluation of mutagenic properties of drugs» (ib. P. 94–115). (In Russ.)
7. «Guidelines for the study of the immunotropic activity of drugs» (ib. P. 624–640). (In Russ.)
8. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Ed. AN Mironova (Immunobiological drugs). Part two. M.: Grief and K; 2012. 536 p. (In Russ.)
9. Preclinical testing of new medical immunobiological preparations. The main provisions. RD 42-28-8-89. Moscow; 1989. (In Russ.)
10. Methodical recommendations of the Office of State Control medicines and medical equipment of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 29, 1997. (In Russ.)
11. The European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes of March 18, 1986. (Text modified in accordance with the provisions of the Protocol (ETS No. 170), its effective date is December 2, 2005). (In Russ.)
12. Annex 1, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, WHO Technical Report Series, No. 927; 2005.
13. Barkhaleva OA, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP, et al. Hemorrhagic fever vaccine with renal syndrome. Biological products. 2011;1:27–30. (In Russ.)
14. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Yunicheva YuV, et al. Detection and clinical and etiological characteristics of HFRS in the subtropical zone of the Krasnodar Territory. ZhMEI. 2008;1:12–16. (In Russ.)

Об авторах

- **Александра Александровна Синюгина** – научный сотрудник, руководитель производственного направления Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-0173, asina.78@mail.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-00026416-2573>.
- **Тамара Казбековна Дзагурова** – заведующая лабораторией Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-094, centrgrlps@yandex.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-6656-1682>.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – генеральный директор Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-9002, ishmukhametov@chumakovs.su. ORCID: <https://doi.org/0000-0001-6130-4145>.
- **Мария Владимировна Баловнева** – старший научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-094, mashasm@yandex.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0003-2198-7521>.
- **Светлана Сергеевна Курашова** – младший научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-094, svetlanak886@yandex.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0001-9934-699X>.
- **Наталья Александровна Коротина** – научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-094, ryggik@gmail.com. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-9038-7717>.
- **Мария Сергеевна Егорова** – старший научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-094, masha0787@mail.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0003-3642-6444>.
- **Евгений Александрович Ткаченко** – руководитель научного направления Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-9035, evgeniytkach@mail.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-6829-1241>.

Поступила: 23.05.2019. Принята к печати: 22.08.2019.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Aleksandra A. Sinyugina** – researcher, head of production of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-0173, asina.78@mail.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-00026416-2573>.
- **Tamara K. Dzagurova** – head of laboratory of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094centrgrlps@yandex.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-6656-1682>.
- **Aidar A. Ishmukhametov** – general director of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-9002, ishmukhametov@chumakovs.su. ORCID: <https://doi.org/0000-0001-6130-4145>.
- **Maria V. Balovneva** – leading researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094, mashasm@yandex.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0003-2198-7521>.
- **Svetlana S. Kurashova** – junior researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094, svetlanak886@yandex.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0001-9934-699X>.
- **Natalya A. Korotina** – researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094, ryggik@gmail.com. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-9038-7717>.
- **Maria S. Egorova** – senior researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094, masha0787@mail.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0003-3642-6444>.
- **Evgeniy A. Tkachenko** – scientific supervisor of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-9035, evgeniytkach@mail.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-6829-1241>.

Received: 23.05.2019. Accepted: 22.08.2019.
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-59-66>

Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение

Е. А. Шмелева*, А. Е. Вершинин, С. С. Андина

ФБУН МНИИЭМ им Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают лидирующее положение в инфекционной патологии. У пациентов, часто болеющих ОРЗ в большинстве случаев имеет место ЛОР-патология на фоне иммунодефицитных состояний. Таким заболеваниям часто подвержены большие коллективы людей. Возбудителями таких заболеваний, как правило, являются патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Для решения этой проблемы были предложены лечебные вакцины-иммуномодуляторы. Цель таких препаратов усилить специфическую резистентность к большому количеству условно-патогенных микроорганизмов. **Цель работы** – показать профилактическую, терапевтическую эффективность и иммунологическую безопасность метабиотического препарата из симбионтных коринебактерий. **Материалы и методы.** В работе использовался препарат Кодивак – структурный компонент клеточной стенки симбионтных коринебактерий *C. d* (tox -). В исследовании на длительных бактерионосителях Cd tox+ изучены терапевтическая эффективность и иммуномодулирующая безопасность в сравнении с некоторыми вакцинными препаратами. **Результаты и обсуждение.** У всех носителей, прошедших курс лечения препаратом Кодивак, прекратилось выделение Cd tox+, подтвержденное бактериологическим анализом, а состояние ротоглотки соответствовало физиологической норме. Определены количественные показатели содержания лимфоцитов в крови длительных носителей Cd tox+ до проведения курса лечения Кодивак и после. Показано избирательное иммунокорректирующее воздействие Кодивак на иммунную систему человека. Сравнительный анализ поствакцинальных изменений в численности иммунокомпетентных клеток у пациентов, иммунизированных разными вакцинами показал, что препараты, содержащие в своем составе антигены, отвечающие за патогенность, стимулируют на определенном этапе состояние иммунодефицита. В то время как Кодивак не вызывает значительных отклонений в составе субпопуляции лимфоцитов от показателей физиологической нормы. **Выводы.** Полученные результаты подтверждают возможность и необходимость использования препарата Кодивак не только для санации длительных носителей, но и в терапевтических и профилактических целях в коллективах риска по заболеваемости ОРЗ микробной и вирусной этиологии а также в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства для восстановления микросимбиогенеза в биотопе верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: бактериальные вакцины, метабиотик, симбионтные коринебактерии, иммунологическая безвредность, терапевтическая эффективность.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Шмелева Е. А., Вершинин А. Е., Андина С. С. Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 59–66. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-59-66>.

Metabiotic Medicine of Symbiotic Corynebacteria: Prevention, Treatment and Immunological Safety

E. A. Shmeleva**, A. E. Vershinin, S. S. Andina

Abstract

Relevance. Acute respiratory diseases (ARD) occupy a leading position in infectious pathology. Patients who often suffer from the acute respiratory diseases, in most cases have an ENT pathology against the background of immunodeficiency state. Large groups of people are often affected by such diseases. As a rule, the causative agents of such diseases are pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. To solve this problem, therapeutic immunomodulatory vaccines have been proposed. The goal of such drugs is to enhance specific resistance to a large number of conditionally pathogenic microorganisms. **Aims.** The purpose of this work is to demonstrate the prophylactic, therapeutic efficacy and immunomodulating safety of a metabiotic preparation produced from symbiotic corynebacteria. **Materials and methods.** A medicine Kodivak, a structural component of the cell wall of the symbiotic corynebacterium (*Corynebacterium diphtheriae* (tox +)) was used in the work. The study on long term Cd tox + bacteria carriers examined the therapeutic efficacy as well as immunomodulating safety of Kodivak compared with some vaccines. **Results and discussion.** All carriers who have undergone the treatment with Kodivak stopped the release of Cd tox +, which was confirmed by a bacteriological analysis, and the condition of the oropharynx corresponded to the physiological norm. The quantitative indicators of the content of lymphocytes in the blood of the long-term carriers of *C. diphtheriae* tox + were determined before and

* Для переписки: Шмелёва Елена Александровна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник МНИИЭМ им Г. Н. Габричевского, 125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Шмелёва Е. А. и др.

** For correspondence: Shmeleva Elena A, Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow 125212 Russia. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Shmeleva EA et al.

after the course of treatment with Kodivak. Selective immunocorrecting effect of Kodivak on the human immune system is shown. A comparative analysis of post-vaccination changes in the number of immunocompetent cells of patients immunized with different vaccines showed that medicines containing antigens that are responsible for pathogenicity stimulate the state of immunodeficiency at a certain stage. While Kodivak does not cause significant deviations in the composition of the subpopulation of lymphocytes from the physiological norm. **Conclusions.** The findings confirm the possibility and necessity of using Kodivak not only for the rehabilitation of long-term carriers, but also both for therapeutic and prophylactic purposes in the risk groups of ARD morbidity of microbial and viral etiology as well as a nonspecific immunomodulating agent for the restoration of microsymbiogenesis in the upper respiratory tract biotopes.

Key words: bacterial vaccines, metabiotic, symbiotic corynebacteria, immunological safety, therapeutic efficacy

No conflict of interest to declare.

For citation: Shmeleva EA, Vershinin AE, Andina SS. Metabiotic Medicine of Symbiotic Corynebacteria: Prevention, Treatment and Immunological Safety. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 59–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-59-66>.

Введение

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают ведущее место в инфекционной патологии. У пациентов, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, в большинстве случаев имеет место ЛОР-патология на фоне иммунодефицитных состояний. Это тонзиллиты, риносинуситы, фарингиты, ларингиты, отиты. В развитии этих заболеваний непосредственно участвуют местные структуры – миндалины, лимфоидная ткань, ассоциированные со слизистыми оболочками верхних дыхательных путей и системой местного (мукозального) иммунитета. Таким заболеваниям часто подвержены большие коллективы людей. Эти больные составляют группу риска по развитию бронхолегочных и отоларингологических заболеваний, нуждаются в адекватной реабилитации в период реконвалесценции и в своевременной профилактике повторных заболеваний. Возбудителями заболеваний, связанных с ЛОР-патологией, как правило, являются патогенные или условно-патогенные микроорганизмы [1,2]. Современный молекулярно-генетический подход к идентификации микробных клеток в различных биотопах человека, выявил, что их содержание невероятно велико [3–9]. В здоровом организме существует и размножается большое количество разнообразных видов микробов и вирусов, причем люди не испытывают от этого никакого неудобства. Постоянно обитающие в открытых полостях человека микробные сообщества являются жизненно важным фактором, поскольку их представители вовлекаются в синтез и деградацию как собственных субстанций, так и макроорганизма, и вносят значительный положительный вклад в физиологию человека, а их функциональное и структурное единство так велико, что обычно рассматривается как «единый организм» [4,10–12].

Нормально функционирующие микрэкосистемы человека, как правило, имеют сбалансированный набор многих видов микроорганизмов, которые находятся в состоянии симбиогенеза. Результирующая кинетика продукции метаболитов

в таких экосистемах близка к нулю [10]. Но если происходят изменения в окружающей среде (отрицательное антропогенное давление, длительное и бесконтрольное применение антибиотиков, массивная транслокация патогенов из внешней среды, снижение иммунологической резистентности), то система выводится из стационарного состояния, происходят изменения в структуре микроорганизмов, смена одного вида другим с увеличением численности отдельных популяций [10]. Преимущество обычно получают более агрессивные с набором патогенных свойств возбудители инфекционных заболеваний. Это, как правило, возбудители респираторных инфекций органов дыхания (особенно у часто болеющих ОРЗ детей), а также хронические рецидивирующие воспалительные заболевания [13,14].

Для решения этой проблемы были предложены лечебные вакцины – иммуномодуляторы [13,15–17]. Цель таких препаратов усилить специфическую резистентность к большому количеству условно-патогенных микроорганизмов, поэтому число штаммов, из которых готовят вакцины, может быть достаточно велико (ИРС-19, Имудон и др.). Есть препараты, которые содержат отдельные компоненты клетки, например, рибосомы (Рибомунил) или другие фракции микроорганизмов (табл. 1).

Большинство лечебных вакцин представляют собой лизаты целых клеток условно-патогенных бактерий. Комплексные вакцины повышают устойчивость одновременно к нескольким видам инфекций. Это происходит за счет большого количества специфических антигенов и общих – неспецифических, как правило, адьювантного действия (липидные и полисахаридные фракции) [16]. Сила иммунного ответа таких вакцин зависит от особенностей их антигенов и ответных реакций иммунокомпетентных клеток. Механизм действия многокомпонентных вакцин – лизатов изучен недостаточно. Исключение составляет – вакцина Иммуовак ВП-4 [13,15,17].

В основе механизмов действия бактериальных иммуномодуляторов лежит активация одновременно

Таблица 1. Лечебные препараты – иммуномодуляторы
Table 1. Medicinal preparations - immunomodulators

Препараты Preparations	Микроорганизмы, входящие в состав препаратов Microorganisms that are part of the preparations	Способ введения Mode of administration	Профилактика и лечение инфекционных заболеваний Prevention and treatment of infectious diseases
Бронхо-Мунал лиофилизат Broncho-Munal lyophilisate	<i>Str. pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> , <i>Str. vindans</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i> (8 возбудителей)	10 капсул в день, 3 месяца 10 capsules per day, 3 months	Все иммунотерапевтические препараты являются иммуномодуляторами, так как влияют на функции иммунной системы. Применяются при острых и хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания. Их назначают при ринитах, фарингитах, при частых респираторных инфекциях, бронхитах, рецидивирующих инфекциях бронхолегочного аппарата и т.д. All immunotherapeutic preparations are immunomodulators, since affect the function of the immune system. Used for acute and chronic inflammatory respiratory diseases. They are prescribed for rhinitis, pharyngitis, frequent respiratory infections, bronchitis, recurrent infections of the broncho-pulmonary apparatus, etc.
ИРС-19 лизат IRS-19 lysate	<i>Streptococcus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>Gaffya tetragena</i> , <i>Moraxella</i> , <i>H. influenza</i> , <i>Diplococcus pneumonia</i> . (19 бактерий)	Интраназально, 2–5 впрыскиваний в сутки Intranasal, 2–5 injections per day	
Имудон лиофилизат Imudon lyophilisate	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Str. sanglus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K.pneumonia</i> , <i>Corynebacterium pseudodiphtheriae</i> , <i>Fusiformis fusiformis</i> , <i>Candida albicans</i>	В таблетках, каждый день Pills, every day	
Иммуновак - ВП-4 лиофилизат Immunovak - VP-4 lyophilisate	<i>S. aureus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>Echerichia coli</i>	Для интраназального введения и приема внутрь For intranasal administration and oral administration	
Рибомунил лиофилизат + рибосомы Ribomunyl lyophilisate + ribosomes	<i>K. pneumonia</i> , <i>Str. Pneumonia</i> , <i>Str. Pyogenes</i> , <i>H. influenza</i> , и протеогликаны мембраны <i>K. pneumonia</i>	В таблетках, по 1 таблетке 3 раза в день Pills, 1 pill 3 times a day	
Биостим экстракт гликопротеинов, лиофилизат Biostim glycoprotein extracts, lyophilisate	<i>K. pneumoniae</i>	Таблетки Pills	
Ликолипид синтетический Lycopid synthetic	N – ацетил – глюкозаминил – N – ацетил – мурамил – дипептид	Таблетки, по 1-2 таблетки в день, под язык Pills, 1-2 pills per day, under the tongue	
Метабиотик – пептидогликан клеточных стенок Metabiotic - peptidoglycan of cell walls	Симбионтные <i>C. diphtheriae</i> tox	Спрей – интраназально, инъекции подкожно Spray - intranasal, subcutaneous injections	

специфического и неспецифического иммунитета. При этом для стимуляции иммунного ответа выбраны патогенные или условно-патогенные, а не симбионтные микроорганизмы. Антигены, (метаболиты) таких микроорганизмов не участвуют и не отвечают за регуляцию симбионтных, дружественных отношений в системе микробиоты слизистых верхних дыхательных путей. Следовательно, и иммунная система при контакте с бактериальными лизатами целых клеток испытывает сильное многократное специфическое и неспецифическое угнетающее воздействие на факторы иммунной системы [16,18]. В то же время хорошо известно, что функции иммунной системы значительно шире, чем обеспечение невосприимчивости к тем или иным возбудителям инфекций [19, 20]. Иммунная система, поддерживая иммунологический гомеостаз, через бактериальные

сигнальные молекулы и метаболиты принимает участие в симбиогенезе микробиотопов макроорганизма. Поэтому в характеристику эффективности и безвредности профилактических и лечебных вакцин – иммуномодуляторов предлагалось ввести показатели иммунологической безопасности [14,19].

Любая вакцинация наряду со специфическим иммунным ответом вызывает неспецифические сдвиги в системе иммунокомпетентных клеток человека, проявляющиеся в изменении численности и функциональной активности различных популяций лимфоцитов [19,20]. Вакцинация – процесс, сопровождающийся периодом временного Т- иммунодефицита, обусловленного перестройкой в системе иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов. Разные вакцинные препараты вызывают различные по глубине и продолжительности

неспецифические сдвиги в состоянии иммунной системы [20]. Проблема также осложняется особенностями иммунного ответа в период перестройки системы в онтогенезе [14,17]. Физиологическая незрелость иммунной системы в детском возрасте обуславливает проблемы детских инфекций [17]. Поэтому корректировать иммунологические нарушения у таких детей задача сложная и ответственная. Бактериальные вакцины из условно- патогенных бактерий при многократном и длительном введении затрагивают и активируют кроме специфического неспецифический врожденный иммунитет [20]. При этом они не инициируют продолжительной и стойкой защиты от возбудителей [17,20].

Сведения о микробиоме человека подтверждают ведущую роль в симбиогенезе его экосистем симбионтных бактерий. Роль условно-патогенных бактерий вторична, кратковременно активна и проявляется только при дисбиотических нарушениях [2,4,7,14]. В то время как симбионтные бактерии и их метаболиты определяют ведущую роль в симбиогенезах экосистем человека [9,10]. Следовательно, функциональное влияние метаболитов симбионтных бактерий на механизмы иммунной системы, закрепленное эволюцией (в том числе и в онтогенезе), является древним (врожденными) и положительно – безопасным для макроорганизма [10,14].

Поэтому выбор штаммов симбионтных бактерий и их метаболитов определяет положительный эффект коррекции механизмов иммунитета [4,21,22]. Биохимическая природа и функциональная активность препарата – метаболитика должна вносить только положительный вклад как в микросимбиогенез, так и в иммунный ответ организма человека [21]. Симбионтные нетоксигенные коринебактерии (вид *Corynebacterium diphtheriae* tox) – плейоморфная, многочисленная группа микроорганизмов, определяющаяся во всех открытых полостях человека (коже, слизистой ротоглотки, уретры, вагинальном биотопе и др.) Коринебактерии, относящиеся к виду *Corynebacterium diphtheria* делятся на Cd tox⁺ и Cd tox⁻. Продуцирующие дифтерийный токсин (Cd tox⁺), являются возбудителями острого инфекционного заболевания дифтерии у людей. Заболевание характеризуется поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей (нос, гортань, миндалины, трахея) с тяжелой интоксикацией. Синтезируемый Cd (tox⁺) токсин поступает в кровоток и поражает жизненно важные органы [23]. В месте вегетации возбудителя образуется воспалительный процесс. При наличии противодифтерийного иммунитета (защитный уровень антитоксических противодифтерийных антител) инфекционный процесс не развивается, но возможна вегетация Cd (tox⁺) – носительство [21,23].

Длительное носительство возбудителя дифтерии *C. d* (tox⁺) протекает на уровне высоких и гипервысоких защитных титров антитоксических антител

и при хроническом воспалительном состоянии слизистых ротоглотки [23]. Такие люди в большинстве случаев отягощены аллергическим статусом. Санация антибиотиками и антисептиками не предотвращает длительного и рецидивирующего носительства *C. d* (tox⁺). Для лечения носителей был разработан препарат – метаболитик, состоящий из структурных компонентов клеточной стенки нетоксигенных симбионтных коринебактерий [21]. Как отмечалось, симбионтные коринебактерии *C. d* (tox⁻) входят в состав микробиома человека и идентифицируются во всех биотопах открытых полостей [23]. Следовательно, метаболиты симбионтных коринебактерий принимают участие как в симбиогенезе микроекосистем (например, слизистых ротоглотки, кожи и т.д.), так и в иммунных реакциях макроорганизма.

Цель настоящей работы показать профилактическую, терапевтическую эффективность и иммуномодулирующую безопасность метаболитического препарата из симбионтных коринебактерий.

Материалы и методы

Препарат метаболитик Кодивак – структурный компонент клеточной стенки симбионтных коринебактерий *C. d* (tox⁻), пептидополисахаридной природы [21]. Препарат прошел клинические испытания на базе 1 КИБ г. Москвы, получил разрешение на использование в практике здравоохранения, но его производственный выпуск не состоялся. Согласно утвержденной МЗ РФ «Инструкции по применению» препарат предназначен для лечения длительных носителей возбудителя дифтерии *C. d* (tox⁺). Длительная персистенция возбудителя дифтерии сопровождается постоянным выделением токсина в кровяное русло пациента, о чем свидетельствуют высокие показатели содержания антитоксина в крови. Носительство происходит на фоне патологических воспалительных процессов слизистых верхних дыхательных путей.

Курс лечения, (согласно «Инструкции по применению»), предусматривает трехкратное подкожное введение препарата в соответствующих возрастных дозах (дети, подростки, взрослые). Клиническое, бактериологическое, иммунологическое обследование было проведено у 40 взрослых лиц длительных носителей возбудителя дифтерии. Все пациенты прошли курс лечения препаратом с положительным эффектом. Определение численности субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами фирмы Сорбент Ltd и согласно рекомендациям «Доклиническая и клиническая оценка иммуномодулирующего действия вакцинных препаратов» [22].

Фрагменты работы по изучению иммуномодулирующего действия некоторых микробных вакцин и Кодивак выполнены сотрудниками отдела иммунологии Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского (В. Н. Николаенко,

Т. К. Лопатина) [20]. Обследовано 28 человек, иммунизированных вакциной менингококковой полисахаридной серогруппы А; 28 человек (14 взрослых и 14 детей), ревакцинированных АДС-М – анатоксином; 14 человек, иммунизированных комплексным препаратом анатоксинов анаэробных бактерий и АДС-М – анатоксином; 13 человек, иммунизированных Кодивак. Все привитые обследовались в динамике: 1–2 раза до вакцинации и 2–7 раз после введения препаратов. Численность каждой субпопуляции лимфоцитов у обследуемого пациента характеризовали тремя показателями:

1. относительная численность данной субпопуляции (процент, который она составляет среди лимфоцитов);
2. абсолютное количество клеток данной субпопуляции в 1 мл периферической крови;
3. абсолютное количество клеток данной субпопуляции после иммунизации, выраженное в процентах к исходному абсолютному количеству.

Достоверность результатов показателей клеток субпопуляций лимфоцитов оценивали по t-критерию Стьюдента [9,20].

Результаты и обсуждение.

Выявлены количественные показатели содержания лимфоцитов в крови длительных носителей *C. diphtheriae* tox⁺ с патологией ЛОР-органов до проведения курса лечения препаратом и после (табл. 2). Выяснилось, что до введения препарата отмечены индивидуальные отклонения в содержании лимфоцитов по сравнению с содержанием популяций этих же клеток в крови здоровых лиц (возрастная норма). Поэтому все обследованные 40 человек в зависимости от исходных показателей были разделены на три группы. В первую группу вошли носители с низким исходным содержанием лимфоцитов, во вторую – с высоким, и в третью – с показателями содержания лимфоцитов, соответствовавших норме.

Так, перед введением препарата низкие показатели лимфоцитов CD3 отмечены у 11 пациентов, CD4 – у 28, CD8 – у 20, соотношение CD4/CD8 – у 17, CD16 – у 21, CD19 – у 4. У всех лиц первой группы показатели содержания достоверно ниже, чем в контрольной группе (исключение – показатели лимфоцитов CD 19). После проведения курса лечения препаратом Кодивак содержание лимфоцитов увеличилось у всех пациентов, приближаясь к показателям нормы.

В группу носителей с высоким содержанием лимфоцитов в крови попали: CD3 – 13 человек; CD4 – 7; CD8 – 10; CD4/CD8 – 12; CD16 – 12 и CD19 – 16 человек. После курса лечения содержание лимфоцитов в крови лиц второй группы снизилось, приближаясь к показателям контрольной группы.

У носителей третьей группы, в крови которых исходное содержание лимфоцитов соответствовало

норме, после введения препарата количество лимфоцитов в крови осталось прежним, т.е. оно колебалось в пределах верхней и нижней границы нормы.

Полученные данные свидетельствуют об избирательном иммуномодулирующем воздействии метабиотика из симбионтных коринебактерий на иммунную систему человека. Показатели содержания лимфоцитов находятся в прямой зависимости от исходного иммунного статуса. Так, при низкой исходной концентрации наблюдается стимуляция их содержания, при высокой – снижение, при концентрации, соответствующей норме, содержание лимфоцитов не меняется. Следовательно, можно говорить об иммунологической безвредности препарата и его иммунокорректирующих свойствах.

У всех носителей прекратилось выделение Cd tox⁺, подтвержденное бактериологическим анализом, а состояние ротоглотки соответствовало физиологической норме.

В таблице 3 представлены исходные и после введения Кодивак данные по содержанию лимфоцитов у здоровых взрослых добровольцев. Видно, что у здоровых людей Кодивак не вызывал значимых отклонений в численности лимфоцитов, которые изначально соответствовали норме (доброволец К.). В то же время под влиянием Кодивак происходит снижение или повышение исходно высоких или низких показателей лимфоцитов (добровольцы Е. и Н.). Поствакцинальные изменения в соотношении численности Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4 и CD8) стремятся к равновесному состоянию физиологической нормы, т.е. доминирование иммуносупрессии или активной стимуляции, характерной для многих вакцин, не наблюдается.

На рисунке схематично представлены показатели поствакцинальных изменений в численности иммунокомпетентных клеток у пациентов, иммунизированных различными вакцинами. Видно, что через 21 день после иммунизации неспецифические изменения характеризовались значимым нарастанием численности Т- супрессоров. Поэтому соотношение иммунорегуляторных субпопуляций в этот период (Т- хелп/ Т- супрес) было значимо снижено. Известно, что у некоторых индивидуумов состояние иммунодефицита (по хелперно-супрессорному отношению) может быть длительным [20]. Самые резкие изменения в иммунной системе выявлены у взрослых и детей после иммунизации дифтерийным и столбнячным анатоксинами. В численности иммунорегуляторных субпопуляций формируется резкий дисбаланс, который выражается в снижении численности Т- хелперов, увеличении количества Т- супрессоров и снижении величины хелперно/супрессорного соотношения. Длительность иммунодефицита (после 21 дня) в данном случае не прослежена.

Самым безвредным оказался препарат из симбионтных коринебактерий (Кодивак), введение

Таблица 2. Численность субпопуляций лимфоцитов у длительных носителей возбудителя дифтерии до и после введения метабиотика

Table 2. The number of lymphocyte subpopulations in long-term carriers of diphtheria pathogen before and after the injection of metabiotic

Группы Groups		Субпопуляции лимфоцитов (% в 1 мл крови) Lymphocyte subpopulations (% in 1 ml of blood)					
		CD3 Т-клетки CD3 T-cells	CD4 Т-хелперы CD4 T-helpers	CD8 Т-супрессоры CD8 T-suppressors	CD4/CD8 Тх / Тс CD4/CD8 Th / Ts	CD16 НК-клетки CD16 NK-cells	CD19 В-клетки CD19 B-cells
Здоровые, норма Healthy, norm		67,1 ± 1,7	44,5 ± 1,2	25,7 ± 2,1	1,73 ± 0,12	15,0 ± 1,0	11,8 ± 1,3
Исходные показатели ниже нормы Initial indicators below normal	до	55,7 ± 2,3**	34,3 ± 0,9***	18,7 ± 0,8**	1,37 ± 0,06*	8,5 ± 0,8***	8,5 ± 0,6
	после	67,6 ± 3,0 n = 11	36,2 ± 1,5*** n = 28	23,5 ± 1,2 n = 20	1,62 ± 0,08 n = 17	10,1 ± 1,3** n = 21	15,8 ± 2,3 n = 4
Исходные показатели выше нормы Initial indicators above normal	до	75,7 ± 1,9**	54,0 ± 1,9**	29,4 ± 0,8*	2,52 ± 0,17**	23,3 ± 1,8**	24,6 ± 1,3***
	после	68,6 ± 2,0 n = 13	39,4 ± 2,3 n = 7	22,4 ± 1,1 n = 10	1,63 ± 0,08 n = 12	15,3 ± 1,7 n = 12	17,0 ± 1,1** n = 26
Исходные показатели соответствуют норме Initial indicators correspond to normal	до	66,5 ± 0,4	44,0 ± 0,0	26,0 ± 0,4	1,71 ± 0,03	15,1 ± 0,4	12,0 ± 0,0
	после	64,1 ± 2,9 n = 14	38,5 ± 3,2 n = 4	22,19 ± 1,0 n = 16	1,84 ± 0,2 n = 11	12,3 ± 1,5 n = 7	19,3 ± 0,8 n = 3

Примечание: n – число обследованных, отличие от нормы значимо при *p – 0,05; **p – 0,01; ***p – 0,001.
Note: n – number of patients, difference from the norm is significant at *p – 0,05; **p – 0,01; ***p – 0,001

Таблица 3. Численность субпопуляций лимфоцитов у здоровых людей до и после введения Кодивак

Table 3. The number of lymphocyte subpopulations in healthy people before and after the injection of Kodivak

Фамилия Surname	Возраст, лет Age, years		Субпопуляции лимфоцитов (% в 1 мл крови) Lymphocyte subpopulations (% in 1 ml of blood)					
			CD3 Т-клетки CD3 T-cells	CD4 Т-хелперы CD4 T-helpers	CD8 Т-супрессоры CD8 T-suppressors	CD4/CD8 Тх / Тс CD4/CD8 Th / Ts	CD16 НК-клетки CD16 NK-cells	CD19 В-клетки CD19 B-cells
К.	31	до	69	38	25	1,52	18	12
		после	68	44	24	1,83	17	20
Е.	51	до	66	44	16	2,75	4	21
		после	65	32	24	1,33	8	12
Н.	36	до	70	46	22	2,09	24	15
		после	63	36	22	1,64	8	11
Норма Norm	–	–	68–82	35–55	19–37	1,49–1,84	8–22	6–16

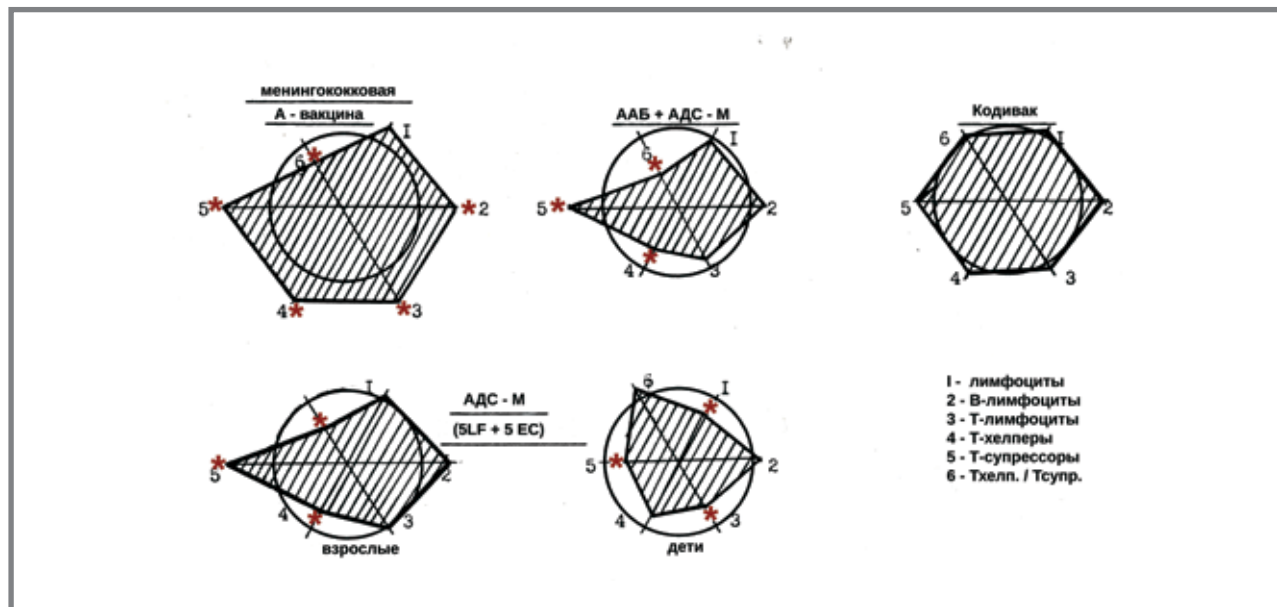
которого в организм не вызывало значимых отклонений в численности субпопуляций.

Следует подчеркнуть, что введение бактериальных вакцин людям наряду со специфическим иммунным ответом вызывает неспецифические сдвиги в состоянии иммунной системы – изменение численности различных субпопуляций лимфоцитов и их

функциональной активности. Изменения, возникающие в иммунной системе при введении разных вакцин, имеют ряд общих черт: появление большого количества незрелых иммунокомпетентных клеток и двухфазность неспецифической перестройки иммунной системы. Первая фаза, характеризуется как фаза иммуностимуляции, для нее характерно

Рисунок 1.

Сдвиги в численности субпопуляций лимфоцитов у людей, иммунизированных различными вакцинами
 Figure 1. Shifts in the number of lymphocyte subpopulations in humans, immunized with various vaccines



Примечание: *отличия показателя от исходного уровня значимо ($p < 0,05$).
 Note: *the difference between the indicator and the initial level is significant ($p < 0,05$).

увеличение количества лимфоцитов, принадлежащих к различным субпопуляциям. Через 2–3 недели наступает фаза некоторого угнетения иммунной системы, для нее характерны нормализация или уменьшение численности всех субпопуляций, кроме Т-супрессоров. Величина хелперно-супрессорного отношения обычно значительно снижается. Этот феномен характерен для многих вакцин: столбнячного токсина, адсорбированного столбнячного -дифтерийного анатоксина, вакцин против вирусного гепатита, вакцины против краснухи, живой коревой вакцины, живых гриппозных вакцин. Эта фаза представляет собой период временного Т-иммунодефицита, являющегося необходимым компонентом вакцинного процесса, однако глубина и продолжительность этого периода зависят от многих причин и, в первую очередь, от антигенной структуры, физико-химических свойств вакцины, дозы, кратности введения и индивидуальных особенностей иммунной системы [19,20].

Таким образом, бактериальные вакцины, содержащие в своем составе антигены, отвечающие за патогенность, в поствакцинальном периоде вызывают состояние иммунодефицита, нарушая иммунологический гомеостаз. В то время как метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий Кодивак стремится поддерживать субпопуляции лимфоцитов в состоянии равновесия, определенного физиологической нормой.

Заключение

Выполнено клиническое исследование по оценке иммунитета, связанного с длительным носительством возбудителя дифтерии, сопровождавшегося воспалительным инфекционным процессом на слизистых

верхних дыхательных путей. Бактериологическое обследование пациентов показало, что наряду с доминированием *S. d* (tox^+) на слизистых ротоглотки персистируют условно-патогенные микроорганизмы (стафилококки, пневмококки, стрептококки и т.д.). Длительный патологический процесс свидетельствовал о нарушении иммунного статуса и симбионтных отношений в биотопе.

Выявлено, что на фоне значительного нарушения состава субпопуляций лимфоцитов у носителей (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) после проведения курса лечения метабиотическим препаратом наблюдался положительный saniрующий эффект: прекращалось выделение *Cd tox^+*, исчезали дисбиотические процессы в ротоглотке, хронические воспалительные реакции слизистых, уменьшались размеры миндалин. Поствакцинальные реакции даже у пациентов с выраженным аллергическим статусом протекали в пределах нормы.

Полученные результаты подтверждают возможность и необходимость использования препарата Кодивак не только для санации длительных носителей, но и в терапевтических и профилактических целях, в коллективах риска по заболеваемости ОРЗ и ОРВИ, а также в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства для восстановления микросимбиогенеза в биотопах верхних дыхательных путей.

Современные представления о роли программирования и коррекции врожденного иммунитета должны опираться только на эволюционно закрепленные механизмы симбиогенеза в микробных биотопах человека, где главная роль в иммунной аутостабилизации принадлежит метаболитам симбионтных бактерий. В завершение следует привести

слова выдающегося ученого – микробиолога Н. А. Печуркина (1978): «При разработке противоэпидемических мер представляет интерес сохранение «стационарных состояний» как в системе организм человека – популяции бактерий, так и в системе популяции человека – популяции микроорганизмов.

Применение сильно действующих средств (типа масированного использования антибиотиков, вакцин) может сильно сдвинуть равновесие и привести к неожиданным популяционным взрывам и не только «привычных» патогенов, но и новых форм активировавшихся в измененных условиях».

Литература

1. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей. Под редакцией Д.К. Новикова. Медицинское информационное агентство; 2006.
2. Чувиров Д.Г., Маркова Т.П. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение // РМЖ. 2015.
3. Суворов А.Н. Мир микробов и человек // Природа. 2015. № 5. С. 11–19.
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1, М.; 1998.
5. Alexander K.L., Torgan S.R., Elsun Ch.O. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity // Immunol Rev. 2014. Vol. 260, № 1. P. 206–220.
6. Arrumugam M., Raes L., Pelletier E., et al. Enterotype of the human gut microbiome // Nature. 2011. Vol. 473. P. 174–180.
7. Hyland N.P., Quigley E.M., Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 27. P. 8859–8866.
8. Diaz Hejitz R., Wang S., Anuar F., et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // PNAS. 2011. Vol. 108. P. 3047–3052.
9. Заварзин Г.А. Планета бактерий // Вестник Российской академии наук. 2008. Т. 78, № 4. С. 328–336.
10. Печуркин Н.С. Популяционная микробиология. Новосибирск: Наука; 1979.
11. Перетц Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. М.; 1955.
12. Суворов А.Н. Гонки с микробами: наши шансы // Природа. 2011. № 5. С. 13–24.
13. Ахматова Н.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия иммуномодуляторов микробного происхождения на функциональную активность эффекторов врожденного иммунитета. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.; 2006.
14. Бурмистрова А.П. Иммунный гомеостаз и микросимбиогенез. Метаморфозы и пути развития воспалительных заболеваний кишечника. Челябинск; 1997.
15. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Ахматина Н.К. и др. Поликомпонентная вакцина Иммуновак – ВП-4 и иммунотерапевтическая концепция ее использования для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых условно патогенными микроорганизмами // Журн микробиол. 2019. № 1. С. 43–49.
16. Медунцин Н.В. «Лечебные вакцины» // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 3–4. С. 31–35.
17. Фишина Е.А., Серова Т.А., Бишева И.В. и др. Эффективность применения Иммуновак ВП-4 в отношении иммунологических показателей у часто и длительно болеющих детей // Журн микробиол. 2019. № 1. С. 104–110.
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты) Минздрав РФ. Часть вторая. М.; 2013. С. 284–309.
19. Краскина Н.А., Лопатина Т.К., Бляхер М.С. и др. Оценка иммуномодулирующего действия вакцинных препаратов. Методические рекомендации (доклиническая и клиническая оценка). М.; 1990.
20. Николаенко В.Н. Сдвиги в системе иммунокомпетентных клеток у людей, иммунизированных различными вакцинными препаратами. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.; 1990.
21. Шмелева Е.А. Биологическая функция клеточных стенок *C. diphtheriae* и научно-производственная разработка иммуномодулирующего препарата Кодивак. Автореф. дисс. докт. биол. наук. М.; 1991.
22. Шмелева Е.А., Макарова С.И., Корженкова М.П. и др. Некоторые показатели иммунитета при дифтерийной инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 3–4. С. 31–35.
23. Дифтерия. М.: Медицина; 1988.

References

1. Immunology and allergology for ENT doctors. Edited by DK Novikov. Medical Information Agency; 2006. (In Russ.)
2. Chuvirov DG, Markova TP. Viral-bacterial respiratory infections. Prevention and treatment. RMG. 2015. (In Russ.)
3. Suvorov AN. The world of microbes and a human. Priroda. 2015;5:11–19. (In Russ.)
4. Shenderov BA. Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol 1, M.; 1998. (In Russ.)
5. Alexander KL, Torgan SR, Elsun ChO. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. Immunol Rev. 2014;260(1):206–220.
6. Arrumugam M, Raes L, Pelletier E, et al. Enterotype of the human gut microbiome. Nature. 2011;473:174–180.
7. Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. World J Gastroenterol. 2014;20(27):8859–8866.
8. Diaz Hejitz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. PNAS. 2011;108:3047–3052.
9. Zavarzin GA. Planet of bacteria. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2008;78(4):328–336. (In Russ.)
10. Pechurkin NS. Population microbiology. Novosibirsk: Science; 1979. (In Russ.)
11. Peretz LG. The value of normal microflora for the human system. M.; 1955. (In Russ.)
12. Suvorov AN. Race with microbes: our chances. Priroda. 2011;5:13–24. (In Russ.)
13. Akhmatova NK. Molecular and cellular mechanisms of action of microbial immunomodulators on the functional activity of innate immunity effectors. Author. diss. Dr. of med. sciences. M.; 2006. (In Russ.)
14. Burmistrova AP. Immune homeostasis and microsymbiogenesis. Metamorphosis and the ways of development of inflammatory bowel disease. Chelyabinsk; 1997. (In Russ.)
15. Yegorova NB, Kurbatova EA, Akhmatina NK, et al. Polycomponent Immunovac vaccine – VP-4 and the immunotherapeutic concept of its use for the prevention and treatment of diseases caused by conditionally pathogenic microorganisms. Journal microbiol. 2019;1:43–49. (In Russ.)
16. Meduntsin NV. «Therapeutic vaccines». Epidemiology and vaccine prevention. 2002;3–4:31–35. (In Russ.)
17. Fishina EA, Serova TA, Bisheva IV, et al. Effectiveness of using Immunovac VP-4 in relation to immunological parameters of frequently and long-term sick children. Journal microbiol. 2019;1:104–110. (In Russ.)
18. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs (immunobiological drugs) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Part two. M.; 2013. P. 284–309. (In Russ.)
19. Kaskina NA, Lopatina TK, Blyakher MS, et al. Assessment of the immunomodulatory effects of vaccines. Methodical recommendations (preclinical and clinical evaluation). M.; 1990. (In Russ.)
20. Nikolayenko VN. Shifts in the system of immunocompetent cells of people immunized with various vaccine preparations. Author. diss. Cand. of med. Sciences. M.; 1990. (In Russ.)
21. Shmeleva EA. Biological function of *C. diphtheriae* cell walls and the scientific and production development of the immunomodulating drug Kodivak. Author. diss. doc biol. sciences. M.; 1991. (In Russ.)
22. Shmeleva EA, Makarova SI, Korzhenkova MP, et al. Some indicators of immunity in diphtheria infection. Epidemiology and vaccination. 2002;3–4:31–35. (In Russ.)
23. Diphtheria. M.: Medicine; 1988. (In Russ.)

Об авторах

- Елена Александровна Шмелёва – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, 125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- Андрей Евгеньевич Вершинин – старший научный сотрудник МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, 125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7 (977) 653-4380.
- Светлана Семеновна Андина – старший научный сотрудник МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, 125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7 (917) 586-5094.

Поступила: 1.07.2019. Принята к печати: 22.08.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Elena A. Shmeleva – Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow 125212 Russia. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- Andrei E. Vershinin – senior researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow 125212 Russia. +7 (977) 653-4380.
- Svetlana S. Andina – senior researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow 125212 Russia. +7 (917) 586-5094.

Received: 1.07.2019. Accepted: 22.08.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-67-74>

Характеристика показателей клеточного иммунитета у вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы

А. Л. Кравцов, В. А. Кожевников*, С. Н. Ключева, О. М. Кудрявцева, Т. Н. Щуковская, Н. И. Микшис, С. А. Бугоркова

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»», Саратов

Резюме

Цель – сравнительный анализ с помощью проточной цитометрии клеточных показателей иммунного статуса у лиц, проживающих на территории Прикаспийского природного очага чумы и привитых вакциной чумной живой по эпидемическим показаниям.

Материалы и методы. Лейкоциты в цельной крови 120 человек исследовали на проточном цитометре с использованием двух четырёхцветных реагентов меченых моноклональных антител (Cyto-Stat CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5 и Cyto-Stat CD45-FITC, CD56-PE, CD19-ECD, CD3-PC5), а также реагента CD95-FITC. Результаты учитывали до вакцинации, через 1 месяц и 6 месяцев после прививки. Определяли относительное содержание в крови лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, лейкоцитов, несущих маркер раннего апоптоза CD95, T и B- лимфоцитов, NK-клеток, а также T-лимфоцитов хелперов (Th) и цитотоксических T-лимфоцитов (Tcyt) для вычисления иммунорегуляторного индекса (ИРИ). **Результаты и обсуждение.** У 14 человек (11,7%) до вакцинации против чумы были выявлены характерные для иммунодефицитного состояния аномально низкие значения иммун регуляторного индекса (ИРИ < 1) и отмечали менее интенсивную и менее длительную реакцию клеток иммунной системы в ответ на противочумную вакцинацию. У остальных обследованных лиц регистрировали ИРИ в диапазоне 1,4–1,5 до вакцинации и плавное его нарастание через месяц после вакцинации, при сохранении установленного интервала ИРИ в диапазоне 1,6–1,8 спустя 6 месяцев после прививки. **Заключение.** Для оценки эффективности противочумной вакцинации в рамках мониторинга качества проводимых мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения, проживающего на территории природных очагов чумы, важен своевременный контроль иммунного статуса у лиц из групп риска по заражению чумой (охотники, чабаны, работники сельского хозяйства, медицинские работники).

Ключевые слова: природный очаг, вакцинация, чума, иммунный статус, иммунорегуляторный индекс, проточная цитометрия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кравцов А. Л., Кожевников В. А., Ключева С. Н. и др. Характеристика показателей клеточного иммунитета у вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 67–74. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-67-74>.

Cellular Immune Status Indicators of Anti-Plague Vaccinated Persons, Living on the Caspian Sandy Natural Plague Focus Territory

A.L. Kravtsov, V.A. Kozhevnikov**, S.N. Klyueva, O.M. Kudryavtseva, T.N. Schukovskaya, N.I. Mikshis, S.A. Bugorkova
Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov

Abstract

Aim. To compare by flow cytometry the cellular immune status indicators in persons, living on the territory of the Caspian sandy natural plague focus for epidemic indications. **Materials and methods.** Whole blood leukocytes of 120 people were examined by flow cytometry with using the two four-color labeled monoclonal antibody reagents (Cyto-Stat CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5 and Cyto-Stat CD45-FITC, CD56-PE, CD19-ECD, CD3-PC5) and by means of CD95-FITC reagent. The results were taken into account before and in a month and 6 months after vaccination. We were determined in the blood the relative content of lymphocytes, monocytes, granulocytes, leukocytes carrying an early apoptosis marker (CD95), T and B- lymphocytes, NK cells as well T – lymphocyte helpers (Th) and cytotoxic T-lymphocytes (Tcyt) for immunoregulatory index (IRI) calculation. **Results.** Before anti-plague vaccination in 14 people (11,7%) were found abnormally low immunoregulatory index values characterized the immunodeficiency state (IRI<1) and noted less intensive and

* Для переписки: Кожевников Виталий Александрович, м.н.с. отдела иммунологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46. +7 9279198442, 787868@mail.ru. ©Кравцов А. Л. и др.

** For correspondence: Kozhevnikov Vitaly A., junior researcher of department of immunology of Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Universitetskaya str., 46 Saratov 410005, Russian Federation/ +79279198442, 787868@mail.ru. ©Kravtsov AL et al.

less prolonged immune system cell reaction in response to anti-plague vaccination. In the other surveyed persons IRI were registered before vaccination in the range 1,4-1,5 with a smooth increase in it a month after vaccination and with preservation of the established IRI interval in a range 1,6-1,8 later 6 months after an inoculation. **Conclusion.** To estimate the effectiveness of anti plague vaccination within the framework of the ongoing measures quality monitoring to ensure sanitary and epidemiological welfare of the population, living on territory of the natural plague foci, the timely immune status monitoring is important in persons at risk for plague infection (hunters, shepherds, agricultural workers, medical workers).

Key words: natural focus, vaccination, plague, immune status, immunoregulatory index, flow cytometry

No conflict of interest to declare.

For citation: Kravtsov AL, Kozhevnikov VA, Klyueva SN et al. Cellular Immune Status Indicators of Anti-Plague Vaccinated Persons, Living on the Caspian Sandy Natural Plague Focus Territory. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 67–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-67-74>.

Введение

Прикаспийский песчаный природный очаг чумы площадью 71 950 кв. км отличается частыми периодами высокой эпизоотической активности. Его территория охватывает часть Астраханской области и Ставропольского края, Республики Калмыкия, Дагестан, Чечня. Эпидемические осложнения в границах данного очага неоднократно возникали в период с 1923 г. по 1979 г.

Особенностью последнего десятилетия было сокращение применения для неспецифической профилактики чумы на территориях природных очагов этой инфекции высокотоксичных химических средств, предназначенных для дератизации и дезинсекции [1], что обусловлено возрастанием внимания к проблеме экологической чистоты окружающей среды и контроля здоровья населения, постоянно проживающего на таких территориях.

Иммунный статус человека является ключевым параметром, контролируемым при наблюдениях за здоровьем населения на территориях с высоким риском заражения возбудителями инфекционных заболеваний, поскольку люди с врожденными и приобретенными иммунодефицитами более восприимчивы к инфекциям [2,3]. Среди вероятных причин истощения возможностей иммунной системы выделяют факторы, связанные с изменением общей экологической обстановки на конкретной территории, с возрастанием антигенной нагрузки за счет широкого применения вакцин для профилактики различных инфекционных заболеваний [4]. В этих условиях контроль состояния клеточных показателей иммунного статуса у лиц, постоянно проживающих на территориях природных очагов чумы, приобретает особую важность.

Имеющий место случай заболевания чумой ранее привитого вакциной чумной живой (ВЧЖ) человека, зарегистрированный на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага этой инфекции в 2015 г. [5], способствовал активизации исследований по оценке иммунологической эффективности вакцины. Для этого необходим сравнительный анализ состояния клеточных показателей иммунного статуса до и после противочумной вакцинации у лиц из групп риска по заражению

чумой. Однако для больших групп населения, проживающего в природных очагах чумы Российской Федерации, такие исследования с использованием современных методов цитологического анализа не проводились.

В мировой практике для адекватной оценки клеточных показателей иммунного статуса у пациентов принято использовать проточную цитометрию [2,3,6]. В последнее десятилетие этот метод всё чаще применяется для определения у людей характера и интенсивности индивидуальной поствакцинальной иммунологической перестройки на клеточном уровне [7], для изучения механизмов клеточного иммунитета при чуме [8–11].

Цель настоящей работы – сравнительный анализ с помощью проточной цитометрии клеточных показателей иммунного статуса лиц, проживающих на территории Прикаспийского природного очага чумы и привитых вакциной чумной живой по эпидемическим показаниям.

Материалы и методы

Исследовали лейкоциты цельной крови 120 человек в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст 43,3 года), проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы. Из них 80 человек – жители Лаганского (г. Лагань) и Черноземельского (п. Артезиан) районов Республики Калмыкия, а 40 – сотрудники ФКУЗ «Астраханская противочумная станция». Всего было изучено 360 образцов крови, поскольку для каждого из обследуемых результаты учитывались как до, так и после вакцинации (через 1 месяц и 6 месяцев). В условиях длительного обострения эпизоотической активности в природном очаге, регистрируемой с 2014 г., в Республике Калмыкия проводилась специфическая профилактика ВЧЖ на протяжении 3-х последних лет, а персонал ФКУЗ «Астраханская ПЧС», в соответствии с инструкцией по применению препарата, ежегодно вакцинируется против чумы. Среди обследованных 20 человек были три раза вакцинированы против чумы, 95 – более 3-х раз, 5 – впервые вакцинированы ВЧЖ.

От каждого участвующего в исследовании предварительно было получено письменное

согласие на его проведение. Работа одобрена этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 02.02.2016 г.). В работе использовали ВЧЖ производства ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ» (серия №1-15, 12.03.2015-12.03.2018), представляющую собой лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма чумного микроба *Yersinia pestis* EV НИИЭГ со стабилизатором. Вакцинация ВЖЧ проводилась накожным способом персоналом больниц Астраханской области и районов Калмыкии. Забор крови из локтевой вены осуществляли в пробирки с антикоагулянтом (гепарином). Иммунофенотипирование лейкоцитов проводили с использованием двух четырёхцветных реагентов меченых флуорохромами моноклональных антител (Cyto-Stat CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5 и Cyto-Stat CD45-FITC, CD56-PE, CD19-ECD, CD3-PC5), разработанных фирмой Beckman Coulter (США) для быстрой оценки основных показателей, характеризующих состояния иммунной системы людей на клеточном уровне [12]. С помощью этих реагентов и параметров светорассеяния мы определяли в микрообъёмах цельной крови относительное содержание лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов (клеток с фенотипом CD45+), а также относительное количество в суммарных популяциях лимфоцитов Т-клеток (CD3+), В-клеток (CD19+), натуральных киллеров (NK-клеток, CD56+), Т-лимфоцитов хелперов (Th, CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (Tcyt, CD8+). Иммунорегуляторный индекс (ИПИ) вычисляли как отношение Th к Tcyt [3]. Для определения в крови относительного количества лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, несущих поверхностный фенотипический маркер раннего апоптоза, применяли одноцветный реагент CD95-FITC (Beckman Coulter, США) [10].

В 100 мкл цельной крови вносили 10 мкл препарата меченых моноклональных антител, перемешивали на Вортекс V-3 и через 20 мин экспозиции образца в темноте при комнатной температуре к нему добавляли 2 мл реагента (BD FACS Lysing Solution), созданного фирмой BD Biosciences (США) для эффективного лизиса эритроцитов крови человека в условиях, одновременно обеспечивающих фиксацию и обеззараживание исследуемого материала. Реагент готовили согласно инструкции по его применению. Для исключения потерь клеток на этапе подготовки исследуемых образцов центрифугирование не использовали. Обработанные лизирующим и фиксирующим реагентом окрашенные образцы крови хранили в темноте при $4 \pm 0,5$ °С до 3-х суток, времени необходимого для доставки образца с территории природного очага в специализированную лабораторию. Выбранный режим подготовки проб обеспечивал качественные результаты цитометрического анализа.

Лейкоциты исследовали на лазерном проточном цитометре CyAn ADP DakoCytomation (Дания), который готовили к работе с образцами цельной

периферической крови человека согласно рекомендациям [12]. Для визуализации, анализа и статистической обработки цитометрических данных применяли программное обеспечение Summit v. 4.3 Built 2445 (Dako).

Для определения продукции цитокино в развели венозную кровь с антикоагулянтом в соотношении 1:4 средой RPMI 1640, содержащей 100 мкг/мл гентамицина. В качестве индуктора продукции цитокино в использовали стандартный Т-клеточный митоген конканавалин А (ПанЭко, Россия) в концентрации 15 мкг/мл. Контролем служили клетки крови, культивируемые только в среде RPMI-1640. Опытные и контрольные образцы инкубировали в течение 24 часо в при температуре 37 °С. Затем клеточную суспензию осаждали центрифугированием при 400 g в течение 15 мин, полученные образцы замораживали и хранили до использования при температуре $-20 \pm 0,5$ °С [13].

Индукцированную конканавалином А продукцию цитокино в определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа (ТИФА) с помощью коммерческих наборов для определения IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и IL-17A (eBioscience, Австрия) на автоматическом иммуоферментном анализаторе «LAZURIT» (Dyplex Technologies, США) при длине волны 450 нм.

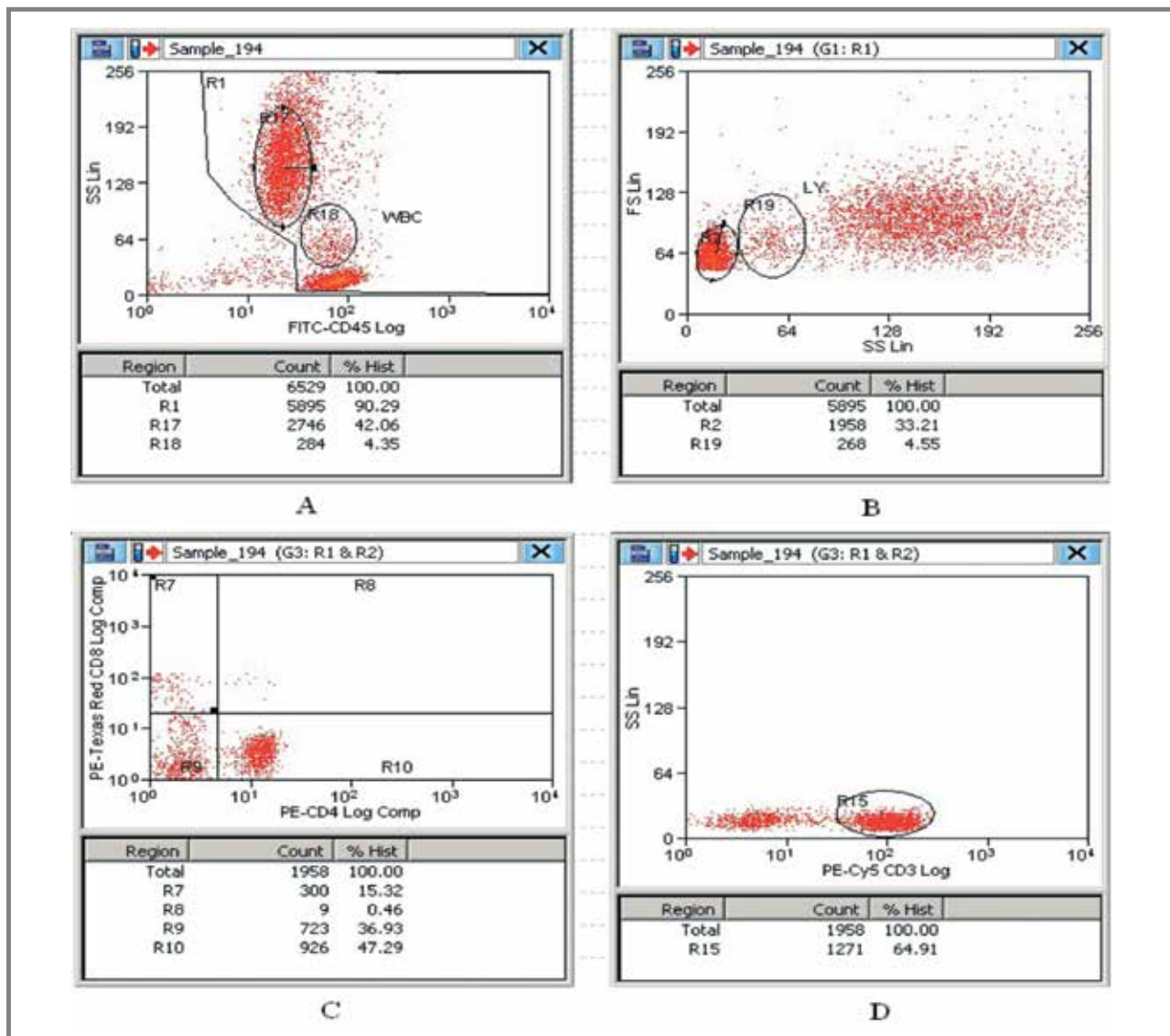
Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием стандартных статистических программ, определяя среднее значение анализируемого показателя (M) и ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий показателей в исследуемых группах оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Стандартный протокол цитометрического анализа для быстрого определения в крови человека относительного количества лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, а также количества Т-лимфоцитов в хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов в и общего числа Т-клеток, представлен в виде наглядных цитограмм на рисунке 1. Цитограмма на рисунке 1А свидетельствует, что целые неповреждённые CD45+лейкоциты обладают, в отличие от клеточного дебриса, интенсивной иммуофлуоресценцией после взаимодействия с мечеными FITC моноклональными антителами и дифференцируются в область R1. Чтобы исключить дебрис, локализованный вне зоны R1, и обеспечить этим адекватное определение лейкоцитарной формулы по параметрам светорассеяния (рис. 1B), проводили по R1 автоматическое гейтирование. По степени внутриклеточной гранулярности на основании оценки параметра SS (см. рис.1 B) обеспечивалось чёткое дифференцирование лимфоцитов в (область R2) и моноцитов в (R19) от гранулоцитов. Относительное содержание трёх типов в клетках иммунной системы в суммарной лейкоцитарной

Рисунок 1. Протокол экспресс-анализа лейкоцито в в микрообъёме цельной крови человека с использованием четырёхцветного реагента CYTO-STAT CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5

Figure 1. Protocol for the rapid analysis of leukocytes in the microvolume of human whole blood using the four-color reagent CYTO-STAT CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5



Примечание: А – дифференцирование от клеточного дебриса CD45+ лейкоцитов (WBC – white blood cells), регистрируемых в области R1; В – дискриминация дебриса из зоны анализа путём гейтирования по области R1 (G1:R1) при дифференциальном подсчёте лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов; подсчёт Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток (С), а также общего сила Т-лимфоцитов (D) после выбора зоны, соответствующей лимфоцитам (R2), и гейтирования по R1 и R2 (G3:R1&R2).

Note: A – differentiation from cell debris of CD45 + white blood cells (WBC – white blood cells) recorded in the R1 region; B – discrimination of debris from the analysis zone by gating in the R1 (G1:R1) region with differential counting of lymphocytes, monocytes and granulocytes; counting T-helpers and cytotoxic T-cells (C), as well as the total strength of T-lymphocytes (D) after selecting the area corresponding to lymphocytes (R2) and gating according to R1 and R2 (G3: R1 & R2).

популяции приводится в данном случае для каждой из областей анализа под цитограммой и составляет соответственно 33,2, 4,6 и 62,2% – нормальная лейкоцитарная формула у людей [2].

Цитограмма на рисунке 1 С – это результат анализа образца крови по таким параметрам, как относительное содержание в нём CD4+ Т-лимфоцито в хелперо в (47,29% в области R10) и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцито в (15,32% в области R7). Значение ИРИ в данном случае это отношение $47,29/15,32 = 3,14$. На характерной цитограмме (рис. 1 D) представлен результат определения в том же образце крови общего числа CD3+ Т-лимфоцито в (64,91% в области R15).

Впервые на территории Прикаспийского природного очага чумы проводили оценку иммунного статуса лиц, привитых проти в чумы. Это позволило выявить группу людей, в организме которых процессы Т-клеточной иммунорегуляции существенно отличались от нормы. В таблице 1 представлено относительное содержание популяций лимфоцито в и субпопуляций Т-клеток у вакцинированных ВЧЖ. Так, у 14 человек (11,7%) из 120 обследованных лиц (группа II, n = 14) по данным проточной цитометрии регистрировали аномально низкие исходные значения ИРИ (ИРИ < 1). В основном среди этих людей были лица ранее многократно вакцинированные ВЧЖ. Самые низкие значения ИРИ (0,56 и 0,63) были

Таблица 1. Относительное содержание популяций лимфоцитов и субпопуляций Т-клеток в крови лиц, вакцинированных против чумы

Table 1. The relative content of lymphocyte populations and subpopulations of T cells in the blood of people vaccinated against plague

Группа Group	Срок после прививки в месяцах Post vaccination period month	Исследуемый показатель, в % (M±m) The studied indicator, in % (M + m)					ИРИ Immunoregulatory index
		Th (CD4+)	Tcyt (CD8+)	Т-клетки (CD3+)	В-клетки (CD19+)	NK-клетки (CD56+)	
I	0	37,3 ± 1,3	27,8 ± 1,1	68,6 ± 1,6	10,5 ± 0,7	14,9 ± 1,0	1,44 ± 0,12
	1	43,3 ± 0,9**	25,5 ± 1,7	71,0 ± 2,5	12,4 ± 0,4	16,7 ± 1,1	1,76 ± 0,09**
	6	35,7 ± 3,6	24,0 ± 1,5	65,7 ± 2,8	9,1 ± 0,9	17,8 ± 1,6	1,63 ± 0,14**
II	0	28,8 ± 1,6 *	37,5 ± 1,3*	73,7 ± 1,8	7,6 ± 1,0	9,9 ± 0,7*	0,84 ± 0,03*
	1	41,2 ± 1,4**	37,3 ± 1,4	78,7 ± 1,1	8,6 ± 0,8	10,7 ± 0,9	1,13 ± 0,07**
	6	30,2 ± 1,0	38,0 ± 1,3	68,0 ± 1,6	9,2 ± 0,7	10,6 ± 1,1	0,81 ± 0,05*
III	0	34,7 ± 0,9	23,7 ± 1,2	66,4 ± 1,6	9,3 ± 0,9	10,9 ± 1,0	1,52 ± 0,08
	1	44,5 ± 1,2**	23,8 ± 1,3	69,5 ± 1,7	10,0 ± 1,2	12,4 ± 0,8	1,89 ± 0,11**
	6	37,2 ± 1,3	24,5 ± 1,0	65,1 ± 1,4	10,1 ± 0,4	14,0 ± 0,9**	1,77 ± 0,09**

Примечание: * достоверность различий между показателями в группах 1 и 2 ($p < 0,05$); ** достоверность различий по отношению к 0 сроку в 1-ой группе ($p < 0,05$).

Note: *significance of differences between indicators in groups 1 and 2 ($p < 0.05$); ** significance of differences with respect to the 0th term in the 1st group ($p < 0.05$).

зарегистрированы при исследовании лейкоцито в крови двух человек, имеющих на момент обследования соответственно 20-ю и 11-ю прививку ВЧЖ.

В отличие от многократно вакцинированных, для людей, ранее не прививавшихся ВЧЖ (группа I, $n = 5$), а также для большинства лиц, вакцинированных против чумы неоднократно (группа III, $n = 101$), регистрировали перед очередной вакцинацией нормальные значения ИРИ (см. табл. 1), которые, как известно, должны быть больше единицы [3].

Причиной низких значений ИРИ у лиц группы II являлось повышенное содержание в их крови цитотоксических Т-лимфоцитов при одновременно сниженном количестве Т-лимфоцитов в хелперах (см. табл. 1). Истощение пула Т-хелперов, обладающих уникальными распознающими рецепторами, является признаком иммунодефицитного состояния, при котором из-за нарушения Т-клеточной иммуорегуляции резко снижается эффективность распознавания новых антигенов и формирование адекватного специфического иммунного ответа [4,15]. Поскольку люди с таким состоянием иммунной системы обладают повышенной восприимчивостью к инфекциям и попадают в группу риска, например, по туберкулезу [3], возможно, для лиц, проживающих на территориях природных очагов чумы и входящих в группу риска по заболеванию этой инфекцией (охотники, чабаны, жители сельской местности, медицинские работники), имеет смысл выделять группы повышенного риска по заражению чумой с учетом исходных показателей их иммунного статуса.

Кроме того, среди лиц, отнесенных к группе II, регистрировали методом проточной цитометрии снижение

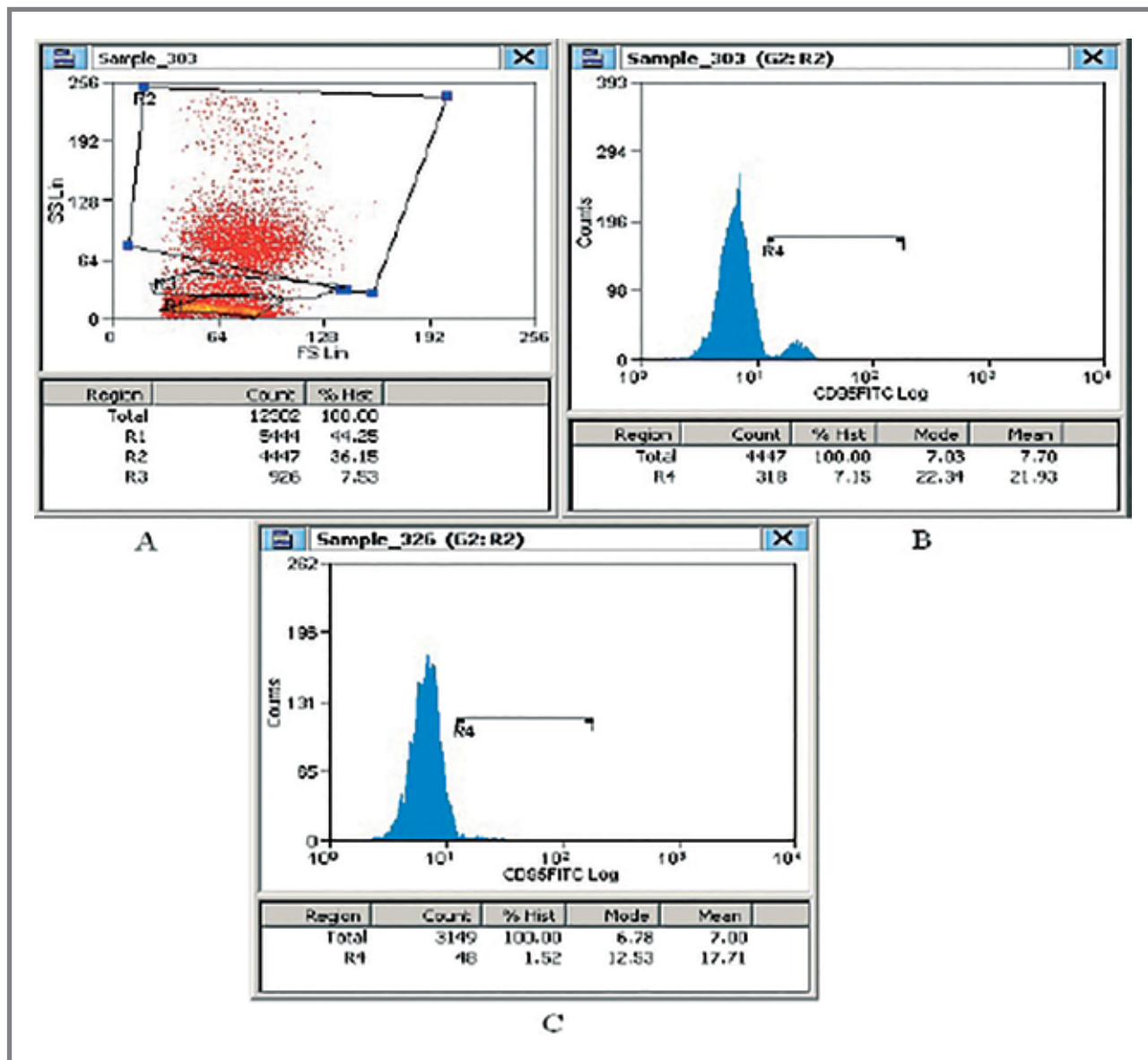
относительного количества натуральных киллеров при повышенном содержании общего числа лимфоцитов. Доля гранулоцитов в крови лиц группы II была ниже, чем в крови лиц, ранее не прививавшихся ВЧЖ. При этом, сниженное количество клеток врожденного иммунитета, играющих ключевую роль в антибактериальной защите [14], регистрировали на фоне повышения в крови относительного числа гранулоцитов, несущих поверхностный фенотипический маркер раннего апоптоза CD95 (рис. 2, табл. 2).

В таблице 3 представлены данные по продукции цитокинов клетками крови лиц, вакцинированных ВЧЖ. Во всех выделенных группах встречались лица, отличающиеся по продукции некоторых цитокинов (IL-2 и IL-17), индуцируемых в крови активатором Т-клеточной пролиферации, что, возможно, свидетельствовало о различном (индивидуальном) исходном функциональном состоянии Т-клеточного звена иммунитета среди людей.

Через месяц после применения ВЧЖ результаты оценки изменений клеточных показателей иммунного статуса у лиц, относящихся к трем группам, подтвердили экспериментальные данные, ранее полученные нами с помощью проточной цитометрии у вакцинированных против чумы сотрудников в ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» [10]. В этот срок, независимо от исследуемой группы, под влиянием ВЧЖ в крови достоверно повышалось относительное количество моноцитов и Т-лимфоцитов в хелперах. Особенностью реакции клеток иммунной системы у лиц группы II было более высокое общее число CD3+ Т-клеток на ранней стадии иммунологической перестройки (см. табл. 1, 2).

Рисунок 2. Алгоритм анализа образцов в крови на наличие гранулоцитов, положительных по фенотипическому маркеру раннего апоптоза (CD95)

Figure 2. Algorithm for analysis of blood samples for the presence of granulocytes positive for the phenotypic marker of early apoptosis (CD95)



Примечание: А – выбор зоны анализа, соответствующей гранулоцитам по параметрам светорассеяния (R2); Гистограммы В и С иллюстрируют различное содержание CD95+ гранулоцито в (область R4) в образцах крови лиц, относящихся, соответственно, к группам II (7,15%) и III (1,52%).

Note: A - selection of the analysis zone corresponding to granulocytes according to light scattering parameters (R2); Histograms B and C illustrate the different contents of CD95 + granulocytes (region R4) in blood samples of individuals belonging, respectively, to groups II (7.15%) and III (1.52%).

О влиянии противочумной вакцинации на функциональную активность Т-клеточного звена иммунитета у людей свидетельствовали данные сравнительной оценки митоген-индуцируемой продукции цитокинов, особенно через 6 месяце в после прививки (табл. 3). Однако метод проточной цитометрии позволил получить важную информацию об изменениях относительного содержания в крови Т-клеток, ответственных за иммунорегуляцию на субпопуляционном уровне. Значения ИРИ через месяц после вакцинации за счёт повышения доли Т-хелперо в в суммарном пуле лимфоцито в достоверно увеличивались во всех трёх группах,

но через полгода эти изменения сохранялись на том же уровне только в группах I и III. В группе II регистрируемые методом проточной цитометрии индивидуальные значения ИРИ возвращались через 6 месяце в к своим исходно низким значениям (ИРИ < 1). То есть, интенсивность клеточного иммунного ответа у людей на ВЧЖ зависела от индивидуальных клеточных показателей иммунного статуса организма (см. табл. 1) до начала проведения мероприятий по специфической профилактике, что согласуется с полученными ранее данными при обследовании персонала противочумных учреждений [15].

Таблица 2. Влияние противочумной вакцинации на лейкоцитарную формулу, на экспрессию маркера раннего апоптоза на поверхности лимфоцита в крови и клеток врождённого иммунитета
Table 2. The effect of anti-plague vaccination on the leukocyte formula, on the expression of a marker of early apoptosis on the surface of blood lymphocytes and cells of innate immunity

Группы	Срок после прививки в месяцах Post vaccination period month	Исследуемый параметр The investigated parameter					
		Л, % L, %	М, % M, %	Г, % G, %	Л ₉₅ , % L ₉₅ , %	М ₉₅ , % M ₉₅ , %	Г ₉₅ , % G ₉₅ , %
Группа I Group I (n = 5)	0	32,7 ± 1,2	4,6 ± 0,4	62,8 ± 1,5	0,1 ± 0,01	0,2 ± 0,1	1,7 ± 0,6
	1	30,0 ± 1,0	7,1 ± 0,7*	63,0 ± 1,3	–	–	–
	6	28,4 ± 2,1	3,9 ± 0,6	67,7 ± 1,7	,1 ± 0,03	1,4 ± 0,7**	5,4 ± 0,3**
Группа II Group II (n = 14)	0	38,5 ± 1,1*	5,6 ± 0,3	54,0 ± 1,3*	0,2 ± 0,06	0,3 ± 0,16	4,5 ± 0,2*
	1	33,2 ± 1,6	8,2 ± 0,5**	59,3 ± 2,3	–	–	–
	6	29,1 ± 1,8**	4,9 ± 0,4	61,2 ± 2,0	0,2 ± 0,05	0,3 ± 0,1	7,0 ± 1,1**
Группа III Group III (n = 101)	0	35,1 ± 1,0	4,8 ± 0,3	59,1 ± 1,3	0,2 ± 0,04	0,2 ± 0,1	6,3 ± 0,9*
	1	37,8 ± 1,3	8,5 ± 0,3**	58,6 ± 1,2	–	–	–
	6	26,8 ± 1,4**	4,6 ± 0,2	64,5 ± 1,5	0,1 ± 0,02	0,8 ± 0,2**	6,2 ± 0,7

Примечание: оценивали относительное содержание в крови лимфоцита в (Л), моноцита в (М) и гранулоцита в (Г). Л₉₅, М₉₅ и Г₉₅ – это клетки, экспрессирующие на поверхности CD95. Группы и обозначения достоверных различий в группах как в таблице 1.
 Note: the relative blood levels of lymphocytes (L), monocytes (M) and granulocytes (G) were evaluated. L₉₅, M₉₅ and G₉₅ are cells expressing on the surface CD95. Groups and designations of significant differences in groups as in table 1.

Таблица 3. Митоген-индуцированная продукция цитокино в ex vivo в крови ревакцинированных лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы
Table 3. Mitogen-induced ex vivo cytokine production in the blood of revaccinated individuals living in the Caspian sandy natural plague focus

Цитокины Cytokines	Митоген-индуцированная продукция, пг/мл (M ± m) Mitogen-induced production, pg / ml (M ± m)								
	До вакцинации Before vaccination			1 месяц после вакцинации 1 month after vaccination			6 месяце в после вакцинации 6 month after vaccination		
	I группа I group	II группа II group	III группа III group	I группа I group	II группа II group	III группа III group	I группа I group	II группа II group	III группа III group
IFN-γ	8,9 ± 1,8	7,7 ± 1,7	7,5 ± 0,5	12,6 ± 3,5	13,5 ± 3,5	11,6 ± 0,9	660,6 ± 107,2*	476,9 ± 72,8**	443,7 ± 18,9**
IL-1β	207,8 ± 27,5	222,9 ± 16,3	189,2 ± 9,3	17,1 ± 11,8**	11,7 ± 3,4**	16,2 ± 3,2**	269,9 ± 58,2	109,6 ± 30,7*	112,2 ± 10,9*
IL-2	0,08 ± 0,1	0,3 ± 0,1*	0,3 ± 0,03*	0,1 ± 0,04	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,05	65,9 ± 33,6**	71,4 ± 19,4**	89,1 ± 6,4**
IL-6	175,4 ± 57,7	115,6 ± 14,5	92,01 ± 7,8	1,1 ± 0,7**	1,8 ± 0,5**	4,3 ± 1,2**	370,4 ± 8,9	630,0 ± 168,5**	708,5 ± 117,1**
IL-17	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,5 ± 0,2	0,7 ± 0,2	1,9 ± 0,6**	2,5 ± 0,7**	108,2 ± 24,7**	83,3 ± 14,**	145,7 ± 11,3**

Примечание: *достоверность различий между показателями в группах I и II (p < 0,05); **достоверность различий по отношению к 0 сроку (до вакцинации) в I группе (p < 0,05).
 Note: *significance of differences between indicators in groups I and II (p < 0.05); **significance of differences in relation to the 0th term (before vaccination) in group I (p < 0.05).

Автоматизация и стандартизация цитологических исследований на основе технологии импульсной проточной цитометрии существенно повышает информативность, достоверность и производительность оценки клеточных показателей иммунного статуса при обследовании больших групп населения [2,3] и может быть использована для своевременного выявления лиц с иммунодефицитами среди населения, проживающего на территории природного очага в чумы и входящих в группы риска по заражению этой инфекцией.

Выводы

1. Применение метода проточной цитометрии при мониторинговании состояния иммунного статуса у лиц, проживающих на территориях природных очага в чумы, позволяет эффективно выявлять лиц с низким значением ИРИ для выделения групп повышенного риска по заболеванию чумой и слабым формированием защитных реакций на специфическую профилактику этой инфекции.
2. Установлено, что исходные показатели иммунного статуса влияют на интенсивность

последующей клеточной иммунологической перестройки у людей в ответ на вакцинацию ВЧЖ. Для группы риска с аномальными значениями ИРИ характерна менее интенсивная и менее длительная ответная клеточная реакция, свидетельствующая об относительном истощении возможностей иммунной системы.

3. Проведение иммунологического мониторинга среди лиц, проживающих на территориях природных очагов в чумы и подвергающихся вакцинации ВЧЖ по эпидемическим показаниям, расширяет возможности для принятия управленческих решений, направленных на сбалансированное применение методов в специфической и неспецифической профилактики этой особо опасной инфекции.

Литература

1. Матросов А.Н., Лопатин А.А., Попов Н.В. и др. Неспецифическая профилактика чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге // *Здоровье населения и среда обитания*. 2015. Т. 262, № 1. С. 30–32.
2. Козинцев Г.И., Высоцкий В.В., Погорелов В.М. и др. *Кровь и инфекция*. М.: Триада-Фарм; 2001.
3. Васильева Е.В., Кудрявцев И.В., Максимо в Г.В. и др. Влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза на степень дифференцировки Т-лимфоцитов в периферической крови // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 2. С. 151–161.
4. Макарова В.Г., Устинова О.Ю., Долгих О.В., Загумённых А.Д. Иммунологический профиль и состояние поствакцинального иммунитета к инфекциям, управляемым средствами иммунопрофилактики у детей в условиях комбинированной аэрогенной экспозиции химическими веществами техногенного происхождения // *Здоровье населения и среда обитания*. 2013. Т. 11, № 248. С. 27–29.
5. Балахоню С.В., Попова А.Ю., Мищенко А.И. и др. Случай заболевания человека чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016. № 1. С. 55–60.
6. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметра в иммуноном статусе с использованием шестицветного цитофлуориметрического анализа // *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, № 1. С. 19–26.
7. Bolton D., Roederer M. Flow cytometry and the future of vaccine development // *Expert Rev Vaccines*. 2009. Vol. 8, N 6. P. 779–789.
8. Saikh K., Kissner T., Dyas B. Human cytolytic T cell recognition of *Yersinia pestis* virulence proteins that target innate immune response // *J Infectious Diseases*. 2006. N 194. P. 1753–1760.
9. Богачева Н.В., Крючко А.В., Дармо в И.В. и др. Экспериментальная оценка методом проточной цитофлуориметрии уровня клеточной иммунологической памяти у лиц, вакцинированных против чумы и сибирской язвы // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 11. С. 48–53.
10. Кравцов А.Л., Клюева С.Н., Шуковская Т.Н., Бугоркова С.А. Проточно-цитофлуориметрическое исследование влияния противочумной вакцинации на популяционный состав лейкоцитов в крови человека и экспрессию на клеточной поверхности медиатора апоптоза // *Российский иммунологический журнал*. 2015. Т. 9, № 4. С. 435–445.
11. Куличенко А.Н., Абзаева Н.В., Гостищева С.Е. и др. Использование антигенспецифических клеточных тестов *in vitro* для оценки формирования поствакцинального противочумного иммунитета // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 2. С. 203–208.
12. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (проект) // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14, № 3. С. 225–268.
13. Клюева С.Н., Шмелькова Т.П., Шуковская Т.Н. Влияние олигодезоксирибонуклеотида CpG ODN 2006 на продукцию цитокинов в клетках крови людей, вакцинированных против чумы // *Медицинская иммунология*. 2014. Т. 16, № 6. С. 531–538.
14. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 3. С. 219–230.
15. Герасимова К.И. Показатели иммунного статуса людей, вакцинированных против чумы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1990.

References

1. Matrosov AN, Lopatin AA, Popov NV, et al. Non-specific prophylaxis of plague in the natural sandy focus of the Caspian sea region. *Zdorov' e naseleniya i sreda obitaniya [Health and Habitat]*. 2015;1(262):30–32. (In Russ.)
2. Kozinets GI, Vysotsky VV, Pogorelov VM, et al. Blood and infection. M.: Triada-Farm; 2001. (In Russ.)
3. Vasileva EV, Kudryavtsev IV, Maximov GV, et al. Impact of HIV infection and tuberculosis on the peripheral blood T-cell differentiation. *Infektsiya i immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2017;7(2):151–161. (In Russ.)
4. Makarova VG, Ustinova OU, Dolgikh OV, Zagumennyy AD. Immune profile and postvaccinal immune status for infections, controlled by the immunoprophylaxis implements for children under the combined aerogenic explosion by chemical anthropogenic substances. *Zdorov' e naseleniya i sreda obitaniya [Health and Habitat]*. 2013;11(248):27–29. (In Russ.)
5. Balakhonov SV, Popova AYU, Mishchenko AI, et al. A case of human infection with plague in the Kosh-Agach region of the Republic of Altai in 2015. Communication 1. Clinical-epidemiological and zoonotiological aspects. *Probl Osobo Opasn Infek [Problems especially dangerous infections]*. 2016;1:55–60. (In Russ.)
6. Kudryavtsev IV, Subbotovskaya AI. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2015;17(1):19–26. (In Russ.)
7. Bolton D, Roederer M. Flow cytometry and the future of vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(6):779–789.
8. Saikh K, Kissner T, Dyas B. Human cytolytic T cell recognition of *Yersinia pestis* virulence proteins that target innate immune response. *J Infectious Diseases*. 2006;194:1753–1760.
9. Bogacheva NV, Kryuchkov AV, Darmov IV, et al. Experimental evaluation using flow cytometry level of cell immunological memory in individuals vaccinated against plague and anthrax. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2013;11:48–53. (In Russ.)
10. Kravtsov AL, Klyueva SN, Schukovskaya TN, Bugorkova SA. Flow cytometric assay of anti-plague vaccination influence on the human blood leukocyte population structure and apoptosis mediator expression on the cell surface. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2015;9(4):435–445. (In Russ.)
11. Kulichenko AN, Abzaeva NV, Gostischeva SE, et al. The antigen-specific cell *in vitro* tests for post-vaccination anti-plague immunity formation. *Infektsiya i immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2017;7(2):203–208. (In Russ.)
12. Khaydukov SV, Baidun LA, Zurochka AV, Totolian AA. Methods. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2012;14(3):225–268. (In Russ.)
13. Klyueva SN, Shmelkova TP, Schukovskaya TN. Influence of CpG ODN 2006 oligodeoxynucleotide on cytokine production by blood cells of humans vaccinated against plague. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2014;16(6):531–538. (In Russ.)
14. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. *Infektsiya i immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2017;7(3):219–230. (In Russ.)
15. Gerasimova KI. Immune status indicators of the vaccinated against plague people. *Doctorate of med. sci. diss. Saratov; 1990.* (In Russ.)

Об авторах

- **Александр Леонидович Кравцов** – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46.
- **Виталий Александрович Кожевников** – м.н.с., отдела иммунологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46. +7 9279198442, 787868@mail.ru.
- **Светлана Николаевна Клюева** – к.б.н., научный сотрудник отдела иммунологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46.
- **Ольга Михайловна Кудрявцева** – к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46.
- **Татьяна Николаевна Шуковская** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46.

Поступила: 23.05.2019. Принята к печати: 22.07.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander L. Kravtsov** – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher of department of immunology of Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russian Federation.
- **Vitaliy A. Kozhevnikov** – junior researcher of department of immunology of Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov 410005, Russian Federation. +79279198442, 787868@mail.ru.
- **Svetlana N. Klyueva** – Cand. Sci. (Med.), researcher, of department of immunology of Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russian Federation.
- **Olga M. Kudryavtseva** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, of department of immunology of Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russian Federation.
- **Tat'yana N. Shchukovskaya** – Dr. Sci. (Med.), professor, of department of immunology of Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russian Federation.

Received: 23.05.2019. Accepted: 22.07.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81>

Результаты массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области

Л. В. Феклисова¹, Р. Ф. Шаповалова^{*2}

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

²ГБУЗ «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения г. Москвы»

Резюме

Актуальность. Ротавирус является одним из ведущих возбудителей в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) установленной этиологии. За годы эпидемиологического наблюдения за ротавирусной инфекцией (РВИ) в Московской области было установлено, что одним из наиболее неблагополучных городов по заболеваемости РВИ у детей является г. Подольск. **Цель.** Изучить эпидемиологическую эффективность и безопасность массовой трехлетней иммунизации детей первого года жизни в г. Подольске Московской области. **Материалы и методы.** Учетно-описательные показатели заболеваемости и охват профилактическими прививками против ротавирусной инфекции были проанализированы на основе официальных учетных форм, карт эпидемиологического расследования, амбулаторных карт наблюдения ребенка, историй болезни, журналов учета больных в поликлиниках и стационаре, прививочной документации (ф. № 5, ф. № 6, ф. 025/у, ф. 058/у, ф. 060/у, ф. 063/у, ф. 064/у). Данные по заболеваемости РВИ представлены за 2008–2018 гг., по охвату вакцинацией за 2015–2018 гг. Использовался метод статистического наблюдения. **Результаты и обсуждение.** С 2014 г. по 2018 г. в г. Подольске была реализована программа по вакцинопрофилактике РВИ у детей первого года жизни с применением пентавалентной живой ротавирусной вакцины. Охват целевого контингента вакцинацией достигал 68%. Была отмечена хорошая переносимость препарата, не было зафиксировано нежелательных явлений после иммунизации и повышения частоты развития кишечных инвагинаций. Среди госпитализируемых с диагнозом «ОКИ» снизилась доля пациентов в возрасте до года с 15,8 до 12,5%, в возрасте 2–3 лет с 43,8 до 36,3%, с небольшим увеличением удельного веса пациентов 7–14 лет с 7,70 до 11,2% на фоне сокращения общего числа госпитализаций. Было отмечено снижение заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом, как в целевой возрастной группе, так и в других группах, не подлежащих вакцинации, то есть было подтверждено формирование популяционного эффекта вакцинации. **Заключение.** Проведенные в 2014–2018 гг. клиничко-эпидемиологические исследования позволили сделать заключение о положительном влиянии массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области, ранее имевшей высокие показатели заболеваемости, превышающие среднеобластные. Полнота охвата массовой иммунизации составила не менее 60% детей первого года жизни, что способствовало снижению заболеваемости ротавирусным энтеритом детей в возрасте 0–6 лет и оказало влияние на уменьшение заболеваемости ОКИ всех возрастных групп в течение трех лет реализации прививочной кампании.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, ротавирусный гастроэнтерит вакцинация, пентавалентная живая ротавирусной вакцина, эффективность вакцинации

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Феклисова Л. В., Шаповалова Р. Ф. Результаты массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 75–81. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81>.

The Results of the Mass Immunization Program against Rotavirus Infection of Children of the First year of Life in a Separate Territory of the Moscow Region

L. V. Feklisova¹, R. F. Shapovalova^{*2}

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute

²State budgetary institution of health "Center for Medical Prevention Healthcare Department of Moscow

* Для переписки: Шаповалова Регина Федоровна, врач-эпидемиолог Центра медицинской профилактики Департамента здравоохранения г. Москвы. Serena_13@mail.ru, 89771018371. ©Феклисова Л. В. и др.

** For correspondence: Shapovalova Regina F., epidemiologist of Center for Medical Prevention Healthcare Department of Moscow. Serena_13@mail.ru, 89771018371. ©Feklisova LV et al.

Abstract

Relevance. The rotavirus infection (RI) is one of the leading causative agent in the structure of acute enteric infections, established etiology. Long term epidemiological monitoring RI was shown that Podolsk-city in Moscow region was unfavorable place concerning prevalence of RI. **Aims.** Studying epidemiological efficiency and collective immunization safety of infancy children in Podolsk-city, Moscow region. **Materials and methods.** Registration rates of this morbidity and coverage of RI prophylactic immunization were analyzed on the basis of formal registration forms, epidemiological detection cards, out-patient cards for observation over a patients, medical reports, case register in policlinics and hospitals, vaccination documents (f. № 5, f. № 6, f. 025/a, f. 058/a, f. 060/a, f. 063/a, f. 064/a). RI data have been provided over a period of time from 2008 to 2018. Data coverage of vaccination have been given from 2015 to 2018. Used method is statistic observation. **Results.** Vaccination program concerning RI has been implemented in Podolsk-city from 2008 till 2018. Babies at breast in their first being were vaccinated. Live pentavalent was used for immunization. The coverage target contingent of vaccination reached 68%. This preparation was withstood by children well, unwanted effects and intestines invaginations during the vaccination were not registered. During vaccination, the number children gone to hospital with acute intestinal infections was decreasing annually. The number of children to hospital admissions at the age of one year decreased from 15.8 to 12.5%, at the age of 2–3 decreased from 43.8 to 36.3%, with small increase in specific weight of patients of an age group of 7–14 years from 7.70 to 11.2%, but at the reduced total number of inpatients of this age category. Reduction of RI morbidity marked as in target age group as in another groups which were not vaccinated. Thus, formation of population benefits was confirmed. **Conclusion.** Clinicoepidemiologic research paper was studied in 2014–2018 allowed to make a conclusion that the cohort immunization of infancy children with the rotavirus infection, contributes to decreasing rate morbidity in certain territory Moscow region which had surpassing factors of this infection in comparison with other cities. The number of covering collective immunization was not lower 60% of infancy children and assisted falling enteric infections in their 0–6 years, made a big impression on reducing of acute intestinal diseases among all age groups during immunization implementation company within three years.

Key words: rotavirus infection, rotavirus gastroenteritis vaccination, pentavalent live rotavirus vaccine, vaccination efficacy

No conflict of interest to declare.

For citation: Feklisova LV, Shapovalova RF. The Results of the Mass Immunization Program against Rotavirus Infection of Children of the First year of Life in a Separate Territory of the Moscow Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 75–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81>.

Введение

В последние десятилетия в детской популяции ротавирусная инфекция в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ), установленной этиологии, устойчиво сохраняет ведущую позицию. Признано, что столь широкому распространению содействует несколько факторов, основным из которых могут служить сочетание высокой контагиозности возбудителей кишечных инфекций с недостаточной эффективностью дезинфицирующих средств, применяемых в борьбе с ними [1,2]. Высокая вероятность инфицирования усугубляется также продолжительным реконвалесцентным носительством, а уровень заболеваемости не в полной мере отражает действительность из-за недоучитываемого внутрибольничного инфицирования [3–5]. Имеются сообщения о высоком проценте внутрибольничного инфицирования (23,8–48,7%) в детском инфекционном стационаре при почти 100% выявлении возбудителей на предметах окружающей среды [6]. Обнаружено при одномоментном вирусологическом скрининге пациентов непрофильных отделений (для выхаживания недоношенных и патологии новорожденных, грудном и респираторном), что носительство ротавирусов составляет от 2 до 10% [7]. Данные ВОЗ, а также результаты эпидемиологических исследований, выполненных разными независимыми исследовательскими группами, свидетельствуют о высокой доле ротавирусов среди причин смертности детей первых 5-и лет жизни,

а также о высоком уровне экономического ущерба, связанного с необходимостью оказания медицинской помощи пациентам с острыми кишечными инфекциями [8, 9].

Эффективной мерой по снижению заболеваемости ротавирусной инфекцией в соответствии с основной позицией экспертов ВОЗ является массовая вакцинация против ротавирусной инфекции детей первого года жизни. В настоящее время такая иммунизация проводится в более чем 100 странах мира [10].

В нашей стране с 2014 г. вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции регламентируется Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям. К настоящему моменту опубликованы результаты программ по иммунизации детей первого года жизни против ротавирусной инфекции в отдельных регионах [11,12]. Необходимо дальнейшее изучение применения ротавирусной вакцины в условиях реальной клинической практики с целью аккумулирования сведений о соответствии циркулирующих серотипов ротавирусов в регионе составу вакцин. В России с 2012 г. одобрена для медицинского применения единственная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции – пероральная живая реассортантная пентавалентная вакцина «РотаТек» (владелец регистрационного удостоверения Мерк Шарп и Доум Корп., США) [1]. Цель настоящей работы – изучить эпидемиологическую эффективность

и безопасность массовой трехлетней иммунизации детей первого года жизни в городе Подольск Московской области.

Материалы и методы

Учетно-описательные показатели заболеваемости и охват профилактическими прививками против ротавирусной инфекции были проанализированы на основе официальных учетных форм, карт эпидемиологического расследования, амбулаторных карт наблюдения ребенка, историй болезни, журналов учета больных в поликлиниках и стационаре, а также прививочной документации (ф. № 5, ф. № 6, ф. 025/у, ф. 058/у, ф. 060/у, ф. 063/у, ф. 064/у). Заболеваемость РВИ анализировалась по данным за 2008–2018 гг. и сведениям об охвате вакцинацией детей, рожденных в 2014–2018 гг. Использовался метод статистического наблюдения.

В качестве оценочной модели эффективности массовой трехлетней иммунизации был выбран г. Подольск Московской области с населением 325 тыс. жителей. Выбор территории определялся по заболеваемости ротавирусным энтеритом, превышающим в течение нескольких лет средний уровень по Московской области.

Как видно на рисунке 1, в течение нескольких лет показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией был многократно выше, чем в среднем по Московской области. Снижение заболеваемости произошло после введенной г. Подольске массовой иммунизации детей против этой инфекции. При этом заболеваемость ротавирусной инфекцией в целом по Московской области оставалась без выраженной динамики.

Вирусологические исследования для выявления ротавирусов в пробах кала детей выполнены в лаборатории ФБУЗ «ЦГИЭ в Московской области», детекция и генотипирование – в референс-центре по мониторингу возбудителей кишечных инфекций на базе ФБГУН «ЦНИИ эпидемиологии» (зав. лабораторией д.б.н. А. Т. Подколзин).

Серьезным нежелательным явлением после иммунизации, характерным для живых ротавирусных вакцин, считают инвагинацию кишечника, что вызывает опасения как родителей или законных представителей детей, так и работников сферы здравоохранения. В то же время масштабные исследования живых ротавирусных вакцин не подтвердили достоверного повышения риска развития кишечных инвагинаций, в частности на фоне применения пентавалентной ротавирусной вакцины. Для оценки частоты развития данного нежелательного явления нами были проанализированы статистические данные детской хирургической службы г. Подольска. Детское хирургическое отделение Подольской городской клинической больницы рассчитано на 33 койки и обслуживает детское население города и прилегающих районов квалифицированной хирургической и реанимационной помощью.

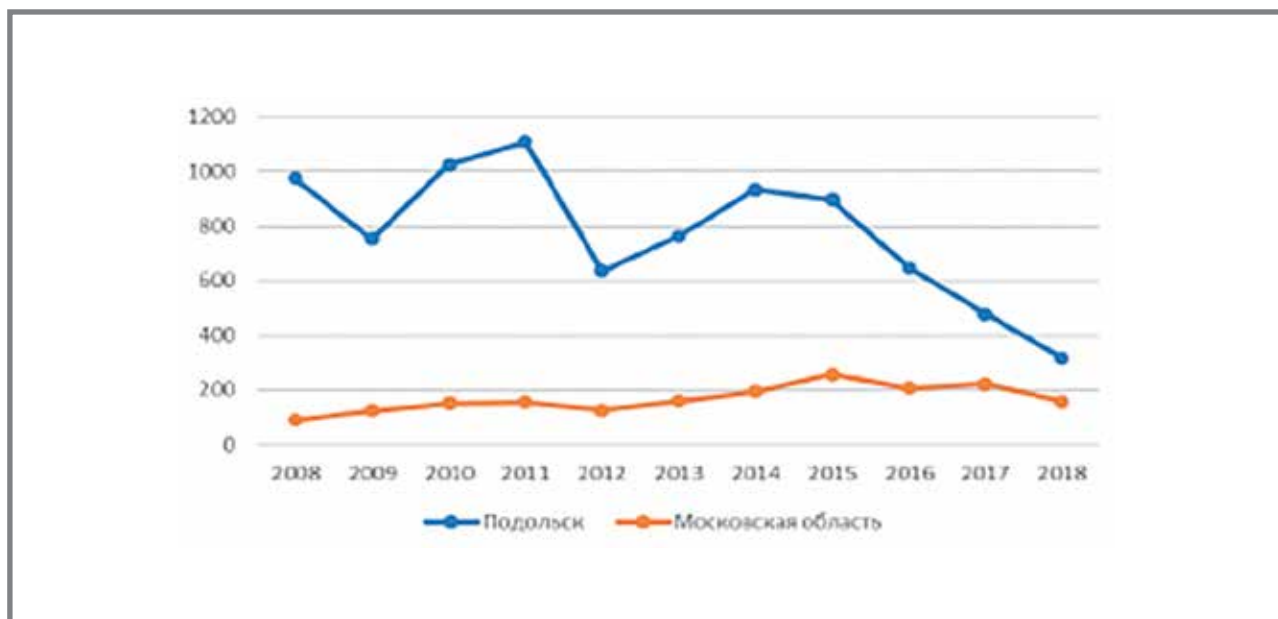
Использовался метод статистического наблюдения.

Финансирование программы по иммунизации детей раннего возраста против ротавирусной инфекции осуществлялось из бюджета Московской области.

Результаты и обсуждение

В Московской области, по данным долгосрочного наблюдения, доля ротавируса составляет от 35,9

Рисунок 1. Динамика заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом у детей г. Подольска в возрастной группе 0–14 лет в период 2008–2018 гг. (в сравнении с среднеобластным показателем на 100 тыс. населения)
 Figure 1. The dynamics of the incidence of rotavirus gastroenteritis in Podolsk children 0–14 age in 2008–2018 (in comparison with the average regional indicator per 100 ths people)



до 43,71% в структуре возбудителей всех ОКИ, установленной этиологии. В г. Подольске до начала кампании по вакцинации детей доля ротавируса среди идентифицированных возбудителей ОКИ достигала 76–83,6%, что соответствовало 226–329 случаям РВГЭ ежегодно. В структуре заболевших преобладали дети 0–6 лет (90–92,3%), что соответствует общим закономерностям эпидемического процесса ротавирусной инфекции. Высокий удельный вес ротавирусов в структуре возбудителей ОКИ, чрезвычайно высокая распространенность среди детей младшего возраста ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ), требующего госпитализации, стали предпосылками для внедрения программы иммунизации детей против ротавирусной инфекции.

Все выше представленные данные, а также успешный опыт отдельных территорий России по массовой вакцинации против ротавирусной инфекции обусловили принятие в 2014 г. решения о проведении иммунизации детей в г. Подольске для снижения уровня заболеваемости.

В 2017 г. в г. Подольск были поставлены 2473 дозы пентавалентной ротавирусной вакцины. Был организован ряд образовательных мероприятий, направленных на повышение осведомленности и профессионального уровня педиатров первичного звена в формате конференций, семинаров, практических занятий. Также в 2015 г. до начала массовой кампании по вакцинации в г. Подольске были организованы мероприятия по вирусологическому скринингу, направленные на выявление ротавирусов в пробах кала госпитализированных детей. Ротавирусы выявляли с частотой 2–28%. Результаты генотипирования выявленных ротавирусов подтвердили полное соответствие спектра выявленных возбудителей составу пентавалентной ротавирусной вакцины.

Оценка частоты случаев развития инвагинации кишечника, проведенная по данным детского хирургического отделения показала, что в 2013–2018 гг. с диагнозом «инвагинация кишечника» были госпитализированы 29 детей в возрасте до 14 лет. Окончательный диагноз был подтвержден у 21 ребёнка (70,4%). У пациентов

первого года жизни подтверждение диагноза регистрировали реже (у 6 из 15 детей – 40%), т.е. частота подозрений на инвагинацию детей младшей возрастной группы возникает в 15 из 29 случаев, а это 51,7% от всех подозрений на инвагинацию. Пятнадцать детей, госпитализированных в хирургический стационар, с подозрением на непроходимость кишечника были в возрасте 5–7 месяцев и 11–12 месяцев. В период до начала вакцинации и в период реализации прививочных мероприятий частота госпитализации детей с подозрением на кишечную инвагинацию была сопоставимой. Среди госпитализированных детей в период реализации мероприятий по вакцинопрофилактике не было детей, получивших ротавирусную вакцину. Как было отмечено выше, у 6 из 15 детей первого года жизни диагноз кишечной инвагинации был подтвержден, в остальных 9 случаях была диагностирована дискинезия кишечника (у 7 детей) и опухольное образование в тонкой кишке (у 2 детей). Полученные данные свидетельствуют о вероятности развития непроходимости кишечника у детей первого года жизни по причинам, не связанным с введением ротавирусной вакцины, что совпадает с результатами проведенных клинических исследований.

Программа вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в г. Подольске была начата среди детей, рожденных в конце 2014 г. Из этого контингента было привито только 5%, что не могло существенно повлиять на эпидемический процесс ротавирусной инфекции, поэтому далее заболеваемость 2014 г. рассматривалась как довакцинальная. В 2015 г. доля привитых составила 34%, что также не могло существенно повлиять на снижение заболеваемости ротавирусной инфекцией. Систематическая работа по информированию педиатров первичного звена привела к повышению в 2016 г. уровня охвата прививками до 68%, 2017 г. – 61%, в 2018 г. – 30%. За 2015–2018 гг. общий охват вакцинацией детей против ротавирусной инфекции составил 43%, всего было использовано 23 875 доз ротавирусной пентавалентной вакцины.

В ряде случаев курс вакцинации не был полностью завершен, что отражено в таблице 1.

Таблица 1. Число детей, иммунизированных однократно или двукратно
Table 1. The number of children immunized once or twice

Прививки/год рождения Vaccinations/year of birth	V1	V2
2014	45	33
2015	9	22
2016	11	66
2017	66	125
2018	483	607
Всего Total	614	853

Рисунок 2. Динамика заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами в разных возрастных группах в 2014–2018 гг.

Figure 2. The dynamics of the incidence of rotavirus gastroenteritis in different age groups in 2014–2018

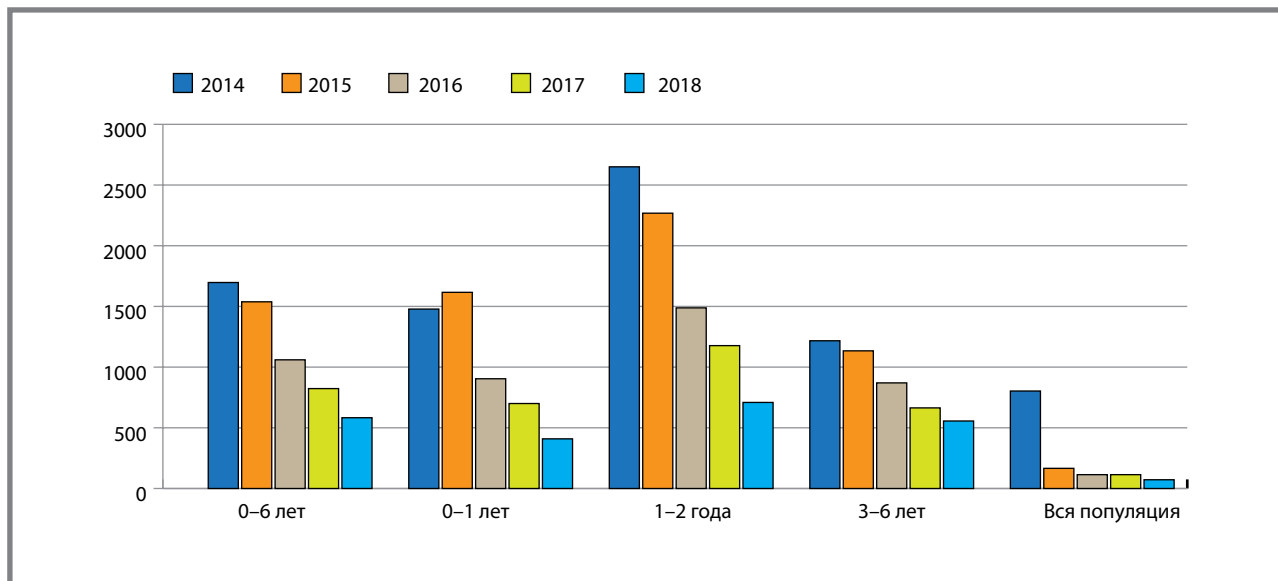
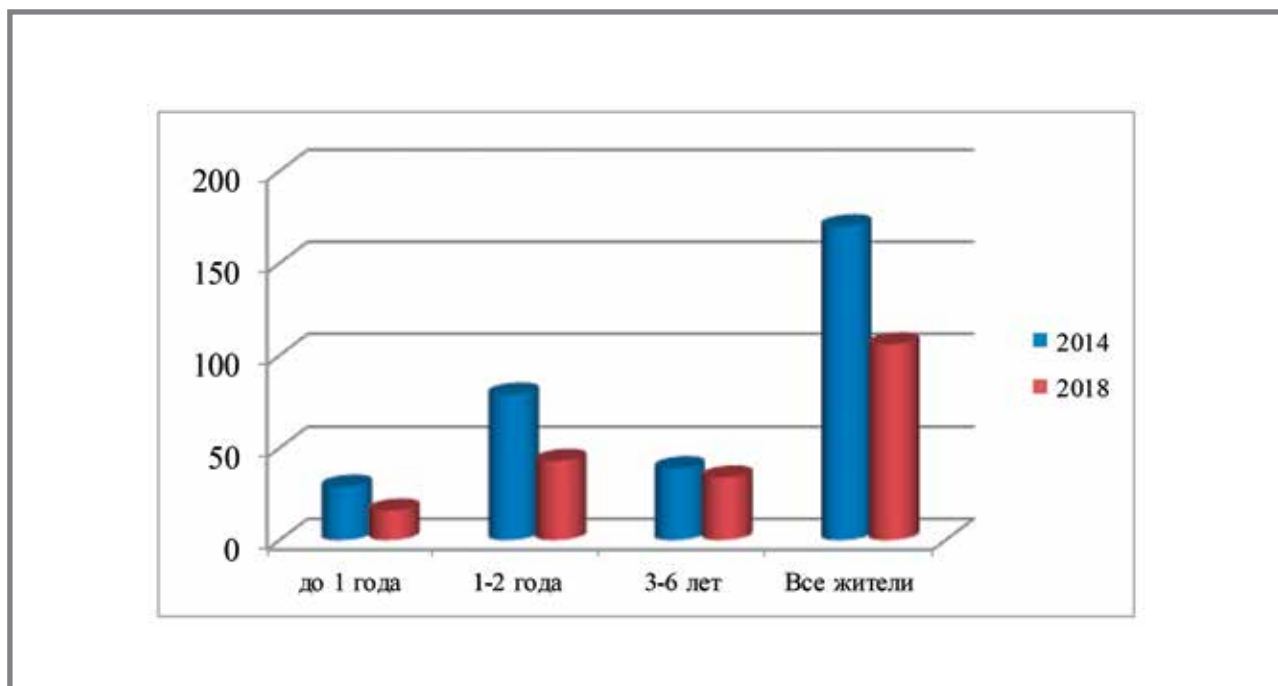


Рисунок 3. Показатели госпитализации детей в возрасте до 6 лет с острыми кишечными инфекциями, неустановленной этиологии в 2014 г. и 2018 г.

Figure 3. Indicators of hospitalization of children with age under 6 with acute intestinal infections, unknown etiology in 2014 and 2018



Основными причинами отсутствия завершенного курса иммунизации были: возрастные ограничения на введение вакцины с учетом крайне жестких сроков вакцинации согласно инструкции по применению препарата и смена места жительства. За весь исследуемый период (2014–2018 гг.) одну дозу вакцины получили 614 детей, две дозы – 853.

В целом охват вакцинацией детей младшей возрастной группы превышал 60%. При таком охвате

профилактическими прививками удалось достичь стабильного снижения заболеваемости ротавирусной инфекцией.

Наиболее ожидаемое превентивное влияние иммунизации на снижение заболеваемости ротавирусной инфекцией было среди детей в возрасте до 3-х лет вследствие достаточного высокого охвата вакцинацией на первом году жизни и отсроченного эффекта от прививки через два и три года. Также в динамике

было отчетливо продемонстрировано снижение заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами и в других возрастных группах, что отразилось на показателях заболеваемости в общей популяции (рис. 2). Подобный популяционный эффект ротавирусной вакцинации был ранее продемонстрирован в североамериканской популяции – при достижении целевого охвата детской когорты профилактическими прививками против ротавирусной инфекции в 57% был продемонстрирован популяционный эффект, проявившийся снижением числа госпитализаций по поводу всех ОКИ на 25% среди детей 5–14 лет, и на 7% среди лиц 15–24 лет [13].

Из представленных данных видно, что выраженная положительная динамика снижения заболеваемости ротавирусной инфекцией присутствует среди детей 0–6 лет. Следует отметить, что стабильное последовательное снижение уровня заболеваемости (без повторных подъемов) наблюдалось только при массовой иммунизации в течение нескольких лет. Снижение числа больных в группе детей первых 6 лет жизни положительно отразилось и на показателях заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом среди всех жителей г. Подольска.

Очевидно, что с внедрением программы массовой иммунизации детей раннего возраста против ротавирусной инфекции связан и другой положительный факт: снижение заболеваемости и госпитализаций пациентов соответствующих возрастных групп с диагнозом кишечная инфекция, неуточненной этиологии с 71,6 (2014 г.) до 51,8% (2018 г.), что отражено на рисунке 3. Можно полагать, что в этой когорте имелись и пациенты с неподтвержденной лабораторно ротавирусной инфекцией.

Другим важным наблюдением стало снижение числа госпитализаций детей на первом году жизни в 3,2 раза; на 2–3 году – в 3,4 раза, и через 3 года – в 2,2 раза. Также снижалась доля в структуре госпитализированных с диагнозом «ОКИ»

пациентов первого года жизни с 15,8 до 12,5%, в возрасте 2–3 года с 43,8 до 36,3%, с небольшим увеличением удельного веса пациента в 7–14 лет с 7,70 до 11,2%, но на фоне сокращения общего числа госпитализированных.

Введение 23 875 доз ротавирусной пентавалентной вакцины не вызвало ни в одном случае нежелательных поствакцинальных явлений. Из общего числа привитых детей у 2-х были подтверждены впоследствии эпизоды ротавирусной инфекции – один ребенок получил 2 дозы вакцины из 3-х дозового курса иммунизации и заболел через 4 месяца после последней прививки, второй ребенок заболел спустя 2 месяца после завершения курса иммунизации. У обоих детей заболевание протекало в легкой форме.

Заключение

Проведенное эпидемиологическое исследование позволило сделать заключение о положительном влиянии массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области, ранее имевшей высокие показатели заболеваемости, превышающие среднеобластные. Уровень охвата иммунизацией составил не менее 60 % детей первого года жизни, что способствовало снижению заболеваемости ротавирусным энтеритом детей в возрасте 0–6 лет и оказало влияние на уменьшение заболеваемости ОКИ всех возрастных категорий в течение трех лет реализации прививочной кампании. Дальнейшему повышению эффективности программы иммунизации будет содействовать целенаправленная разъяснительная работа среди родителей и медицинского персонала, а также постоянный контроль уровня охвата профилактическими прививками целевой когорты детей в декретированные сроки, который должен составлять не ниже 70%.

Литература

1. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. // Иммунопрофилактика 2014 (Справочник) М.: Педиатр, 2014, с.153-158.
2. Коллектив авторов. // Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Клинические рекомендации, М.: Педиатр, 2017 с.38.
3. Брико Н.И. и др ред. Эпидемиология, клиника, лечение и иммунопрофилактика ротавирусной инфекции. Учебное пособие для врачей. 2015, С.137.
4. Клиника, эпидемиология и профилактика ротавирусной инфекции (Методические рекомендации). Санкт-Петербург: 2013, С.48.
5. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Шишкина А.А. // Особенности течения и профилактики ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. Учебно-методическое пособие. М. ГБОУ ДПО РМАПО, 2015.
6. Литвинчук О.А. // Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых вирусных кишечных инфекций у детей, связанные с оказанием медицинской помощи. Дисс. канд. мед. наук М.: 2015г. С.24.
7. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф., Луханская Е.И., Яний В.В., Подколзин А.Т. // Экскреция ротавирусов в фекалиях пациентов педиатрических стационаров в течение года. Врач. М.: 2016, №10, С. 77-82.
8. Reporting Period: January through December 2009. Global Rotavirus information and Surveillance Bulletin 2010.V.2. Oktober.
9. Reporting Period: January through December 2009. Global Rotavirus information and Surveillance Bulletin 2011.V.4. Oktober.
10. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013 Feb 1;88(5):49-64. English, French..
11. Мартынова Г.П., Южакова А.Г., Соловьева И.А., Третьяков А.П. // Ротавирусная инфекция у детей в Красноярском крае: первые шаги к снижению заболеваемости. Фарматека, 2016 №11(324) С.1-6.
12. Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Дубинина О.А. и др. // Профилактика ротавирусной - инфекции путем расширения региональной программы вакцинации Тюменской области. Фарматека, 2016, №11(324) С.7-12.
13. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. J Infect Dis. 2011 Oct 1;204(7):980-6.

References

1. Tatochenko VK, Ozereczkovskij NA, Fedorov AM. Immunoprofilaktika. 2014 (Spravochnik) Moscow: Pediatr, 2014, 153-158.
2. Kollektiv avtorov. Vaksinooprofilaktika rotavirusnoi infektsii u detel. Klinicheskie rekomendatsii, Moscow: Pediatr, 2017 P.38.
3. Briko NI & ets. Ehpideimiologiya, klinika, lechenie i immunoprofilaktika rotavirusnoi infektsii. Uchebnoe posobie dlya vrachel. 2015, P.137.
4. Klinika, e'pidemiologiya i profilaktika rotavirusnoj infekcii (Metodicheskie rekomendacii). Sankt-Peterburg:2013.P.48.

- Mazankova N, Gorbunov SG, Shishkina AA. Osobennosti tehneniya i profilaktiki rotavirusnoj infekcii u detej rannego vozrasta. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: GBOU DPO RMAPO, 2015.
- Litvinchuk OA. Kliniko-e'pidemiologicheskie osobennosti i voprosy' terapii ostry'x virusny'x kishhechny'x infekcij u detej, svyazanny'e s okazaniem medicinskoj pomoshhi. [dissertation]. Moscow:2015.24.
- Feklisova LV, Shapovalova RF, Lixanskaya EI, Yanij VV, Podkolzin AT. E'kscikciya rotavirusov v fekalijax pacientov pediatricheskix stacionarov v techenie goda. Vrach. Moscow:2016. №10. P.77-82.
- Reporting Period: January through December 2009. Global Rotavirus information and Surveillance Bulletin 2010. V.2. Oktober.
- Reporting Period: January through December 2009. Global Rotavirus information and Surveillance Bulletin 2011. V.4. Oktober.
- Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013 Feb 1;88(5):49-64. English, French.
- Marty nova GP, Yuzhakova AG, Solov'eva IA, Tret'yakov AP. Rotavirusnaya infekciya u detej v Krasnoyarskom krae: pervy'e shagi k snizheniyu zabolevayemosti. Farmateka, 2016 №11(324) P.1-6.
- Ry'chkova OA, Kazakevich NV, Dubinina OA, et al. Profilaktika rotavirusnoj - infekcii put' rasshireniya regional'noj programmy' vakcinacii Tyumenskoj oblasti. Farmateka, 2016, №11(324); 7-12.
- Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar JD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. J Infect Dis. 2011 Oct 1;204(7):980-6.

Об авторах

- Людмила Владимировна Феклисова** – д.м.н., профессор кафедры педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1. vespamen@yandex.ru, +7-499-268-22-26.
- Регина Федоровна Шаповалова** – врач-эпидемиолог Центра медицинской профилактики Департамента здравоохранения г. Москвы. Serena_13@mail.ru, 89771018371. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0051-1866>.

Поступила: 12.06.2019. Принята к печати: 6.08.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Lyudmila V. Feklisova** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of pediatrics, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute, 61/2Schechkina str., 1 blg Moscow 1129110, Russia. vespamen@yandex.ru, +7-499-268-22-26.
- Regina F Shapovalova** – epidemiologist of Center for Medical Prevention Healthcare Department of Moscow. Serena_13@mail.ru, 89771018371. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0051-1866>.

Received: 12.06.2019. Accepted: 6.08.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Об эпидемиологической ситуации по кори и краснухе в 2018 г.

(Выдержки из письма от 30.07. 2019. Начало, продолжение на странице 92)

Широкое распространение и рост заболеваемости корью в странах Европейского региона по данным ВОЗ является следствием недостаточных и неравномерных охватов вакцинацией против кори населения.

Неблагополучная эпидемиологическая ситуация во многих странах оказывает влияние на ситуацию по кори в Российской Федерации. В течение 2018 г. увеличилось число завозов коревой инфекции из неблагополучных стран, зарегистрирован рост заболеваемости корью по сравнению с 2017 г.

В 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 2539 случаев кори (1,73 на 100 тыс. населения, в 2017 г. – 0,49). У 94,3% заболевших диагноз подтвержден лабораторно, в 100 случаях была доказана эпидемиологическая связь с лабораторно подтвержденным случаем кори и в 41 случае диагноз поставлен на основании клинических проявлений.

Заболеваемость корью зарегистрирована в 67 (78,9%) регионах страны, против 32 в 2017 г. В 2018 г. на территории 22 субъектов Российской Федерации импортировано 102 случая кори из 21 страны. При этом 53% всех завозных случаев приходилось на страны СНГ, чаще на Украину (37%).

В 43 субъектах страны показатель заболеваемости корью не превысил 1 на 100 тыс. населения, в 16 регионах – 0,1–3,0, более 3,0 на 100 тыс. населения – в 8 субъектах.

В 2018 г., как и в предыдущие годы, отмечается неравномерное распределение заболеваемости корью: наибольшее число случаев кори приходится на субъекты Центрального (1515 сл. – 59,7%), Северо-Кавказского (436 сл. – 17,2%) и Южного (193 сл. – 7,6%) федеральных округов.

Наиболее высокие показатели заболеваемости (2,7–8,9 на 100 тыс. населения) отмечены в Москве, Московском, Калужской областях, республиках Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия-Алания, Чеченской Республике, Ставропольском крае.

В возрастной структуре заболевших корью остается высокой доля детей 55,6% (1413 чел.), из них 16,3% (231 чел.) составляют дети до 1 года.

Наибольшая доля больных корью детей приходится на возрастные группы 1–2 года и 3–6 лет, от всех заболевших взрослых (28,7%) – на лиц 30 лет и старше. Среди заболевших взрослых (1126 чел.) – 70 чел. (6,2%) – сотрудники медицинских организаций из 20-ти субъектов (Москва – 28 сл., Санкт-Петербург – 5 сл.; области: Калужская – 7 сл., Владимирская – 4 сл., Ростовская – 2 сл., Московская – 3 сл., Пензенская – 3 сл.; Республика Дагестан – 3 сл., Республика Адыгея – 2 сл., Краснодарский край – 2 сл., Ханты-Мансийский автономный округ – 2 сл.; по 1 случаю: Рязанская, Волгоградская, Оренбургская, Новосибирская, Ленинградская области, Чеченская Республика, Республика Крым, Забайкальский, Ставропольский края).

Обращает внимание, что из числа заболевших корью медицинских работников 60% (42 чел.) имели сведения о прививках против кори, что позволяет предположить о недоверии к предоставленным ими данным. Из числа не привитых против кори заболевших медицинских работников (28 чел.) не были привиты по медицинским противопоказаниям – 18 чел., по прочим причинам – 10 чел.

Причины распространения инфекции остаются прежние: недостатки в плановой работе по иммунизации населения против кори, поздняя диагностика заболеваний, некачественное проведение эпидемиологического исследования, несвоевременное начало и неполный объем противоэпидемических мероприятий в очаге, сужение границ очага, в том числе неверное определение численности подлежащих иммунизации по эпидемиологическим показателям, недостаточная эффективность информационной работы с населением по вопросам иммунопрофилактики.

Наибольшая доля заболевших корью приходится на лиц, не привитых против кори или не имевших сведений о прививках (84,1%), в том числе не имели прививку против кори 89,2% детей и 77,8% взрослых. Причинами отсутствия прививки у заболевших детей явились отказы – 56,2% (708 детей), медицинские отводы – 9,8% (124 ребенка) и прочие причины – 16,1% (203 чел.). Не получили прививки по возрасту (дети до 1 года) – 18% (231 ребенок) заболевших.

Причинами отсутствия прививку у взрослых стали отказы – 25,5% (224 сл.), медицинские отводы – 7,3% (64 сл.) и прочие причины – 67,2% (589 сл.).

В 2018 г. было зарегистрировано 1 728 очагов кори, в том числе 1444 (83,6%) очага без распространения, что подтверждает высокий уровень популяционного иммунитета к кори на территориях, где были зарегистрированы указанные очаги.

Доля очагов с распространением инфекции в целом по стране в отчетном году составила 16,4% (284 очага), число заболевших корью в указанных очагах – 1095 человек.

Вместе с тем, обращает внимание, что на территориях с наименьшим удельным весом очагов кори с распространением (Московский региональный центр – 16,4% Ростовский региональный центр – 9,8%) регистрируется наиболее высокая заболеваемость корью, что также может быть следствием некачественного проведения эпидемиологического исследования.

Рост числа не привитых против кори детей обуславливает формирование очагов инфекции в детских образовательных организациях, а также внутрибольничных очагов кори, в том числе в детских медицинских стационарах.

Так, в 21 субъекте страны (Владимирская, Московская, Калининградская, Волгоградская, Ростовская, Астраханская, Самарская, Саратовская, Новосибирская, Магаданская области, Москва, Санкт-Петербург, республики Карелия, Дагестан, Северная Осетия-Алания, Башкортостан, Чеченская Республика, Республика Крым, Краснодарский, Ставропольский, Приморский и Забайкальский края) зарегистрировано 108 очагов в детских образовательных организациях, в которых пострадало 172 человека, в том числе 156 детей и 16 сотрудников.

Обращает внимание, что из общего числа работающих в детских образовательных организациях, где зарегистрирована заболеваемость сотрудников (6513 чел.), 15% (975 чел.) не было привито против кори и 16,5% (1075 чел.) было привито однократно, что свидетельствует о недостатках в организации и проведении профилактических прививок декретированным контингентам из групп риска в рамках Национального календаря профилактических прививок.

В 2018 г., зарегистрированы заносы коревой инфекции в 113 медицинских организаций в 33-х субъектах страны.

В 39-ти медицинских организациях в 24 субъектах Российской Федерации (Владимирская, Калужская, Ростовская, Тамбовская, Волгоградская, Пензенская, Кировская, Челябинская, Оренбургская области, Москва, Санкт-Петербург, республики Карелия, Адыгея, Дагестан, Башкортостан, Татарстан, Крым, Чеченская Республика, Краснодарский, Алтайский, Забайкальский, Приморский, Камчатский края, Ямало-Ненецкий автономный округ) возникло дальнейшее распространение инфекции; суммарно в указанных очагах заболело корью 210 человек (87 детей, в том числе 32 ребенка в возрасте до 1 года и 73 взрослых, в том числе 29 медицинских работников).

Причинами заноса и распространения коревой инфекции в медицинских организациях, по-прежнему, остаются диагностические ошибки, допущенные медицинскими работниками на амбулаторном этапе и при госпитализации заболевших.

Указанное свидетельствует о недостаточной подготовке медицинских работников по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики кори и отсутствии у них настороженности в отношении коревой инфекции.

Кроме того, причиной распространения инфекции могут являться сами медицинские работники, не защищенные от кори.

Так, на момент регистрации очагов в медицинских организациях (113) работало 24 154 сотрудников, из которых 1069 человек, (4,4%) были привиты против кори однократно, а 2891 человек (12%) не имели прививку против кори, из них по причине медицинского отвода – 839 человек (29%), отказа – 115 человек (4%), прочим причинам – 1937 человек (67%).

Наибольший процент медицинских работников, не имеющих прививку против кори, выявленных при регистрации очагов кори в 2018 г., отмечался в медицинских организациях Калужской области (261 чел. – 57,4% от числа работающих в медицинской организации), Республике Карелия (128 чел. – 65%), Оренбургской области (48 чел. – 23%), Пензенской области (486 чел. – 29,3%), Республике Крым (120 чел. – 52,6%).

В ходе активного эпидемиологического надзора в 2018 г. на корь было обследовано 7609 человек, выявлено 50 случаев кори среди пациентов с экзантемными заболеваниями.

В связи с ростом заболеваемости корью в 2018 г. в субъектах Российской Федерации было организовано проведение подчиняющей иммунизации населения против кори (письмо Роспотребнадзора от 26.03.2018 №01/3810-2018-24), в ходе которой было привито 96,2 тыс. детей и 185,6 тыс. взрослых.

Согласно данным формы № 6 федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» охват прививками детей и взрослых против кори в целом по стране по состоянию на 01.01.2019 сохраняется на высоком уровне (97–98%).

Охват детей по достижению ими декретированного возраста (24 мес.) прививками против кори в субъектах Российской Федерации удерживается на высоких значениях – от 95 до 99%, за исключением Чеченской Республики (94%).

Охват ревакцинацией детей в возрасте 6 лет в стране составил 97,1%, как и в предыдущем 2017 г. (97%). Менее чем на 95% охват детей ревакцинацией в данном возрасте имеет место в Ненецком автономном округе (91,8%), Республике Калмыкия (93,4%), Сахалинской области (92,2%).

Больничная пыль как потенциальный резервуар госпитальных штаммов

Е. А. Чезганова^{*1}, О. С. Ефимова², С. А. Созинов², А. Р. Ефимова³, В. М. Сахарова⁴, А. Г. Кутихин⁴, М. В. Основа³, З. Р. Исмагилов², Е. Б. Брусина¹

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

²Институт углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Кемерово, Россия

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области», г. Кемерово, Россия

⁴ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Актуальность. На протяжении десятилетий многие аспекты аэрозольной передачи больничных патогенов были и остаются предметом научных дискуссий. Несмотря на достаточно подробные исследования механизма формирования микробных аэрозолей, закономерности их распространения, роль пылевых частиц в формировании госпитальных клонов микроорганизмов не изучена.

Цель. Исследовать физико-химические свойства и микробное разнообразие больничной пыли. **Материалы и методы.** Форма и размерность пылевых частиц проанализированы методами сканирующей электронной микроскопии и динамического рассеяния света, элементный анализ проведен посредством энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии и высокотемпературного каталитического окисления, микробиологический состав пыли изучен при помощи полимеразной цепной реакции и биохимического анализатора Vitek 2. **Результаты и обсуждение.** Выявлено, что больничная пыль включает глобулярные и волокнистые частицы, в состав которых входят углерод, кислород, кальций, кремний, алюминий и сера, при этом волокнистая пыль характеризовалась повышенным содержанием кислорода и кальция и более низким уровнем углерода в минеральной, но не в органической компоненте. Картирование химических элементов позволило установить, что в состав пыли входят алюмосиликаты и соединения кальция, поскольку кремний и кальций располагались практически независимо друг от друга в виде локальных включений. Микробиологический анализ обнаружил в больничной пыли резистентные к различным антибиотикам *Raoultella ornithinolytica*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pantoea* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, а также *Pasteurella canis*. **Выводы.** Больничная пыль может играть существенную роль в сохранении мультирезистентных штаммов возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и формировании госпитальных клонов. Влияние морфологии пылевых частиц и химической структуры на процессы селекции госпитальных штаммов требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: пылевое загрязнение; мелкодисперсные взвешенные вещества; больничная пыль; инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; резервуар; госпитальный штамм

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Чезганова Е. А., Ефимова О. С., Созинов С. А. и др. Больничная пыль как потенциальный резервуар госпитальных штаммов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 82–92. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-82-92>.

Particulate Matter in a Hospital Environment: as Potential Reservoir for Hospital Strains

E. A. Chezganova^{*1}, O. S. Efimova², S. A. Sozinov², A. R. Efimova³, V. M. Sakharova⁴, A. G. Kutikhin⁴, M. V. Osnova³, Z. R. Ismagilov², E. B. Brusina¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Institute of Coal Chemistry and Material Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

³Kemerovo Regional Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation

⁴Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

* Для переписки: Чезганова Евгения Андреевна, аспирант кафедры эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета, 650056, г. Кемерово, ул. Волгоградская 50. +7 913-294-91-01, chezganova1994@mail.ru. ©Чезганова Е. А. и др.

** For correspondence: Chezganova Evgenia A., graduate student of department of epidemiology of Kemerovo State Medical University, 50, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. +7-913-294-91-01, e-mail: chezganova1994@mail.ru. ©Chezganova EA et al.

Abstract

Relevance. For decades, many aspects of aerosol transmission of hospital pathogens have been and remain the subject of scientific debate. Despite fairly detailed studies of the mechanism of microbial aerosols formation, distribution, the role of particulate matter in the formation of antibiotic resistance and multidrug-resistant hospital clones of microorganisms is still unclear. **Aim.** To investigate physicochemical properties and microbiological diversity of hospital particulate matter. **Materials and Methods.** Shape and size of particulates was assessed by means of scanning electron microscopy and dynamic light scattering while elemental analysis was performed using energy-dispersive X-ray spectroscopy and high-temperature catalytic oxidation. Microbial profiling was conducted using polymerase chain reaction and Vitek 2 biochemical analyzer. **Results.** Hospital particulate matter included globular and fibrillary particles consisting of carbon, oxygen, calcium, silicon, aluminium, and sulfur. Intriguingly, microfiber particles had higher oxygen and calcium content along with the lower level of carbon in mineral but not organic component. Differential localisation of silicon and calcium in elemental mapping suggested that hospital particulate matter was composed of aluminosilicate minerals and calcium compounds. Among the microorganisms, we found multidrug-resistant strains *Raoultella ornithinolytica*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pantoea* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* and additionally *Pasteurella canis* in hospital particulate matter samples. **Conclusions.** Particulate matter in the hospital environment might be considered as a potential reservoir for the evolution of antibiotic resistance and multidrug-resistant strains.

Keywords: Air pollution; particulate matter; hospital environment; healthcare-associated infections; reservoir; multidrug-resistant organisms

No conflict of interest to declare.

For citation: Chezganova E. A., Efimova O. S., Sozinov S. A. et al. Particulate Matter in a Hospital Environment: as Potential Reservoir for Hospital Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 82–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-82-92>.

Введение

На протяжении десятилетий многие аспекты аэрозольной передачи больничных патогенов были и остаются предметом научных дискуссий [1,2]. Возрождение интереса к проблеме обеспечения эпидемиологической безопасности воздушной среды было обусловлено, с одной стороны такими явлениями, как эпидемия атипичной пневмонии [3], глобальное распространение мультирезистентных бактерий [4], с другой – интенсивным развитием медицинских технологий, технологической насыщенностью операционных, применением новых материалов, влияющих на состав и структуру пылевых частиц, микробную контаминацию воздуха [5]. Оптимизация экономических затрат на оказание медицинской помощи в мире привела к росту операций и манипуляций, выполняемых в амбулаторных условиях, и также внесла вклад в возрождение интереса к проблеме обеспечения микробиологической чистоты воздушной среды [6].

Одним из ключевых факторов аэрозольного механизма передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является образование аэрозоля. В соответствии с современными представлениями аэрозоль – дисперсная система, в которой дисперсионной (сплошной) средой является газ, в частности, воздух, а дисперсной фазой твердые или жидкие частицы. Пыль относится к аэрозолям и представляет собой диспергированные вещества. Частицы пыли характеризуются широкой вариабельностью структуры и формы, однако в качестве их определяющей характеристики принят аэродинамический диаметр (АД). Частица с АД в 1 мкм имеет такие же инерционные свойства, как и сфера с диаметром в 1 мкм и плотностью 1 г/см³,

независимо от ее действительного размера, формы и плотности [7]. Распределение частиц пыли обычно имеет три пика (в диапазонах АД менее 0,1 мкм (PM_{0,1}), от 0,1 до 2,5 мкм (PM_{2,5}) и более 2,5 мкм (PM₁₀), из которых наиболее распространены PM_{0,1}, но наибольшую массу имеют PM₁₀ [7]. Частицы с АД более 2,5 мкм (PM₁₀) проникают в верхние дыхательные пути, а частицы с АД от 0,1 до 2,5 мкм (PM_{2,5}) – в альвеолы [7].

Механизм формирования микробных аэрозолей, закономерности его распространения и зависимость от ряда факторов больничной среды подробно изложены в обзоре Hobdaya RA с соавт. [3].

Эффективность естественной вентиляции и солнечного света, различных типов вентиляционных систем и их влияние на структуру воздушного потока тщательно изучены [3,8]. Обсуждаются некоторые возможные источники бактериальных аэрозолей в палатах, душевых и туалетных комнатах [9]. Вместе с тем, отсутствуют исследования, посвященные внутрибольничной контаминации наноразмерной фракции пыли, способной проникать в нижние дыхательные пути малого калибра и системный кровоток, и являющейся потенциальным фактором передачи инфекции между различными функциональными подразделениями через горизонтальные воздушные потоки. Исследователи обращают внимание на недооценку роли аэрозольного механизма передачи возбудителей ИСМП [3,4,8] и его важности в формировании госпитальных клонов микроорганизмов. В частности, рассмотрены не все возможные источники аэрозольного пылевого загрязнения больничной среды.

Цель исследования – изучить микробный состав, морфологию поверхности и размерность

NASC Information

пылевых частиц, химический состав больничной пыли для оценки роли пылевого фактора в формировании госпитальных клонов микроорганизмов.

Материалы и методы

Пробы пыли ($n = 41$) были отобраны в стерильные емкости стерильной перчаткой с внутренней стороны вентиляционных решеток и непосредственно прилежащих к ним частей воздуховодов вытяжных вентиляционных систем в различных медицинских организациях. В исследование были включены отделения как для детей (13 проб), так и для взрослых (28 проб). Пыль отбирали в операционных блоках, перевязочных, процедурных кабинетах, смотровых, централизованных стерилизационных отделениях; палатах интенсивной терапии реанимационных отделений, палатах отделений гнойной, общей и детской хирургии, онкологических отделений, отделений химиотерапии, пульмонологии, детских инфекционных и педиатрических отделений.

Исследование формы, размерности и элементного состава частиц пыли ($n = 5$) проводили при помощи сканирующей электронной микроскопии на микроскопе JEOL JSM-6390 LA (JEOL, Япония) с использованием рентгеноспектрального микроанализатора JED-2300 (JEOL, Япония). Частицы исследуемых объектов были нанесены на двусторонний углеродный скотч, приклеенный на алюминиевый предметный столик. Микрофотографии были получены в режиме регистрации обратно-рассеянных электронов (контраст, в котором сильно проявляется зависимость от атомного номера элемента), режиме регистрации вторичных электронов (основа топографического контраста) и режиме регистрации характеристического рентгеновского излучения (картирование химических элементов). Регистрация спектра характеристического рентгеновского излучения проб проводилась при ускоряющем напряжении 30 кВ и токе зонда 1 нА. Разрешающая способность энергодисперсионного детектора составила 133 эВ. Расчет процентного содержания каждого элемента в анализируемом веществе проводился по полученным спектрам с помощью программного обеспечения Analysis Station версии 3.62.07 (JEOL Engineering, Япония) с использованием нестандартного метода ZAF.

Определение содержания элементов (C, H, N, S) в составе органической массы было проведено методом высокотемпературного каталитического окисления (CHNSO-анализ) с использованием элементного анализатора Flash 2000 (Thermo Scientific, США).

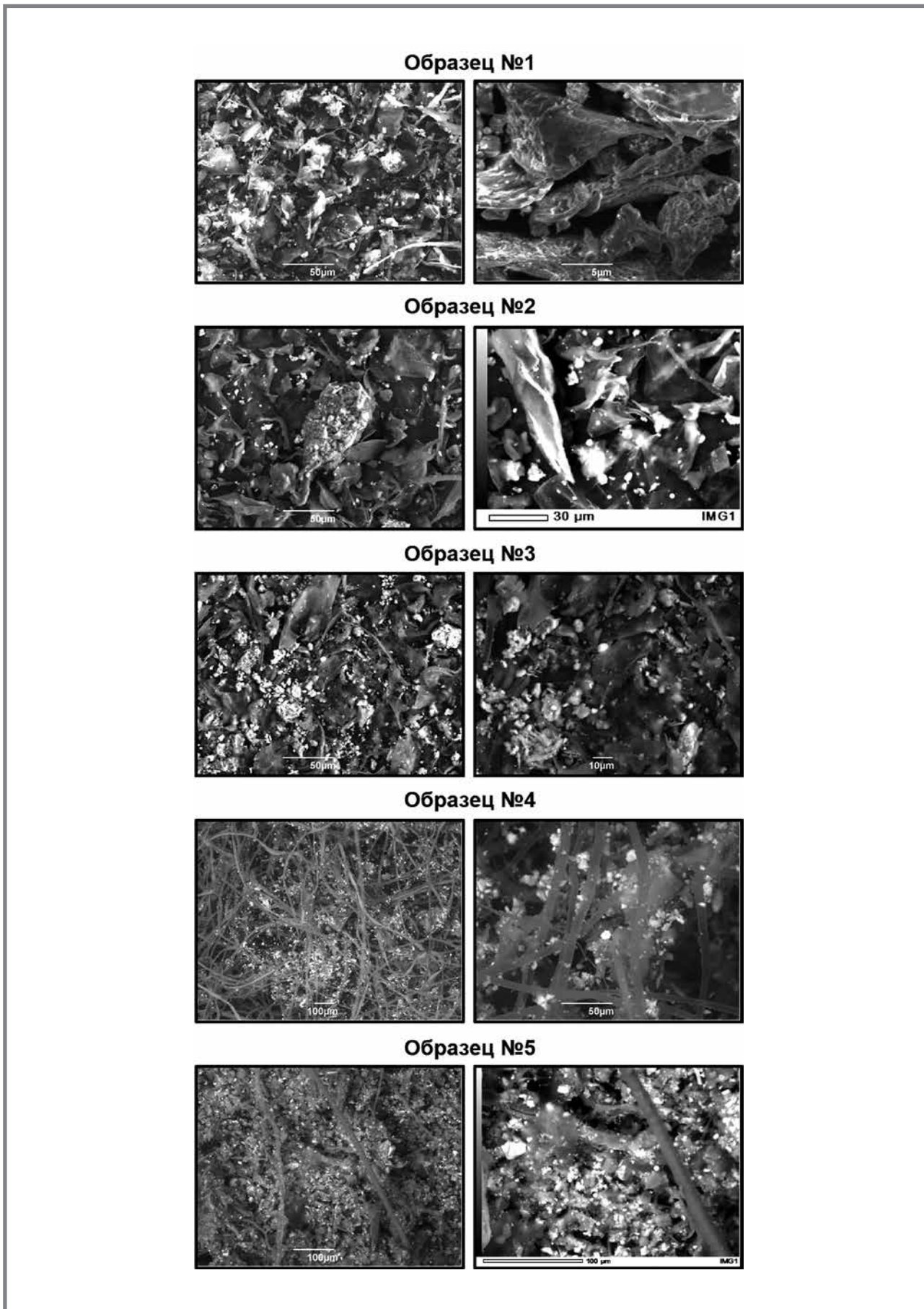
Средний размер и распределение размерности частиц пыли в растворе ($n = 5$) было определено методом динамического рассеяния света на лазерном анализаторе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Перед проведением съемки исследуемые частицы были ресуспендированы в фильтрованной (220 нм) стерильной

бидистиллированной воде и обработаны ультразвуком в течение 20 минут до получения устойчивых дисперсных систем. Далее было проведено удаление крупных частиц фильтрованием через бумажный фильтр и фильтрующие насадки с диаметром пор 450 и 220 нм. Для каждого образца было выполнено от 10 до 50 измерений, осуществлявшихся до получения не менее 5 сходящихся результатов. Температура при проведении измерения составила 25 °C (с предварительным 20-минутным термостатированием).

Выявление и дифференцирование РНК ротавирусов группы А, (Rotavirus А), астровирусов (Astrovirus) и норовирусов 2 генотипа (Norovirus 2 генотип) во всех пробах ($n = 41$) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией при помощи тест-системы АмплиСенс Rotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва). Аналогичным образом была выполнена идентификация РНК энтеровирусов (Enterovirus) ($n = 8$, тест-система АмплиСенс Enterovirus-FL), РНК вируса гепатита А ($n = 8$, тест-система АмплиСенс HAV-FL), а также ДНК *Shigella spp.*, энтероинвазивных *E. coli*, *Salmonella spp.* и термофильных *Campylobacter spp.* ($n = 41$, АмплиСенс *Shigella spp.* и EIEC/*Salmonella spp./Campylobacter spp.*-FL).

Для изучения бактериального состава пробы пыли ($n = 7$) засеивали в 1% сахарный бульон и далее инкубировали при 37 °C в течение 24 часов. Затем культуры пересевали на кровяной агар, агар *Candida*, агар Orientation с последующей инкубацией при аналогичных температуре и времени. Для выделения чистой культуры возбудителя осуществляли пересев на среду Клиглера с дальнейшим выращиванием в термостате по вышеуказанному протоколу. Определение видовой принадлежности бактерий проводили на биохимическом автоматическом анализаторе VITEK®2 Compact (BioMerieux, Франция) с использованием карт VITEK®2GN, предназначенных для идентификации клинически значимых ферментирующих и неферментирующих грамотрицательных палочек и включающих 47 индивидуальных биохимических тестов, а также карт VITEK®2GP, позволяющих идентифицировать 120 грамположительных микроорганизмов. Для заполнения соответствующих карт прибора из полученных культур готовили суспензию с оптической плотностью в 0,5-0,63 стандарта МакФарланда согласно инструкции производителя (BioMerieux, Франция). Время получения результата составляло 5–10 часов. На каждую исследуемую культуру был получен протокол идентификации микроорганизма с подробной информацией об его биохимической активности. Рассчитывалась относительная вероятность, отражающая степень соответствия биохимической активности каждого вида из базы данных анализатора. Система делала единственный выбор при относительной вероятности 85–99%.

Рисунок 1. Изображение поверхности изученных образцов пыли в отраженных электронах (слева) и во вторичных электронах (справа). Сканирующая электронная микроскопия
Figure 1. Scanning electron microscopy of the studied particulate matter. Backscattered (left) and secondary (right) electron imaging



NASC Information

Таблица 1. Распределение пиков наноразмерной фракции частиц пыли в растворе
Table 1. Particle-size distribution of nanoscale particulate matter

Номер образца Sample number	Пик 1, нм Peak 1, nm	Пик 2, нм Peak 2, nm
1	77,2 ± 14,0	419,4 ± 112,4
2	140,0 ± 27,8	402,5 ± 78,1
3	58,6 ± 12,5	322,4 ± 138,6
4	47,9 ± 7,5	235,5 ± 51,4
5	40,3 ± 4,7	164,1 ± 32,3

Чувствительность к антимикробным препаратам определялась на анализаторе VITEK®2 Compact (Франция).

Результаты и осуждение

Анализ формы и размерности пыли¹

Исследование морфологии поверхности образцов пыли методом сканирующей электронной микроскопии выявило два типа образцов с преобладанием: глобулярных частиц неправильной формы и микроразмерных волокон (рис. 1).

Образцы 1, 2 и 3 представляли собой совокупность частиц неправильной формы, среди которых преобладали частицы крупных размеров (20–40 мкм), между которыми неравномерно распределены более мелкие частицы (1–10 мкм) и небольшое количество микроразмерных волокон (см. рис. 1). Образцы 4 и 5, напротив, были представлены в основном совокупностью волокон с отдельными полиморфными частицами и их скоплениями, неравномерно распределенными в пространстве между волокнами (см. рис. 1). Волокна имели длину до 1 мм и диаметр до 10–15 мкм, размер распределенных частиц составлял 20 мкм и менее (см. рис. 1).

С целью оценки содержания наиболее опасной для здоровья человека наноразмерной фракции пыли (с аэродинамическим диаметром менее 2,5 мкм) был проведен анализ ее распределения в растворе методом динамического рассеяния света. После удаления крупных частиц пыли методом серийной фильтрации все образцы характеризовались бимодальным распределением наноразмерной фракции пыли, при этом образцы с преобладанием глобулярных частиц пыли имели большую размерность (средний первый пик $91,9 \pm 18,1$ нм и средний второй пик $381,4 \pm 109,7$ нм), чем таковые с преобладанием волокон (средний первый пик $44,1 \pm 6,1$ нм и средний второй пик $199,8 \pm 41,9$ нм) (табл. 1).

Элементный состав образцов пыли

Относительное содержание химических элементов в образцах приведено в таблицах 2 и 3. Анализ минеральной компоненты посредством

энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии показал, что в наибольшем количестве были представлены углерод (41,27–60,31%), кислород (30,17–40,33%), кальций (1,64–6,82%), кремний (1,2–4,59%) и алюминий (0,58–1,78%), при этом содержание прочих определяемых элементов, как правило, не превышало одного процента (условного порога следовых значений) (см. табл. 2). Исследование органической компоненты при помощи CHNSO-анализа с использованием высокотемпературного каталитического окисления также выявило значительные доли углерода (27,79 – 41,19%), а также определенное содержание азота (3,59 – 8,60%) и водорода (3,58–5,39%) и минимальные количества серы (0,74–1,89%) (см. табл. 3).

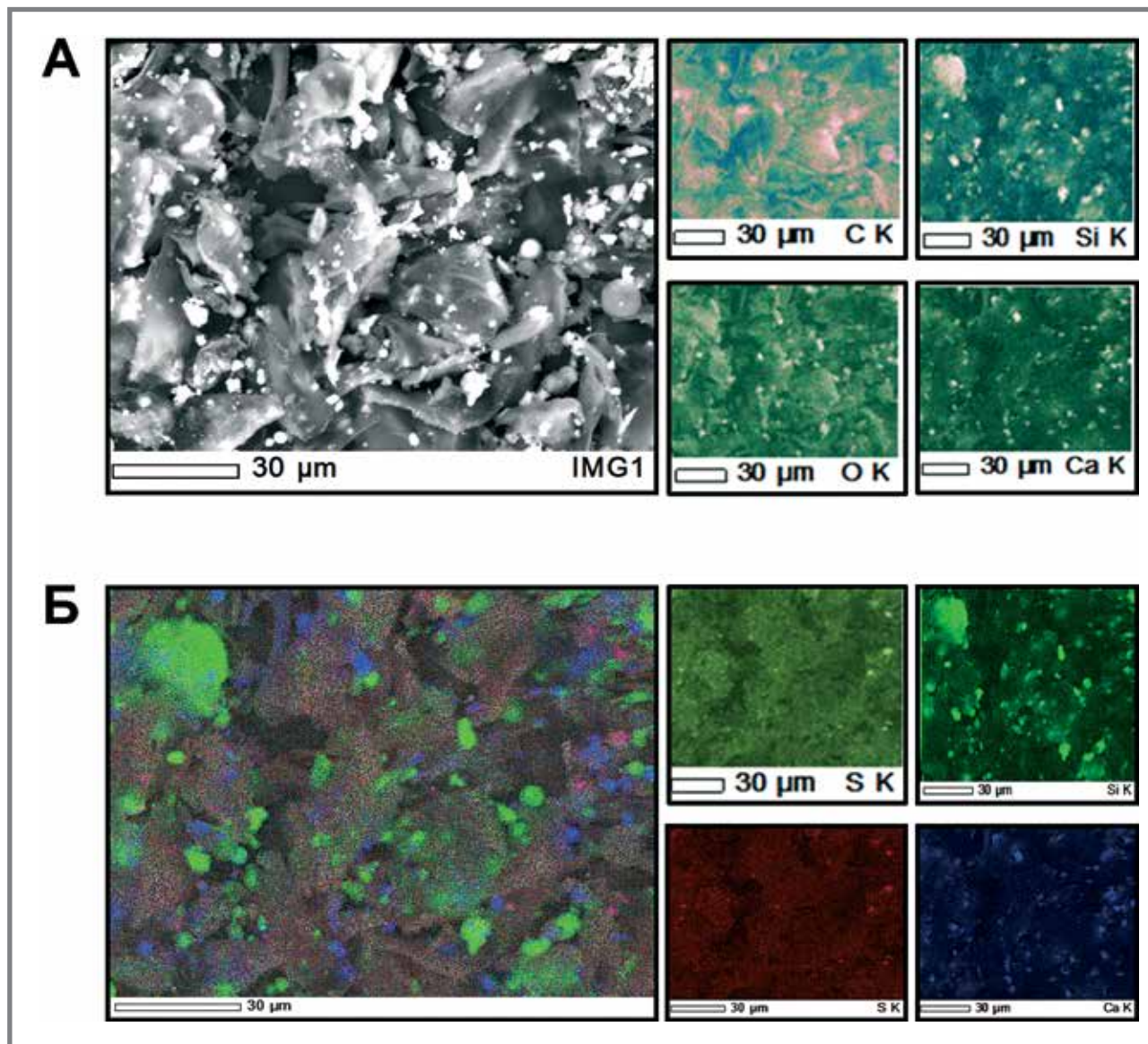
По результатам энергодисперсионного анализа можно предположить, что минеральная компонента образцов пыли с преобладанием глобулярных частиц была представлена в основном алюмосиликатами (см. табл. 2). Углерод и кислород присутствовали как в минеральной (см. табл. 2), так и в органической части образцов (см. табл. 3), отражая смешанную природу пылевых частиц. Кремний и кальций были распределены локальными включениями, причем размер включений кремния превышал таковой для кальция (рис. 2). В составе пыли с преобладанием микроразмерных волокон было обнаружено более высокое содержание кислорода и кальция в сочетании со сниженным уровнем углерода в минеральной, но не в органической компоненте (см. табл. 2, 3). В обеих группах образцов включения кремния и кальция, как правило, локализовались в различных участках (рис. 2, 3), при этом волокна содержали значительное количество серы (см. рис. 3). На рисунках приведено картирование химических элементов репрезентативных образцов с преобладанием глобулярных и фибриллярных частиц соответственно (см. рис. 2, 3).

Микробиологическая характеристика проб пыли

При исследовании 41 пробы пыли из них в 8 (19,51%) пробах (во всех случаях только отделения педиатрического профиля) была обнаружена РНК ротавирусов группы А (*Rotavirus A*). Данные пробы были собраны в реанимационных

¹ Исследование выполнены на оборудовании ЦКП ФИЦ угля и углекислоты СО РАН

Рисунок 2. Картирование химических элементов посредством анализа рентгеновского характеристического излучения (K-линии). Репрезентативный образец с преобладанием глобулярных частиц пыли
Figure 2. Elemental mapping using energy-dispersive X-ray spectroscopy. Representative sample of the globular particulate matter



(3), инфекционных (3), хирургических (1) и педиатрических палатах (1). В двух образцах пыли в детском инфекционном отделении была идентифицирована ДНК *Salmonella spp.* и термофильных *Campylobacter spp.*

В отделениях общей и гнойной хирургии для взрослых и отделениях детской реанимации при исследовании пыли с вентиляционных решеток классическим микробиологическим методом из семи проб бактерии были выделены в четырех. При этом среди выделенных бактерий наблюдались мультирезистентный штамм *Raoultella ornithinolytica*, оксациллинрезистентный штамм *Staphylococcus pseudintermedius*, карбапенемрезистентные бактерии рода *Pantoea*, резистентный к цефалоспорином III и IV поколения штамм *Pseudomonas aeruginosa*, ванкомицин- и фторхинолонрезистентный штаммы *Enterococcus faecium*, а также *Pasteurella canis*. Результаты изучения чувствительности выделенных

из пыли микроорганизмов к антибиотикам представлены в таблице 4.

Как известно, процесс формирования госпитальных клонов возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, представляет собой многоступенчатый эволюционный процесс, в котором выживание и накопление возбудителя имеет существенное значение. Безусловно, в процессе селекции госпитальных клонов основная роль принадлежит пассажиру через организм пациентов [10]. Однако больничная среда может играть роль резервуара [11]. Пыль с этой точки зрения представляет особый интерес, поскольку адсорбирует бактерии и вирусы, а ее мелкодисперсные фракции способны длительное время находиться во взвешенном состоянии в воздухе, проникать непосредственно в нижние отделы дыхательных путей [12]. С пылевыми частицами возможно перемещение микроорганизмов из одного

NASC Information

Таблица 2. Сравнительный элементный анализ образцов пыли методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии

Table 2. Energy-dispersive X-ray spectroscopy of studied particulate matter

Номер образца Sample number	Химические элементы Chemical elements	Элементный состав образцов, % Sample elemental composition, %				
		1	2	3	4	5
1	C	60,31	64,66	53,66	41,27	50,04
2	O	30,67	30,17	33,91	40,33	37,96
3	Na	1,18	0,55	0,65	0,51	0,47
4	Mg	0,31	0,13	0,27	0,46	0,25
5	Al	0,79	0,58	1,35	1,78	1,20
6	Si	2,05	1,2	3,45	4,59	2,01
7	P	0,11	0,04	0,08	0,11	0,08
8	S	0,67	0,4	1,19	0,73	0,64
9	Cl	1,15	0,55	0,68	0,64	1,51
10	K	0,45	0,33	0,50	0,55	0,54
11	Ca	1,64	1,07	3,72	6,82	4,08
12	Fe	0,41	0,28	0,47	0,12	0,86
13	Zn	0,28	0,04	0,08	0,11	0,16
14	Ti	0,00	0,00	0,00	2,00	0,09

Таблица 3. Сравнительный элементный анализ образцов пыли методом CHNSO-анализа

Table 3. CHNSO analysis of studied particulate matter

Номер образца Sample number	N, %	C, %	H, %	S, %
1	6,99	35,80	4,90	1,25
2	8,60	38,09	5,32	0,78
3	5,61	28,10	3,87	1,89
4	3,59	27,79	3,58	1,24
	4,05	41,19	5,20	0,75
5	4,25	38,1	5,39	0,74

функционального подразделения в другое, что особенно актуально с точки зрения распространения резистентных к антимикробным средствам форм бактерий. Содержащиеся в оседающей пыли на вентиляционных решетках и прилежащих к ним частях воздуховодов вытяжных систем микроорганизмы могут сохраняться и накапливаться, а затем с обратным током воздуха при открывании дверей, окон вновь возвращаться в воздушную среду палат, манипуляционных и других функциональных подразделений медицинской организации. В истории изучения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, роль воздушно-пылевого пути передачи в развитии инфекций области хирургического вмешательства неоднократно пересматривалась: от безоговорочного признания его ведущей роли, до практически полного отрицания [13]. Выявленное в данном исследовании микробное разнообразие в пробах пыли, в том числе резистентных штаммов с высоким эпидемическим потенциалом, свидетельствует об актуальности дополнительного изучения роли воздушно-пылевого

пути передачи в развитии ИСМП и мер профилактики. В частности, регламентации требований к конструкции вентиляционных решеток и материалов непосредственно прилегающих к ним частей воздуховодов вытяжной вентиляции, методики дезинфекции и освобождения этой части от пыли. В более ранних исследованиях была убедительно показана возможность сохранения бактерий рода *Salmonella* в пыли воздуховодов и ее значение в поддержании очага госпитального сальмонеллеза [14]. Сохранение непосредственно за вентиляционными решетками ротавирусов также представляет реальный риск инфицирования пациентов даже при отсутствии явных источников инфекции (больных рота- и норовирусной инфекцией или носителей ротавирусов) [15]. Особый интерес представляет выделение в пыли мультирезистентного штамма *Raoultella ornithinolytica*. *Raoultella spp.* рассматривается как кандидат на роль ведущего госпитального патогена в ближайшем будущем [16]. Исследование морфологии поверхности образцов пыли и выявленные различия

Рисунок 3. Картирование химических элементов посредством анализа рентгеновского характеристического излучения (K-линии). Репрезентативный образец с преобладанием фибрилярных частиц пыли
Figure 3. Elemental mapping using energy-dispersive X-ray spectroscopy. Representative sample of the fibrillar particulate matter

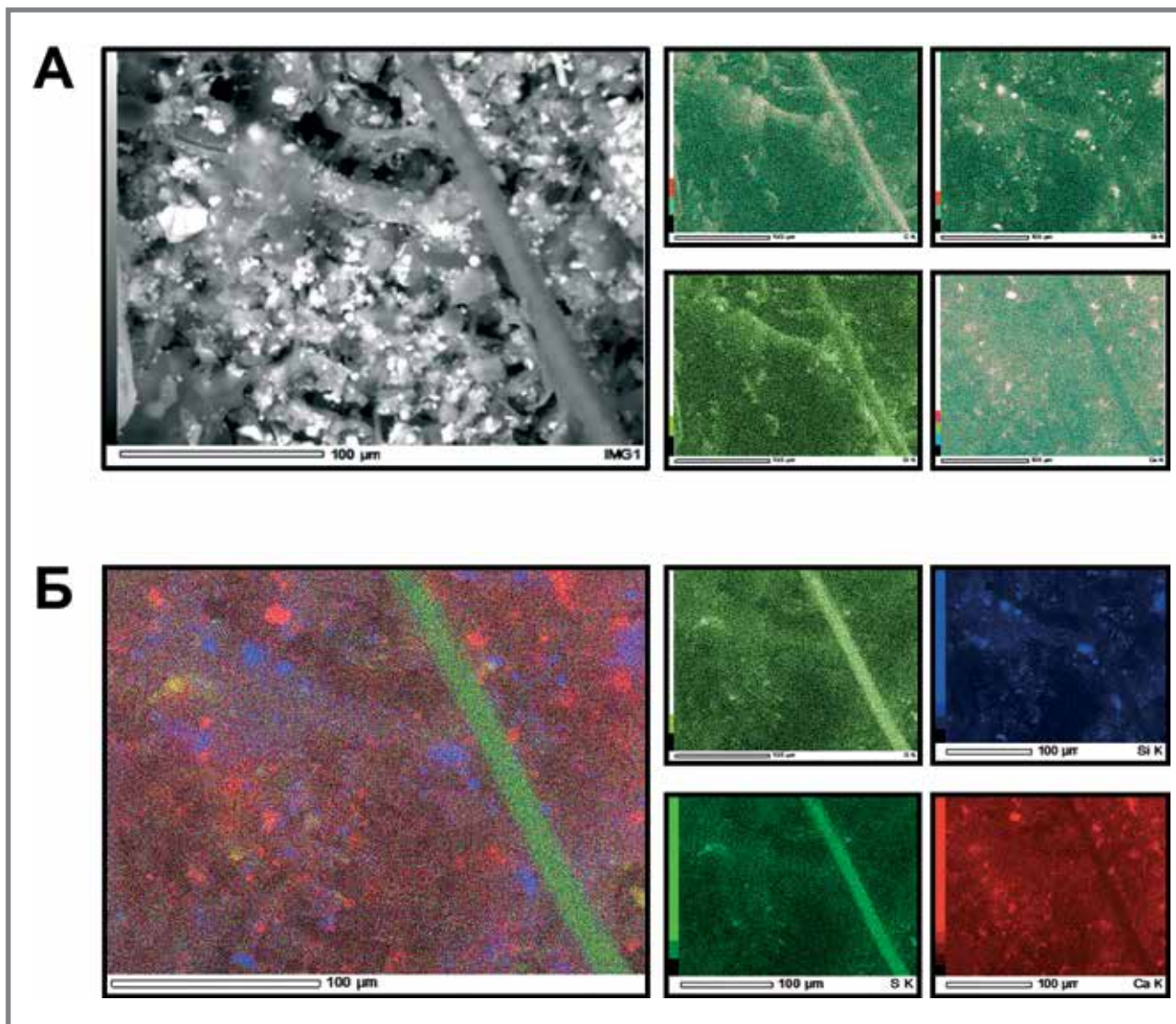


Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам выделенных из пыли штаммов бактерий
Table 4. Antibiotic resistance of particulate matter-derived bacterial strains

Номер Number	Антибиотик Antibiotic	<i>Raoultella</i> <i>ornithinolytica</i>	<i>Staphylococ-</i> <i>cus pseud-</i> <i>intermedius</i>	<i>Pantoea</i>	<i>Pasteurella</i> <i>canis</i>	<i>Enterococcus</i> <i>faecium</i> (1)	<i>Enterococcus</i> <i>faecium</i> (2)	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>
1	Бензилпенициллин Benzylpenicillin	-	R	-	-	S	S	-
2	Ампициллин Ampicillin	R	-	R	-	S	S	-
3	Ампициллин/клавулановая кислота Ampicillin/clavulanic acid	R	-	-	-	S	S	-
4	Оксациллин Oxacillin	-	R	-	-	-	-	-
5	Рифампицин Rifampicin	-	S	-	-	-	-	-
6	Цефазолин Cefazolin	R	-	I	S	-	-	-

NASC Information

Номер Number	Антибиотик Antibiotic	<i>Raoultella</i> <i>ornithinolytica</i>	<i>Staphylococcus</i> <i>pseud-</i> <i>intermedius</i>	<i>Pantoea</i>	<i>Pasteurella</i> <i>canis</i>	<i>Enterococcus</i> <i>faecium</i> (1)	<i>Enterococcus</i> <i>faecium</i> (2)	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>
7	Цефотаксим Cefotaxime	R	-	S	-	-	-	R
8	Цефтазидим Ceftazidime	R	-	R	I	-	-	R
9	Цефоперазон/сульбактам Cefoperazone/sulbactam	R	-	I	S	-	-	R
10	Цефепим Cefepime	R	-	R	-	-	-	R
11	Азтреонам Aztreonam	R	-	-	-	-	-	-
12	Имипенем Imipenem	I	-	R	-	-	-	-
13	Меропенем Meropenem	S	-	R	-	-	-	S
14	Эритромицин Erythromycin	-	S	-	-	S	R	-
15	Клиндамицин Clindamycin	-	S	-	-	-	-	-
16	Хинупристин/дальфопристин Quinupristin/dalfopristin	-	S	-	-	S	S	-
17	Линезолид Linezolid	-	S	-	-	S	S	-
18	Ванкомицин Vancomycin	-	S	-	-	S	R	-
19	Тетрациклин Tetracycline	-	S	-	-	S	S	-
20	Тайгециклин Tigecycline	-	S	-	-	S	S	-
21	Нитрофурантоин Nitrofurantoin	R	I	R	-	I	R	-
22	Колистин Colistin	-	-	R	-	-	-	S
23	Триметоприм/сульфаметоксазол Trimethoprim/sulfamethoxazole	R	S	S	-	-	-	-
24	Стрептомицин Streptomycin	-	-	-	-	S	S	-
25	Амикацин Amikacin	S	-	S	-	-	-	-
26	Гентамицин Gentamicin	R	S	S	-	S	S	S
27	Нетилмицин Netilmicin	R	-	S	-	-	-	S
28	Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	R	S	S	-	I	R	S
29	Левифлоксацин Levofloxacin	-	S	-	-	I	R	-
30	Моксифлоксацин Moxifloxacin	-	S	-	-	-	-	-
31	Фосфомицин Fosfomycin	R	-	S	-	-	-	-

(преобладание глобулярных частиц неправильной формы или микроразмерных волокон) важны с позиций оценки эпидемического потенциала: адгезии бактерий, формирования биопленок, возможности

размножения и обмена факторами патогенности и резистентности. Выявленная органическая составляющая пыли подтверждает наличие субстрата для размножения и накопления бактерий.

Зависимость адгезии бактерий от элементного состава пыли требует дополнительного исследования. В работе Ху С. с соавт. посредством высокопроизводительного секвенирования и ПЦР в реальном времени показана возможность адсорбции микроорганизмов на частицах PM 2,5. Это исследование подтвердило присутствие на пылевых частицах грамотрицательных бактерий [17]. Hansen D. соавт. установили, что все частицы размером от 5 до 10 мкм можно считать потенциально зараженными [18]. Выявленное в нашем исследовании наличие наноразмерных частиц ($44,1 \pm 6,1$ нм - $381,4 \pm 109,7$ нм) в структуре пыли свидетельствует о риске проникновения их непосредственно в нижние отделы дыхательных путей, а в случае образования комплекса «частица-микроорганизм» и развития внутрибольничных пневмоний, не связанных с искусственной

вентиляцией легких. Интересно, что пыль с преобладанием волокон содержала частицы с меньшей размерностью, чем пыль с преобладанием глобулярных структур. Поскольку вероятность сохранения в пыли резистентных форм потенциальных возбудителей ИСМП значительна, то роль этой составляющей больницы среды в формировании госпитальных клонов может быть существенной.

Заключение

Больничная пыль может играть существенную роль в сохранении мультирезистентных штаммов возбудителей ИСМП с высоким эпидемическим потенциалом и формировании госпитальных клонов. Влияние морфологии пылевых частиц и химической структуры на процессы селекции госпитальных штаммов требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Beggs C.B. The airborne transmission of infection in hospital buildings: fact or fiction? // *Indoor Built Environ.* 2003. N 12. P. 9–18.
2. Eames I, Tang J.W., Li Y., Wilson P. Airborne transmission of disease in hospitals // *J R Soc Interface.* 2009. N 6. P. 5697–702.
3. Hobday R.A., Dancer S.J. Roles of sunlight and natural ventilation for controlling infection: historical and current perspectives // *J Hosp Infect.* 2013. Vol. 84, N 4. P. 271–82.
4. Sattar S.A., Ijaz M.K. The Role of Indoor Air as a Vehicle for Human Pathogens: Summary of Presentations, Knowledge Gaps, and Directions for the Future // *Am J Infect Control.* 2016. Vol. 44, N 9. P. 144–S146.
5. Surgical operations and procedures statistics. Доступно по: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Surgical_operations_and_procedures_statistics#Increasing_and_decreasing_surgical_operations_and_procedures Ссылка активна на 20 июня 2019.
6. Hooshmand J, Allena P, Pakroua N, Vatea B.J. Laminar airflow system use across the operating surface for airborne infection prevention in office-based surgical procedures // *J Hosp Infect.* 2018. Vol. 99, N 3. P. 308–309.
7. Mannucci P.M., Harari S., Martinelli I., Franchini M. Effects on health of air pollution: a narrative review // *Intern Emerg Med.* 2015. Vol. 10, N 6. P. 657–662.
8. Qian H., Zheng X. Ventilation control for airborne transmission of human exhaled bio-aerosols in buildings // *J Thorac Dis.* 2018. N 10, Suppl. 19. P. S2295–S2304.
9. Besta E., Parnella P., Couturier J., et al. Environmental contamination by bacteria in hospital washrooms according to hand-drying method: a multi-centre study // *J Hosp Infect.* 2018. Vol. 100, N 4. P. 469–475.
10. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Госпитальный штамм – непознанная реальность // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2013. № 1 (68). С. 30–35.
11. Брусина Е.Б. Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных возбудителями группы сапронозов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2015. Т. 14, № 2 (81). С. 50–56.
12. Zemouri C., de Soet H., Crielaard W., Laheij A. A scoping review on bio-aerosols in healthcare and the dental environment // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 5. P. e0178007.
13. Chauveaux D. Preventing surgical-site infections: measures other than antibiotics // *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015. Vol. 101 (Suppl). P. S77–83.
14. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. М.: Издательство РАМН; 2002. 136 с.
15. Bonifait L., Charlebois R., Vimont A., et al. Detection and quantification of airborne norovirus during outbreaks in healthcare facilities // *Clin Infect Dis.* 2015. Vol. 61. P. 299–304.
16. Sękowska A. Raoultella spp. – clinical significance, infections and susceptibility to antibiotics // *Folia Microbiol (Praha).* 2017. Vol. 62, N 3. P. 221–227.
17. Xu C., Wei M., Chen J., et al. Mellouki A Profile of inhalable bacteria in PM2.5 at Mt. Tai, China: Abundance, community, and influence of air mass trajectories // *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019. Vol. 168. P. 110–119.
18. Hansen D., Krabs C., Benner D., et al. Laminar air flow provides high air quality in the operating field even during real operating conditions, but personal protection seems to be necessary in operations with tissue combustion // *Int J Hyg Environ Health.* 2005. Vol. 208, N 6. P. 455–60.

References

1. Beggs CB The airborne transmission of infection in hospital buildings: fact or fiction? *Indoor Built Environ.* 2003;12:9–18.
2. Eames I, Tang JW, Li Y, Wilson P. Airborne transmission of disease in hospitals. *J R Soc Interface.* 2009;6:5697–702.
3. Hobday RA, Dancer SJ. Roles of sunlight and natural ventilation for controlling infection: historical and current perspectives. *J Hosp Infect.* 2013;84(4):271–82. doi: 10.1016/j.jhin.2013.04.011
4. Sattar SA, Ijaz MK. The Role of Indoor Air as a Vehicle for Human Pathogens: Summary of Presentations, Knowledge Gaps, and Directions for the Future. *Am J Infect Control.* 2016;44(9):144–S146. doi: 10.1016/j.ajic.2016.06.006
5. Surgical operations and procedures statistics. Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Surgical_operations_and_procedures_statistics#Increasing_and_decreasing_surgical_operations_and_procedures Accessed: 20 June 2019.
6. Hooshmand J, Allena P, Pakroua N, Vatea B.J. Laminar airflow system use across the operating surface for airborne infection prevention in office-based surgical procedures. *J Hosp Infect.* 2018;99(3):308–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.01.007>
7. Mannucci PM, Harari S, Martinelli I, Franchini M. Effects on health of air pollution: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(6):657–662. doi: 10.1007/s11739-015-1276-7
8. Qian H, Zheng X. Ventilation control for airborne transmission of human exhaled bio-aerosols in buildings. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 19):S2295–S2304. doi:10.21037/jtd.2018.01.24
9. Besta E, Parnella P, Couturier J, et al. Environmental contamination by bacteria in hospital washrooms according to hand-drying method: a multi-centre study. *J Hosp Infect.* 2018;100(4):469–475. doi:10.1016/j.jhin.2018.07.002
10. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Hospital Strain – Mysterious Reality. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2013;1(68):30–35. (In Russ.)
11. Brusina EB. Epidemiology of Healthcare-Associated Infections, Caused by Saprozoetes Group Pathogens. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2015;14(2):50–56. (In Russ.)
12. Zemouri C, de Soet H, Crielaard W, Laheij A. A scoping review on bio-aerosols in healthcare and the dental environment. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178007. doi:10.1371/journal.pone.0178007
13. Chauveaux D. Preventing surgical-site infections: measures other than antibiotics. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(1 Suppl):S77–83. doi: 10.1016/j.otsr.2014.07.028
14. Akimkin VG, Pokrovsky VI. Nosocomial salmonellosis in adults. М.: Publishing house of RAMS; 2002. 136 p. (In Russ.)
15. Bonifait L, Charlebois R, Vimont A, et al. Detection and quantification of airborne norovirus during outbreaks in healthcare facilities. *Clin Infect Dis.* 2015;61:299–304. doi: 10.1093/cid/civ321
16. Sękowska A. Raoultella spp. – clinical significance, infections and susceptibility to antibiotics. *Folia Microbiol (Praha).* 2017;62(3):221–227. doi: 10.1007/s12223-016-0490-7
17. Xu C, Wei M, Chen J, et al. Mellouki A Profile of inhalable bacteria in PM2.5 at Mt. Tai, China: Abundance, community, and influence of air mass trajectories. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;168:110–119. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.10.071
18. Hansen D, Krabs C, Benner D, et al. Laminar air flow provides high air quality in the operating field even during real operating conditions, but personal protection seems to be necessary in operations with tissue combustion. *Int J Hyg Environ Health.* 2005;208(6):455–60.

Об авторах

- **Евгения Андреевна Чезганова** – аспирант кафедры эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета, 650056, г. Кемерово, ул. Волгоградская 50. +7 913-294-91-01, echezganova1994@mail.ru. orcid.org/0000-0003-0770-0993.
- **Ольга Сергеевна Ефимова** – к.х.н., научный сотрудник лаборатории высокотемпературных углеродных материалов Института углекислотной и химического материаловедения Сибирского отделения РАН. +7-923-612-03-43, efimovaos@mail.ru. orcid.org/0000-0001-9501-2706.
- **Сергей Анатольевич Созинов** – к.физмат.н., ведущий научный сотрудник Института углекислотной и химического материаловедения Сибирского отделения РАН, +7 (3842)28-17-21, sozinov71@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2833-1536.
- **Анна Роняевна Ефимова** – к.м.н., врач-вирусолог Центра гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области. +7 961-729-92-92, annapralich1@mail.ru. orcid.org/0000-0002-9319-3053.
- **Вера Михайловна Сахарова** – врач-бактериолог Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. vera.kkd@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-7458-0621.
- **Антон Геннадьевич Кутихин** – к.м.н., заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. +79609077067, antonkutikhin@gmail.com. orcid.org/0000-0001-8679-4857.
- **Максим Владимирович Основа** – заместитель главного врача по лабораторному делу Центра гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области. +7 (3842)36-77-01, zam.kemil@mail.ru. orcid.org/0000-0002-1005-7655
- **Зинфер Ришатович Исмагилов** – д.хим.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института углекислотной и химического материаловедения Сибирского отделения РАН. +7 (3842)36-55-86, zinfer1@mail.ru. orcid.org/0000-0002-1520-9216
- **Елена Борисовна Брусина** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета. +7 (3842)25-59-15, brusina@mail.ru. orcid.org/0000-0002-8616-3227.

Поступила: 7.07.2019. Принята к печати: 5.08.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Evgenia A. Chezganova** – graduate student of department of epidemiology of Kemerovo State Medical University, 50, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. +7-913-294-91-01, e-mail: echezganova1994@mail.ru. orcid.org/0000-0003-0770-0993.
- **Olga S. Efimova** – Cand. Sci. (Chem.), research fellow of Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, Russian Federation. +7 923-612-03-43, efimovaos@mail.ru/ orcid.org/0000-0001-9501-2706.
- **Sergey A. Sozinov** – Cand. Sci. (physics and mathematics), leading researcher of Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, Russian Federation. +7 (3842)28-17-21, sozinov71@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2833-1536.
- **Anna R. Efimova** – Cand. Sci. (Med.), virologist of Kemerovo Regional Center of Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation. +7 961-729-92-92, annapralich1@mail.ru. orcid.org/0000-0002-9319-3053
- **Vera M. Sakharova** – bacteriologist of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation. vera.kkd@yandex.ru. orcid.org/0000-0002-7458-0621.
- **Anton G. Kutikhin** – Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory for Vascular Biology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation. +7-960-907-70-67, antonkutikhin@gmail.com. orcid.org/0000-0001-8679-4857.
- **Maksim V. Osнова** – deputy chief executive officer of Kemerovo Regional Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation. +7 (3842)36-77-01, zam.kemil@mail.ru. orcid.org/0000-0002-1005-7655.
- **Zinfer R. Ismagilov** – Dr. Sci. (Chem.), professor, chief executive officer of Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, Russian Federation. +7(3842)36-55-86, zinfer@mail.ru. orcid.org/0000-0002-1520-9216.
- **Elena B. Brusina** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Epidemiology, Kemerovo State Medical University, Russian Federation. +7(3842)25-59-15, brusina@mail.ru. orcid.org/0000-0002-8616-3227

Received: 7.07.2019. Accepted: 7.07.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Об эпидемиологической ситуации по кори и краснухе в 2018 г. (Выдержки из письма от 30.07. 2019. Окончание, начало на стр. 81)

Охват взрослого населения в возрасте 18–35 в целом по стране составил 99%, а по отдельным субъектам – от 96% до 99% за исключением Чеченской Республики (89,2%) и Чукотского автономного округа (92,7%).

С 2016 г. проводится иммунизация профессиональных и социальных групп риска (работников медицинских и образовательных организаций, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы, лиц, работающих вахтовым методом, сотрудников государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации) в возрасте 36–55 лет в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Охват взрослого населения в возрасте 36–59 лет прививками против кори в целом по стране вырос с 60% (в 2017 г.) до 67,5% (в 2018 г.).

Охват прививками против кори взрослого населения менее 50% отмечается в 7 субъектах страны (Калужская, Курская, Рязанская, Ульяновская, Магаданская области, Республика Крым, Карачаево-Черкесская Республика).

Следует отметить, что в окружении заболевших выявляется значительное число лиц, не имеющих прививок против кори, сведений о прививках или привитых однократно, что требует оценки достоверности данных об иммунизации населения при планировании прививок против кори.

В субъектах Российской Федерации, по-прежнему, отмечается недоучет населения, подлежащего прививкам против кори, что оказывает негативное влияние на качество планирования и иммунизации населения и может явиться одной из причин роста числа восприимчивых к кори лиц.

Вместе с тем, анализ результатов серомониторинга в динамике за ряд лет в нацдолевой возрастной группе, проводимый в Национальном научно-методическом центре по надзору за корью и краснухой, не выявил тенденции к накоплению с течением времени восприимчивых к кори лиц.

Отмечено, что только в группе подростков 16–17 лет доля серонегативных лиц в последние годы выросла до 22% и более по некоторым территориям. При этом степень участия данной возрастной группы в эпидемическом процессе крайне мала (3–4%). Обращает внимание рост доли серонегативных лиц в возрасте 20–29 лет.

В разрезе отдельных территорий страны число серонегативных лиц в разных индикаторных группах колеблется в широком диапазоне, что объясняется спорадическим уровнем заболеваемости корью и наличием территорий, где заболеваемость не регистрировалась 3–7 лет.

Данные генетического мониторинга и эпидемиологические данные, полученные за последние 10 лет, которыми располагает Национальный научно-методический центр по надзору за корью и краснухой (на базе ФБУН НИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора), свидетельствуют о связи заболеваемости корью в Европейском регионе ВОЗ с импортированием вирусов кори из эндемичных по этой инфекции регионов: Индия, Африка, Юго-Восточная Азия, Китай. Последние несколько лет наиболее активно в Европейском регионе ВОЗ циркулируют штаммы вируса генотипа В3 африканского происхождения и генотипа D8, происходящего из Индии и некоторых стран Юго-Восточной Азии.

В Европейском регионе ВОЗ в целом, включая страны СНГ и Российскую Федерацию, циркулируют одни и те же генетические варианты вируса кори, что свидетельствует о том, что регион является единым эпидемическим пространством. Большое количество генетических вариантов вируса демонстрирует связь с множественным повторным импортированием как из соседних стран, так и из эндемичных по кори регионов мира.

По информации ВОЗ во многих странах мира, особенно в странах Африки и Юго-Восточной Азии, продолжается эпидемиологическое поприще.

В странах Европейского региона только за 4 мес. 2019 г. было зарегистрировано свыше 66,6 тыс. случаев кори. Рост заболеваемости корью продолжается в Украине (42,9 тыс. сл. – 64,3% от всей заболеваемости в регионе), Казахстане (6,8 тыс.), Кыргызстане (около 2 тыс.), Грузии (2,8 тыс.), Республике Македония (1314 сл.), Франции (964сл.), Италии (861 сл.), Литве (547 сл.), Болгарии (514 сл.), Боснии и Герцеговине (327 сл.), Болгарии (236 сл.) и других странах.

В Российской Федерации по итогам 6 месяцев текущего года зарегистрирован 3251 случай кори, показатель заболеваемости составил 2,21 на 100 тыс. населения, что в 1,9 раза выше по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года.

Среднегодовой показатель (МП) в январе–мае 2019 г. (за 10 лет аналогичного периода, с исключением «выскакивающих» показателей) заболеваемости корью вырос в 4,5 раза (1,86 против 0,41). Более 70% всех зарегистрированных случаев приходится на 7 субъектов Российской Федерации: на Москву (1198 сл.), Московскую область (424 сл.), Республику Дагестан (326 сл.), Республику Крым (159 сл.), Астраханскую (173 сл.), Ивановскую (98 сл.) и Новосибирскую (96 сл.) области.

В 2019 г. в связи с ростом заболеваемости корью принято постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 06.03.2019 2 «О проведении подчищающей иммунизации против кори на территории Российской Федерации» (зарегистрировано в Минюсте России 1.03.2019, регистрационный 54004), в соответствии с которым проводится работа по подчищающей иммунизации против кори.

По данным отчетов управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, общая численность подлежащих прививкам против кори в рамках подчищающей иммунизации в целом по стране составляет около 1045 тыс. человек, в том числе более 163 тыс. детей и 690 тыс. взрослых граждан Российской Федерации, а также более 191 тыс. иностранных граждан, осуществляющих трудовую деятельность в Российской Федерации. Завершить подчищающую иммунизацию населения против кори планируется до конца текущего года.

В 2018 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 5 случаев краснухи: в Москве, Ленинградской и Оренбургской областях. Один случай был импортирован из Китая в Москву, один связан с завозным случаем из Индии. Все случаи были лабораторно подтверждены. От двух больных краснухой студентов из Индии в г. Оренбурга были выделены штаммы вируса генотипа 2В, который ранее на территории России не изолировался и родственен вирусам, циркулировавшим в Индии и Японии, что подтверждает связь с импортированием.

Случаев синдрома врожденной краснухи (СВК) на территории Российской Федерации в 2018 г. не зарегистрировано.

В 2018 г. в рамках активного надзора было обследовано 6296 пациентов с экзантемными заболеваниями, диагноз отвергнут у 6291 чел., показатель – 4,3 на 100 тыс. населения, что свидетельствует о чувствительном эпиднадзоре за краснухой.

Европейской региональной комиссией по верификации элиминации кори и краснухи 15.06.2018 выдан сертификат, подтверждающий статус элиминации краснухи в Российской Федерации в 2015–2017 гг.

Полученные в 2018 г. эпидемиологические и генетические данные свидетельствуют о поддержании фазы элиминации краснухи на территории Российской Федерации.

Поддержание данного статуса обеспечено высокими уровнями охвата населения Российской Федерации профилактическими прививками.

Так охват вакцинацией против краснухи детей в декретированные сроки (24 мес.) в целом по стране составил 97,5%. Менее 95% охват прививками детей отмечен только в Чеченской Республике (94,3%).

Охват второй дозой вакцины против краснухи детей в возрасте 6 лет в Российской Федерации поддерживается на уровне 96,9%. На четырех территориях этот показатель менее 95%: Владимирская область (94,1%), Ненецкий автономный округ (90,9%), Республика Калмыкия (93,3%), Сахалинская область (92,2%).

За 6 месяцев 2019 г. зарегистрировано 29 случаев краснухи (Орловская область (1 сл.), Москва (2 сл.), Санкт-Петербург (13 сл.), Республика Башкортостан (2 сл.), Оренбургская область (8 сл.), Ульяновская область (2 сл.), Тюменская область (1 сл.). Из 29 случаев краснухи 22 случая зарегистрированы у иностранных студентов в Санкт-Петербурге и в Оренбургской области.

Источник: <https://rosotrebndzord.ru/>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100>

Влияние вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на клиническое течение бронхиальной астмы

Н. П. Андреева^{*1,2}, А. В. Протасов³, Т. А. Костинова⁴, С. В. Леженина¹

¹ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

²БУ «Городская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

³ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России, Самара

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»

Резюме

Актуальность. Бронхиальная астма широко распространена в мире, по оценке ВОЗ, от нее страдает 235 млн человек. В России, по официальным данным, зарегистрировано 1,3 млн случаев бронхиальной астмы. Отечественные специалисты обоснованно считают, что эти данные занижены по крайней мере в 4 раза. Учитывая, что у больных бронхиальной астмой происходят существенные изменения в иммунной системе и они особенно тяжело переносят респираторные и другие инфекционные заболевания, определение влияния вакцинации на клиническое течение бронхиальной астмы весьма актуально. **Цель** обзора показать, как прививки против пневмококковой инфекции и гриппа сказываются на состоянии больных бронхиальной астмой.

Выводы. Проведение вакцинации против пневмококковой инфекции приводило к элиминации из мокроты *S. pneumoniae*. При вакцинации против пневмококковой инфекции наблюдалось улучшение уровня контроля заболевания, что подтверждено АСQ-5 тестом – снижение показателя с 2 [1,5;1,8;3] баллов (отсутствие контроля астмы) до 0,6 [0;1] балла (контроль астмы) в течение года наблюдения, $p < 0,001$. Вакцинация против гриппа у пациентов бронхиальной астмой приводит к снижению частоты и длительности обострений, наблюдается снижение уровня маркеров системного воспаления. Сочетанная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции не сопровождается достоверным различием по переносимости в сравнении с моновакцинацией только против пневмококковой инфекции или гриппа.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинация, бронхиальная астма, грипп, схема вакцинации

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции ООО «Пфайзер Инновации».

Для цитирования: Андреева Н. П., Протасов А. В., Костинова Т. А. и др. Влияние вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на клиническое течение бронхиальной астмы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3): 93–100. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100>.

Effect of Vaccination against Pneumococcal Infection and Influenza on the Clinical Course of Bronchial Asthma

N. P. Andreeva^{*1,2}, A. V. Protasov³, T. A. Kostinova⁴, S. V. Lezhzenina¹

¹Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

²City children's clinical hospital, Cheboksary, Russia

³Samara State Medical University, Samara, Russia

⁴Moscow research and practical center for tuberculosis control of Moscow Department of health, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Bronchial asthma is widespread in the world, according to WHO estimates, 235 million people suffer from it. In Russia, according to official figures, 1.3 million cases of bronchial asthma have been reported. Domestic experts reasonably believe that these data are underestimated at least 4 times. Considering that patients with bronchial asthma undergo significant changes in the immune system and are especially difficult to tolerate respiratory and other infectious diseases, determining the effect of vaccination on the clinical course of bronchial asthma is very important. The purpose of the review is to show how vaccinations against pneumococcal infection and influenza affect the condition of patients with bronchial asthma. **Conclusion.** Features of formation of protective immunity

* Для переписки: Андреева Наталья Петровна, к.м.н., доцент, Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова», 428018 г. Чебоксары, ул. Афанасьева 9/2-16. +7 (903)3582702, NataliUTT@ya.ru. ©Андреева Н. П. и др.

** For correspondence: Andreeva Natalia P., Cand. Sci. (Med.), associate professor of Chuvash State University named after I. N. Ulyanova, , 9/2-16 Afanaseva str., Cheboksary 428018, Russia. +7 (903)3582702, NataliUTT@ya.ru. ©Andreeva NP et al.

at various schemes of immunization against pneumococcal infection are analyzed. In patients with bronchial asthma, the justification of the vaccination scheme with the advantage of the priority administration of conjugated polysaccharide vaccine with the subsequent introduction of a polysaccharide pneumococcal vaccine after 8 weeks is given. Vaccination against pneumococcal infections has led to the elimination of sputum *S. pneumoniae*. In vaccination against pneumococcal infection, there was an improvement in the level of disease control, which was confirmed by the ACQ-5 test—a decrease in the indicator from 2 [1,5;1,8;3] points (lack of asthma control) to 0,6 [0;1] points (asthma control) during the year of observation, $p < 0,001$. Vaccination against influenza in patients with bronchial asthma leads to a decrease in the frequency and duration of exacerbations, there is a decrease in the level of markers of systemic inflammation. Combined vaccination against influenza and pneumococcal infection is not accompanied by a reliable difference in tolerability in comparison with monovaccination only against pneumococcal infection or influenza.

Key words: pneumococcal infection, vaccination, asthma, flu, vaccination scheme

This article was prepared with the financial support of Pfizer Innovation LLC.

The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of Pfizer Innovation LLC.

For citation: Andreeva NP, Protasov AV, Kostinova TA et al. Effect of Vaccination against Pneumococcal Infection and Influenza on the Clinical Course of Bronchial Asthma. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 93–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100>.

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, при котором воспаление индуцируется контактом с аллергенами, поллютантами, промышленными загрязнениями или респираторной инфекцией. БА широко распространена в мире, по оценке ВОЗ, от нее страдает 235 млн человек. В России, по официальным данным, зарегистрировано 1,3 млн случаев бронхиальной астмы. Отечественные специалисты обоснованно считают, что эти данные занижены по крайней мере в 4 раза. Учитывая, что у больных бронхиальной астмой происходят существенные изменения в иммунной системе и они особенно тяжело переносят респираторные и другие инфекционные заболевания, определение влияния вакцинации на клиническое течение бронхиальной астмы весьма актуально. Необходимо также принять во внимание, что вирусные инфекции служат одной из основных причин обострений астмы [1].

Установлено наличие изменений гуморального иммунитета при БА в виде нарушения баланса иммуноглобулинов класса G (IgG), гиперпродукции иммуноглобулинов класса E (IgE). IgG обладают высоким сродством к антигену, выполняют эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая защиту организма от микроорганизмов и их токсинов. Известно, что имеются некоторые биологические различия в подклассах иммуноглобулинов IgG. Классическим носителем свойств антител являются Th2-зависимые IgG1-антитела. Они наиболее полно проходят фазы созревания, обладают высоким сродством к Fc-рецепторам всех типов. Аналогичными свойствами обладают и Th1-зависимые IgG3-антитела. Для IgG4-антител не свойственно связывание комплемента, IgG2-антитела плохо проникают через плаценту. При аллергических заболеваниях могут повышаться кроме IgE подклассы IgG1, IgG2 и IgG4, что может свидетельствовать о высокой вирусной, бактериальной и аллергенной нагрузке [2,3].

При БА установлено повышение уровней IL-8 и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые могут служить маркерами процесса ремоделирования в дыхательных путях при БА. Th2-фенотип БА реализуется в результате сложного взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета. Известно, что для врожденного иммунитета большое значение имеют Толл-подобные рецепторы (toll-like receptor; TLR-рецепторы), а также NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors; NOD-like) и RIG-подобные рецепторы (RIG-like receptors; RIG-like), каждая из которых выполняет свою роль и распознают предназначенные им патогенные структуры. Также известно, что TLR экспрессируются в том числе и на эпителиальных клетках. Многие аллергены, которые вызывают симптомы аллергической БА, обладают протеолитическими свойствами, а в смеси аллергенов могут находиться частицы микроорганизмов, например, липополисахарида (ЛПС) клеточных стенок. В таком случае характер воспаления в легких зависит от дозы поступившего совместно с аллергеном ЛПС [4].

Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний при бронхиальной астме имеет два стратегических направления. Во-первых, вакцинация против респираторных инфекций является важным компонентом профилактики обострений и вторичных осложнений у больных с данной патологией. С этой целью применяют вакцины против гриппа, пневмококковой инфекции (по показаниям). Второе направление – это вакцинация и ревакцинация против бактериальных и вирусных инфекций в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Поэтому исследования по оценке клинико-иммунологической эффективности разных пневмококковых вакцин и вакцин против гриппа представляются актуальными и являются предметом многочисленных исследований [5–7]

Вакцинация против пневмококковой инфекции

Микроорганизмы у больных БА оказывают двоякое действие: с одной стороны, сенсibiliзирующее,

с другой – бактериальная инфекция вызывает хроническое неспецифическое воспаление в бронхах, усиливая их гиперреактивность [8–12].

По данным И. В. Лукачева, 78,4% детей с БА имеют полисенсibilизацию к бактериальным антигенам, моносенсibilизация выявлена в 11,4% случаев. При этом наиболее часто среди бактериальных аллергенов встречаются *S. pneumoniae* (42,3%), *H. influenzae* (39,7%), *K. pneumoniae* (38,4%), *S. aureus* (34,6%). Установлено, что эпизоды свистящего дыхания чаще наблюдаются у детей младше 5 лет с колонизацией дыхательных путей *S. pneumoniae* [13,14].

Не только за рубежом, но и в РФ накоплен большой опыт применения пневмококковых вакцин, которые существенно улучшают клиническое течение БА с достижением длительной ремиссии заболевания [15–21]. Применение вакцин против пневмококка преследует не только профилактические цели, но и имеет может снизить распространение антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, появляющихся в результате неконтролируемого применения антибиотиков. Предложение использования вакцинопрофилактики в борьбе с антибиотикорезистентностью рассмотрено в Распоряжении Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

Вакцинацию против пневмококковой инфекции у пациентов с БА проводят амбулаторно: в кабинете вакцинопрофилактики поликлиники, в частных медицинских центрах, занимающихся вакцинацией. Медикаментозная подготовка или сопровождение вакцинации с дополнительным назначением лекарственных средств индивидуальны, зависят от общего состояния прививаемого и опыта врача [22,23]. Осмотр пациента с БА перед вакцинацией против пневмококковой инфекции проводит врач-педиатр или врач-терапевт, аллерголог-иммунолог, инфекционист, врач другой специальности.

У детей и подростков с БА в основном применялась моновакцинация с использованием в основном ППВ23. У большинства (94,3%) детей с БА поствакцинальный период протекает без особенностей. Наблюдение за привитыми пациентами с БА в течение 1–1,5 года показало, что частота приступов БА снижалась на 40–60% по сравнению с аналогичным сроком до вакцинации. Применение ППВ23 в сочетании с противогриппозной сплит-вакциной у детей с бронхиальной астмой способствует профилактике частых респираторных заболеваний и обострений астмы. При этом иммунологическая эффективность в отношении формирования IgG к полисахаридам вакцинных штаммов *S. pneumoniae* при сочетанной вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций была у детей с легким персистирующим течением заболевания статистически значимо выше, чем при

моновакцинации ППВ23. В то же время у детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы сочетанная вакцинация сопровождалась выраженным клиническим эффектом, однако статистически значимый прирост антител класса G к полисахаридам вакцинных штаммов *S. pneumoniae* сохранялся лишь в первые 6 месяцев после иммунизации [24].

У взрослых пациентов с БА при вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием различных препаратов и схем иммунизации на фоне проводимой базисной терапии получен ряд положительных эффектов. Увеличение количества пациентов без обострений БА при вакцинации против пневмококковой инфекции по схеме поликомпонентная полисахаридная вакцина с 23 серотипами (ППВ23) и затем поликомпонентная конъюгированная вакцина с 13 серотипами (ПКВ13) (на 38,8%, $p < 0,05$ по сравнению с допрививочным периодом) через год было не столь выраженным как при остальных схемах (только ППВ23, только ПКВ13, ПКВ13/ППВ23, 56–84,8%, $p < 0,001$ по сравнению с допрививочным) [25]. Через 4 года после вакцинации только в группе ПКВ13/ППВ23 отмечалось значимое увеличение числа пациентов без обострений БА по сравнению с исходным значением, составившее 48,1% ($p < 0,01$). Число пациентов с БА, не принимавших антибактериальных химиопрепаратов в течение года после вакцинации, было значимо выше увеличения в группах ПКВ13, ППВ23 и ПКВ13/ППВ23, через 4 года данный показатель был выше исходных значений только в группах ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23. Через 1 год у пациентов с БА все схемы вакцинации, кроме ПКВ13/ППВ23, приводили к значимому увеличению числа пациентов без госпитализаций, через 4 года только в группе привитых ПКВ13 выявлено значительное увеличение числа пациентов с БА без госпитализаций по сравнению с исходным показателем (81,8% против 54,5%, $p < 0,05$).

Снижение числа обострений БА на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции приводит к улучшению уровня контроля заболевания. Было проведено исследование по оценке уровня контроля с использованием специального вопросника по контролю БА – ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Полученные результаты свидетельствовали об улучшении уровня контроля БА на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции (снижение показателя по ACQ-5 с 2 [1,5; 1,8; 3] баллов (отсутствие контроля БА) до 0,6 [0; 1] балла (контроль БА), $p < 0,001$) [26].

Вакцинация против пневмококковой инфекции у больных БА приводит к элиминации возбудителя из мокроты. Так, у детей с БА однократное введение пневмококковой вакцины способствует элиминации *S. pneumoniae* из мокроты у 88% детей, а в остальных случаях приводит к переходу ассоциации микробов в монокультуру.

Вакцинация против пневмококковой инфекции сопровождается у пациентов с БА увеличением

содержания IgG к смеси полисахаридов, входящих в состав вакцины, что приводит к снижению уровня IgE-антител к *S. pneumoniae*, свидетельствуя о гипосенсибилизирующем действии вакцинации [27–32].

Вакцинация против пневмококковой инфекции не только способствует достижению клинического эффекта у больных БА, но и оказывает иммунокорректирующее действие, что, собственно, и лежит в основе улучшения клинического статуса вакцинированного пациента с БА [33–35]. Так, было выявлено формирование иммунологической памяти к антигенам пневмококка, отвечающей за длительность поствакцинального иммунитета у пациентов с БА, привитых ПКВ13. При этом наиболее выраженная иммунологическая память (CD45RO+) формировалась в случае, когда сначала вводилась ПКВ13, а затем ППВ23. Применение только ППВ23 не сопровождалось формированием иммунологической памяти. До начала применения ПКВ13 вакцина ППВ23 вошла в комплекс лечения и профилактики пациентов групп риска, разработано значительное количество методических рекомендаций [36–38]. Схема вакцинации, предполагающая не привитым ранее против пневмококковой инфекции пациентам с БА вначале введение конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины ПКВ13, через год – полисахаридной пневмококковой вакцины ППВ23, затем через 5 лет повторное введение ППВ23 оптимальна. Пациентам с БА, получавшим ранее вакцинацию против пневмококковой инфекции с использованием полисахаридной пневмококковой вакцины ППВ23 в последующем, но не ранее, чем через один год вводится однократно конъюгированная полисахаридная вакцина ПКВ13, затем через 5 лет следует повторное введение ППВ23.

Вакцинация против гриппа

Респираторные вирусы, в том числе вирус гриппа, вызывают обструкцию преимущественно малых дыхательных путей и бронхиальную гиперреактивность, которые служат одной из основных причин обострения БА.

Исследования показали, что из бронхов больных бронхиальной астмой может быть выделено до 100 вирусов. В последние годы получены доказательства появления повторных эпизодов

бронхиальной обструкции у детей раннего возраста после перенесенных бронхолитов, как риносинцитиальной вирусной (RSV), так и риновирусной (hRV) этиологии или смешанной вирусной инфекции. hRV-инфекцию диагностируют у 40 % госпитализированных с бронхолитом детей. Установлено, что hRV-инфекция у детей с ранним синдромом бронхиальной обструкции является не только фактором риска повторной бронхиальной обструкции, но и фактором риска БА к школьному возрасту. Респираторные вирусы могут вызывать обострение БА с помощью разных механизмов: повреждение эпителия и провоцирование воспаления бронхиального дерева; выработка вирус-специфических IgE, которые идентифицированы для респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа, причем эти вирусы могут вызывать выработку и высвобождение медиаторов аллергии из клеток легких человека.

Наиболее значимыми в отношении патологии дыхательных путей у пациентов с астмой являются РС-вирус, вирусы гриппа, парагриппа типов 1, 2, 3, риновирусы и аденовирусы. Возраст пациентов до некоторой степени обуславливал восприимчивость к различным группам вирусов, способствующих обострению и развитию бронхиальной астмы (табл. 1, цитируется по Балкарова Е.О., Чучалин А.Г.) [39].

При этом грипп – единственная инфекция, периодически вызывающая пандемии, иногда с охватом за 9–10 месяцев до 30% населения земного шара.

Вирусы гриппа отличаются исключительной способностью к изменчивости поверхностных гликопротеидов (гемагглютинин и нейраминидаза) и их относительно низкой иммуногенностью. Частичная антигенная изменчивость поверхностных гликопротеидов (например, обусловленная точечными мутационными процессами), называемая антигенным дрейфом, причина развития эпидемий.

Гриппозная вакцина содержит РНК вируса гриппа и является сильным интерференогеном: доказано повышение уровня ИФН-γ после введения вакцины, и это может предотвратить заболевание, связанное с заражением другим респираторным вирусом [Наряду с ИФН-γ под влиянием гриппозной вакцины происходит увеличение концентраций таких медиаторов, как IL-2R, IL-8 при снижении

Таблица 1. Респираторные вирусы, приводившие к обострению БА в различных возрастных группах
Table 1. Respiratory viruses leading to exacerbation of bronchial asthma in various age groups

Возраст Age	Респираторный вирус Respiratory virus
До 4 лет Up to 4 years	РС-вирус, вирус парагриппа типов 1–3, вирусы гриппа, коронавирус Respiratory syncytial virus, parainfluenza virus types 1-3, influenza viruses, coronavirus
5–16 лет 5–16 age	Риновирус, вирусы гриппа, вирусы парагриппа типов 1–3, РС-вирус Rhinovirus, influenza viruses, parainfluenza virus types 1-3, respiratory syncytial virus
Взрослые Adults	Вирусы гриппа, риновирус, РС-вирус Influenza viruses, rhinovirus, respiratory syncytial virus

IL-4, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и IgE, что указывает на нормализацию в соотношении субпопуляций лимфоцитов Th1 и Th2 за счет увеличения активности Th1. Эти изменения особенно ярко выражены у детей с аллергической патологией, преобладание Th2-хелперов у которых является наиболее вероятной причиной повышенной заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ)].

В настоящее время бронхиальная астма является прямым показанием для иммунизации против гриппа, особенно детей, так как эти пациенты являются группой особого риска по развитию осложнений после гриппа. Специалисты из Центра по контролю заболеваний США провели исследование 131 тысячи детей, имеющих признаки астмы в возрасте от 1 до 6 лет, вакцинированных против гриппа. Ни в одном случае не зарегистрировано обострение бронхиальной астмы в течение первых двух недель после вакцинации. Результатом стал вывод о том, что нет опасений того, что вакцина спровоцирует приступ. В другом исследовании, охватившем 22 тыс. детей с бронхиальной астмой, было показано, что вакцинация против гриппа на 59–78% сокращает частоту тяжелых приступов удушья по сравнению с периодом до прививки. Американские официальные научные и общественные медицинские организации в 1990-х годах сформулировали показания и противопоказания для вакцинации и представили перечень хронических болезней, при которых вакцинация считается допустимой и необходимой [40,41].

В исследовании, проводившемся в клиническом Центре иммунопрофилактики детских инфекций при НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, под наблюдением находилось 118 детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 3-х до 16 лет, из них 88 страдали атопическим дерматитом, 30 бронхиальной астмой. Вакцинация проводилась при относительно короткой ремиссии атопического дерматита и вне приступа бронхиальной астмы на фоне базисного лечения бронхиальной астмы. Для иммунизации использовали противогриппозную сплит-вакцину. Результаты наблюдения за больными в поствакцинальном периоде показали, что в 12% случаев спустя 6–8 часов после прививки на месте введения вакцины отмечалась умеренная гиперемия и отек тканей, которые исчезали через 2–3 дня. Побочных реакций или обострения основного заболевания в поствакцинальном периоде не отмечено. Так, частота острых респираторных вирусных инфекций снизилась более чем в 2 раза, а сами заболевания протекали в более легкой форме. Результаты вакцинации субъединичной противогриппозной вакциной, проведенные в 2008–2009 гг. констатировали хорошую переносимость данного препарата у детей с бронхиальной астмой, так в группу исследования были включены 94 пациента от 7 до 15 лет с заболеваниями органов дыхания; из них с бронхиальной астмой – 32 (34,1%)

человек, аллергическим ринитом – 4 (4,2%), рецидивирующим бронхитом – 57 (60,6%), муковисцидозом – 1 (1,1%). У всех пациентов группы исследования за год после вакцинации количество обострений основного заболевания составило $1,8 \pm 0,05$ и уменьшилось в 1,5 раза по сравнению с предыдущим годом ($2,7 \pm 0,09$, $p < 0,01$). У пациентов с бронхиальной астмой улучшился контроль основного заболевания. Ни один пациент в течение года после вакцинации не заболел гриппом. В целом прирост уровня IgG к различным подтипам вируса после вакцинации наблюдался у 91% пациентов. При этом уровень IgG к A(H1N1)/Brisbane/59/07 изменились до и через год после вакцинации соответственно с $39,5 \pm 9,05$ УЕ до $173 \pm 9,05$ УЕ ($p < 0,05$); уровень IgG к B/Florida/4/2006 с $67,5 \pm 17,06$ УЕ до $118,0 \pm 31,82$ УЕ ($p < 0,2$); уровень IgG к B/Brisbane/60/2008 с $13,8 \pm 2,37$ УЕ до $92,5 \pm 43,69$ УЕ ($p < 0,08$). После вакцинации титр антител увеличился от 2 до 20 раз [42].

Вакцинация против гриппа у пациентов с БА приводит к снижению частоты и длительности обострений и госпитализаций в 2 раза. Также отмечается синтез антител в защитных титрах к вакцинным штаммам вируса гриппа. Кроме того, наблюдается снижение уровня маркеров системного воспаления [42–45]. Часто у пациентов с БА применяется сочетанная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, которая не сопровождается достоверным различием по переносимости в сравнении с моновакцинацией против пневмококка [46]. Преимущество вакцинации неоспоримо перед часто рекомендуемым приемом в сезон гриппа и ОРИ антивирусных препаратов. На это следует обратить внимание при информировании пациентов с БА при выборе метода профилактики.

Тяжесть течения и, нередко, инвалидизация пациентов с бронхиальной астмой привлекают пристальное внимание научных работников и практических врачей к исследованиям, направленным на уменьшение обострений заболевания. У больных бронхиальной астмой часто наблюдаются обострения на фоне респираторных инфекций, после воздействия вирусов, облегчается колонизация слизистой оболочки дыхательных путей бактериями. В результате микробного повреждения и воспаления в ответ на бактериальную инфекцию, облегчается процесс проникновения аллергенов в организм, и, как следствие, обострение бронхиальной астмы. В свою очередь, частые обострения заболевания с течением времени приводят к процессам ремоделирования дыхательных путей. В связи с вышеперечисленным, приобретает большое значение повышение резистентности путем усиления адаптивного иммунитета.

Вакцинопрофилактика позитивно влияет на активность эпидемического процесса при пневмококковой инфекции. В настоящее время с целью вакцинации против пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации,

Review

как и во всем мире, доступны 2 вакцинных препарата: 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) и 13-валентная и 17-валентная конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина (ПКВ13). Для вакцинации против гриппа доступны как сплит-, так и субъединичные противогриппозные вакцины. Анализ, приводимый разными авторами результатов иммунизации пациентов с бронхиальной астмой против пневмококковой инфекции и гриппа показал хорошую переносимость препаратов ППВ23, ПКВ13 и противогриппозных вакцин при различных схемах вакцинации.

Сравнительный анализ содержания IgG к полисахаридам вакцинных штаммов *S. pneumoniae*, проведенный в группах вакцинированных по различным схемам не выявил в динамике статистически значимых различий. Следовательно, сочетанная вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекции способствует выработке защитных антител к антигенам вакцинных штаммов *S. pneumoniae* в таких же значениях, как и моновакцинация против пневмококковой инфекции.

При проведении активной иммунизации пневмококковыми вакцинами уменьшается частота обнаружения в мокроте *S. pneumoniae*. Результаты, полученные разными авторами продемонстрировали, что вакцинация против пневмококковой инфекции приводит к элиминации *S. pneumoniae* из мокроты до 88% случаев. Этот факт, безусловно, связан с формированием местного защитного иммунитета, который препятствовал колонизации слизистой оболочки дыхательного тракта инвазивными штаммами пневмококка, либо способствует устранению персистирующих штаммов. Следует отметить, что через 1 и 4 года пневмококк высевался только у привитых ППВ23.

Ряд авторов отмечает снижение уровня IgE к *S. pneumoniae* при вакцинации против пневмококковой инфекции как в схемах моновакцинации ППВ23, так и при вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекции.

Совокупность полученных на примере пациентов БА данных демонстрирует преимущества первоочередного введения конъюгированной полисахаридной вакцины, стимулирующей полноценную активацию системы врожденного иммунитета с экспрессией иммунологической памяти, что определяет возможность формирования напряженного адаптивного иммунитета при последующем введении даже Т-независимых антигенов. Так, влияние пневмококковых вакцин на функциональную активность эффекторов системы врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с БА показало, что ПКВ13 вызывает значительное усиление фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов, вызывает значительное увеличение экспрессии CD45RO антигена, являющегося маркером иммунологической памяти. Наибольший уровень CD45RO антигена выявлен у пациентов с БА после первичной иммунизации ПКВ13 с последующим введением ППВ 23. Показано улучшение качества жизни у больных БА (значимое улучшение уровня контроля заболевания, оцененное с помощью вопросника ACQ-5) через 1 и 4 года после вакцинации против пневмококковой инфекции при использовании как ППВ23, так и ПКВ13.

Вакцинация против вируса гриппа у пациентов с БА сопровождается синтезом антител в защитных титрах к вакцинным штаммам, в результате чего уменьшается частота и длительность обострений и госпитализаций. Преимущество вакцинации неоспоримо в сравнении с использованием профилактических схем противовирусной терапии в сезон гриппа и ОРВИ.

Применение вакцинных препаратов для предупреждения и/или уменьшения присоединения инфекций дыхательных путей при бронхиальной астме в сочетании со стандартными методами лечения показало высокую эффективность, что проявилось в уменьшении количества госпитализаций, улучшении контроля заболевания и повышении качества жизни пациентов.

Литература

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2014. 656 с.
2. Дерябина Е.В., Кусельман А.И. Изменения иммунитета при бронхиальной астме и их коррекция // Ульяновский медико-биологический журнал. 2011. № 3. С. 71–80.
3. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Под ред. М.П., Чучалина А.Г. М.: АТМОСФЕРА; 2016. 128 с.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 5-е издание. М.; 2017. 160 с.
5. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 4-е изд. Костинов М.П., ред. М.: «Медицина для всех»; 2013. 432 с.
6. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Клиническая эффективность профилактики гриппа у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13, № 4–5. С. 348–349.
7. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов // Лечащий врач. 2010. № 4. С. 9.
8. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией // Иммунология. 2011. Т. 32, № 6. С. 306–310.
9. Костинов М.П., Катосова Л.К., Рыжов А.А., Волков И.К. Способ профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний легких у детей. Патент на изобретение № 2252784; 2005. 8 с.
10. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 3. С. 48–52.
11. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекции у лиц с хронической патологией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004. Т. 19, № 6. С. 24–27.
12. Чучалин А.Г., Билченко Т.И., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации // Пульмонология. Приложение. 2015. Т. 15, № 2. С. 1–19.
13. Костинов М.П., Лукачев И.В., Гервасиева С.Н. и др. Динамика уровня общего IgE у детей с бронхиальной астмой, вакцинированных препаратами «PNEUMO-23» и «Аст-Н1В» в зависимости от исходного уровня сенсibilизации // Russian journal of Immunology. 2004. № 9. С. 337.
14. Магаршак О.О., Костинов М.П. Проблемы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями // Лечащий врач. 2008. № 9. С. 44–48.
15. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Влияние активной иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой на течение заболевания и микробный спектр мокроты // Российский аллергологический журнал. 2006. № 5. С. 31–35.

16. Гуцина Я.С., Маркелова Е.В., Костинов М.П., Ибрагимова Е.М. Возможности вакцинации детей с бронхиальной астмой // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 17–19.
17. Дубинина В.В., Маркелова Е.В., Костинов М.П. Иммунный ответ при вакцинации «ПНЕВМО 23» у лиц разных возрастных групп // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7, № 2–3. С. 259.
18. Костинов М.П., Ерофеева М.К., Харит С.М. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов // Всероссийский междисциплинарный журнал TERRA MEDICA. 2011. № 2. С. 7–11.
19. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к гриппу у пациентов с хронической бронхолегочной патологией // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9, № 3. С. 35–40.
20. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. Костинов М.П., ред. М.: Общероссийский фонд «Здоровье человека»; 2007. 182 с.
21. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9, № 4. С. 29–34.
22. Костинов М.П., Катосова Л.К., Рыжов А.А. и др. Влияние бактериальных вакцин против пневмококковой и гемофильной b инфекций на микробный пейзаж мокроты у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких // Russian journal of Immunology. 2004. № 9. С. 336.
23. Костинов М.П., Лукачев И.В., Магаршак О.О. и др. Клинический и иммунологический эффекты вакцины «ПНЕВМО 23» у детей с бронхиальной астмой // Вакцинация (информационный бюллетень). 2004. Т. 32, № 2. С. 7.
24. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ; 2006. 296 с.
25. Соловьева И.Л., Кусельман А.И., Костинов М.П., Анохина Е.В. Применение иммуномодулирующих препаратов в подготовке детей к вакцинации // Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8, № 2. С. 206–208.
26. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Голубцова О.И. и др. Клиническая эффективность активной иммунизации против пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8, № 2–3. С. 195.
27. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией // Пульмонология. 2014. № 4. С. 57–62.
28. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. и др. Клинический эффект вакцинации препаратами PNEUMO 23 и ACT-HIB детей, страдающих бронхиальной астмой // Педиатрия. 2005. № 3. С. 74–77.
29. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Жирова С.Н. Применения вакцины «PNEUMO-23» в комплексной терапии детей с бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология. 2004. Т. 5, № 1. С. 89–90.
30. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. и др. Вакцина «PNEUMO-23» в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004. Т. 16, № 3. С. 41–44.
31. Лукачев И.В., Костинов М.П., Магаршак О.О., Карпочева С.В. Клиническое течение бронхиальной астмы у детей в процессе вакцинации препаратом «PNEUMO-23» // Детские инфекции. 2004. Т. 4, № 9. С. 36–38.
32. Маркелова Е.В., Гуцина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с atopической бронхиальной астмой // ЖМЭИ. 2005. № 2. С. 83–85.
33. Маркелова Е.В., Гуцина Я.С., Костинов М.П. Эффективность вакцинации «ПНЕВМО 23» у детей с atopической бронхиальной астмой // Russian journal of Immunology. 2004. № 9. С. 343.
34. Маркелова Е.В., Гуцина Я.С., Костинов М.П., Касснер Л.Н. Клинико-иммунологические аспекты применения поликомпонентной пневмококковой вакцины «ПНЕВМО-23» у детей с atopической бронхиальной астмой. Методические рекомендации. Владивосток; 2004. 24 с.
35. Петрова Т.И., Андреева Н.П., Голубцова О.И. и др. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации детей с бронхиальной астмой против пневмококковой инфекции // Аллергология. 2006. № 4. С. 27–30.
36. Сизоненко А.Л., Бениова С.Н., Костинов М.П. и др. Иммунологический эффект вакцинации «Пневмо 23» детей с носительством Streptococcus pneumoniae // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11, № 2–3. С. 289–292.
37. Костинов М.П., Гервасиева В.Б., Лукачев И.В. Способ профилактики обострений бронхиальной астмы. Патент на изобретение № 2252785; 2005. 6 с.
38. Магаршак О.О., Костинов М.П., Рыжов А.А., Сухинин М.В. Пневмококковые вакцины и их место в профилактике осложненной респираторных инфекций и гриппа // Педиатрия. 2010. № 1. С. 84–86.
39. Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П. и др. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013. № 1. С. 85–88.
40. Балкарова Е.О. Бронхиальная астма и вирусная инфекция // Русский медицинский журнал. 2000. № 1. С. 1–12.
41. Jianping H., Xin F., Changshun L., et al. Assessment of effectiveness of Vaxigrip // Vaccine. 1999. N 17. P. 57–58.
42. Odelin M., Pozzetto V., Aymaed M., et al. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1998 – 1999: clinical and serological data // Gerontology. 1999. N 39. P. 109–116.
43. Чебыкина А.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа пациентов с бронхообструктивным синдромом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. Т. 55, № 6. С. 50–53.
44. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией // ЖМЭИ. 2011. № 4. С. 76–80.
45. Чебыкина А.В., Андреева Н.П., Петрова Т.И. и др. Новые возможности профилактики гриппа у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18, № 24. С. 1473–1476.
46. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Голубцова О.И. и др. Эффект вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа у детей с бронхиальной астмой // ЖМЭИ. 2007. № 3. С. 74–77.

References

1. Allergologija i imunologija. Nacional'noe rukovodstvo. Haitov RM, Ilina NI. M.: «GJeOTAR-Media»; 2014. 656 p. (In Russ.)
2. Derjabin EV, Kusef'man AI. Izmenenija immuniteta pri bronhial'noj astme i ih korrekcija. Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2011;3:71–80. (In Russ.)
3. Rukovodstvo po klinicheskoj immunologii v respiratornoj medicene. Pod red. Kostinova MP, Chuchalina AG. M.: ATMOSFERA; 2016. 128 p. (In Russ.)
4. Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika» 5-e izdanie. M.; 2017. 160 p. (In Russ.)
5. Vакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej. 4-e izd. Kostinov MP, red. M.: «Medicina dlja vsej»; 2013. 432 p. (In Russ.)
6. Andreeva NP, Petrova TI, Kostinov MP. Klinicheskaja jeffektivnost' profilaktiki grippa u detej s allergicheskimi zabolovanijami organov dyhanija. Medicinskaja immunologija. 2011;13(4–5):348–349. (In Russ.)
7. Afinogenova VP, Lukachev IV, Kostinov MP. Immunoterapija: mehanizm dejstvija i klinicheskoe primenenie immunokorrigirujushhijh preparatov. Lechashhij vrach. 2010;4:9. (In Russ.)
8. Kostinov MP, Chuchalin AG, Chebykina AV. Postvaccinal'nyj immunitet k grippu i v pervye i povtorno vakcinirovannyh bol'nyh s bronholegochnoj patologiej. Immunologija. 2011;32(6):306–310. (In Russ.)
9. Kostinov MP, Katosova LK, Ryzhov AA, Volkov IK. Sposob profilaktiki obostrenij hronicheskijh vospalitel'nyh zabolovanij legkih u detej. Patent na izobretenie № 2252784; 2005. 8 p.
10. Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV. Bronhial'naja astma i bakterial'naja infekcija. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2003;3:48–52. (In Russ.)
11. Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Primenenie vakcin protiv pnevmokokkovoj i gemofil'noj tipa b infekcij u lic s hronicheskoi patologiej. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika 2004;6(19):24–27. (In Russ.)
12. Chuchalin AG, Bilichenko TI, Osipova GL, et al. Vakcinoprofilaktika boleznej organov dyhanija v osipovskijh primenijah pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi naseleniju. Klinicheskie rekomendacii. Pul'monologija. Prilozhenie 2015;2(25):1–19. (In Russ.)
13. Kostinov MP, Lukachev IV, Gervazieva SN, et al. Dinamika urovnja obshhego IgE u detej s bronhial'noj astmoj, vakcinirovannyh preparatami «PNEUMO-23» i «Act-HIB» v zavisimosti ot ishodnogo urovnja sensibilizacii. Russian journal of Immunology. 2004;9(S1):337. (In Russ.)
14. Magarshak OO, Kostinov MP. Problemy vakcinacii detej s allergicheskimi zabolovanijami. Lechashhij vrach. 2008;9:44–48. (In Russ.)
15. Andreeva NP, Petrova TI, Kostinov MP. Vlijanie aktivnoj immunizacii protiv grippa i pnevmokokkovoj infekcii u detej s bronhial'noj astmoj na techenie zabolovanija i mikrobnyj spektr mokroty. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2006;5:31–35. (In Russ.)
16. Gushhina JaS, Markelova EV, Kostinov MP, Ibragimova EM. Vozmozhnosti vakcinacii detej s bronhial'noj astmoj. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2009;4:17–19. (In Russ.)
17. Dubinina VV, Markelova EV, Kostinov MP. Immunnyj otvet pri vakcinacii «PNEUMO 23» u lic raznyh vozrastnyh grupp. Medicinskaja immunologija. 2005;7(2–3):259. (In Russ.)
18. Kostinov MP, Erofeeva MK, Harit SM. Jеffektivnost' i bezopasnost' vakcinoprofilaktiki grippa u raznyh kontingentov. Vserossijskij mezhdisciplinarnyj zhurnal TERRA MEDICA. 2011;2:7–11. (In Russ.)
19. Kostinov MP, Chuchalin AG, Chebykina AV. Osobennosti formirovanija postvaccinal'nogo immuniteta k grippu u pacientov s hronicheskoi bronholegochnoj patologiej. Infekcionnye bolezni. 2011;9(3):35–40. (In Russ.)

20. Ot profilakticheskogo k terapevтиcheskomu jeffektu vakcin protiv pnevmokokkovoj i gemofil'noj tipa b infekcij u pacientov s bronholegochnoj patologiej. Kostinov MP, red. M.: Obshherossijskij fond «Zdorov'e cheloveka»; 2007. 182 p. (In Russ.)
21. Kostinov MP. Novyj preparat dlja lechenija gripa i ostrыh respiratornyh virusnyh infekcij. Infekcionnye bolezni. 2011;9(4):29–34. (In Russ.)
22. Kostinov MP, Katosova LK, Ryzhov AA, et al. Vlijanie bakterial'nyh vakcin protiv pnevmokokkovoj i gemofil'noj b infekcij na mikrobrnyj pejzazh mokroty u detej s hronichebskimi vospalitel'nymi zabolevanijami legkih. Russian journal of Immunology. 2004;9(S1):336. (In Russ.)
23. Kostinov MP, Lukachev IV, Magarshak OO, et al. Klinicheskij i immunologicheskij jeffektу vakciny «PNEUMO 23» u detej s bronhial'noj astmoj. Vakcinacija (informacionnyj bjulleten'). 2004;2(32):7. (In Russ.)
24. Soloveva IL, Kostinov MP, Kusel'man AI. Osobennosti vakcinacii detej s izmenennym premorbidnym fonom protiv gepatita B, kori, jepidemicheskogo parotita. Ul'janovsk: UIGU; 2006. 296 p. (In Russ.)
25. Soloveva IL, Kusel'man AI, Kostinov MP, Anohina EV. Primenenie immunomodulirujushhих preparatov v podgotovke detej k vakcinacii. Allergologija i immunologija. 2007;8(2):206–208. (In Russ.)
26. Andreeva NP, Petrova TI, Golubcova OI, et al. Klinicheskaja jeffektivnost' aktivnoj immunizacii protiv pnevmokokkovoj infekcii u detej s bronhial'noj astmoj. Medicinskaja immunologija. 2006;8(2–3):195. (In Russ.)
27. Kostinov MP, Protasov AD, Zhestkov AV, Polishhuk VB. Perspektivnye dannye primenenija pnevmokokkovoj 13-valentnoj kon'jugirovannoj vakciny u vzroslyh pacientov s hronicheskoj bronholegochnoj patologiej. Pulmonologija. 2014;4:57–62. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-57-63
28. Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV, et al. Klinicheskij jeffekt vakcinacii preparatami PNEUMO 23 i ACT-HIB detej, stradajushhих bronhial'noj astmoj. Pediatrija. 2005;3:74–77. (In Russ.)
29. Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV, Zhirova SN. Primenenija vakciny «PNEUMO-23» v kompleksnoj terapii detej s bronhial'noj astmoj. Allergologija i immunologija. 2004;5(1):89–90. (In Russ.)
30. Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV, et al. Vakcina «PNEUMO-23» v kompleksnom lechenii detej s bronhial'noj astmoj. Jependemiologija i vakcinoprofilaktika. 2004;3(16):41–44. (In Russ.)
31. Lukachev IV, Kostinov MP, Magarshak OO, Karpocheva SV. Klinicheskoe techenie bronhial'noj astmy u detej v processe vakcinacii preparatom «PNEUMO-23». Detskie infekcii. 2004;4(9):36–38. (In Russ.)
32. Markelova EV, Gushhina JaS, Kostinov MP, Zhuravleva NV. Kliniko-immunologicheskij jeffekt vakcinacii «PNEUMO 23» detej s atopicheskoj bronhial'noj astmoj. ZhMjel. 2005;2:83–85. (In Russ.)
33. Markelova EV, Gushhina JaS, Kostinov MP. Jeffektivnost' vakcinacii «PNEUMO 23» u detej s atopicheskoj bronhial'noj astmoj. Russian journal of Immunology. 2004;9(S1):343. (In Russ.)
34. Markelova EV, Gushhina JaS, Kostinov MP, Kassner LN. Kliniko-immunologicheskie aspekty primenenija polikomponentnoj pnevmokokkovoj vakciny «PNEUMO-23» u detej s atopicheskoj bronhial'noj astmoj. Metodicheskie rekomendacii. Vladivostok; 2004. 24 p. (In Russ.)
35. Petrova TI, Andreeva NP, Golubcova OI, et al. Kliniko-immunologicheskaja jeffektivnost' vakcinacii detej s bronhial'noj astmoj protiv pnevmokokkovoj infekcii. Allergologija. 2006;4:27–30. (In Russ.)
36. Sizonenko AL, Beniova SN, Kostinov MP, et al. Immunologicheskij jeffekt vakcinacii «Pneumo 23» detej s nositel'stvom Streptococcus pneumonia. Medicinskaja immunologija. 2009;11(2–3):289–292. (In Russ.)
37. Kostinov MP, Gervazieva VB, Lukachev IV. Sposob profilaktiki obostrenij bronhial'noj astmy. Patent na izobretenie № 2252785; 2005. 6 p. (In Russ.)
38. Magarshak OO, Kostinov MP, Ryzhov AA, Suhinin MV. Pnevmonokokkovye vakciny i ih mesto v profilaktike oslozhnenij respiratornyh infekcij i gripa. Pediatrija. 2010;1:84–86. (In Russ.)
39. Chuchalin AG, Ametov AS, Kostinov MP, et al. Sovremennye podhody k vakcinoprofilaktike pnevmokokkovoj infekcii u vzroslyh pacientov grupp riska. Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2013;1:85–88. (In Russ.)
40. Balkarova EO. Bronhial'naja astma i virusnaja infekcija. Russkij medicinskij zhurnal. 2000;1:1–12. (In Russ.)
41. Jianping H, Xin F, Changshun L, et al. Assessment of effectiveness of Vaxigrip. Vaccine. 1999;17:57–58.
42. Odelin M, Pozzetto B, Aymaed M, et al. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1998 – 1999: clinical and serological data. Gerontology. 1999;39:109–116.
43. Chebykina AV, Kostinov MP, Magarshak OO. Ocenka bezopasnosti i jeffektivnosti vakcinacii protiv gripa pacientov s bronhoobstruktivnym sindromom. Jependemiologija i vakcinoprofilaktika. 2010;6(55):50–53. (In Russ.)
44. Chebykina AV, Kostinov MP. Postvakcinal'nyj immunitet protiv gripa u pacientov s hronicheskoj bronholegochnoj patologiej. ZhMjel. 2011;4:76–80. (In Russ.)
45. Chebykina AV, Andreeva NP, Petrova TI, et al. Novye vozmozhnosti profilaktiki gripa u pacientov s hronicheskimi zabolevanijami organov dyhanija. Russkij medicinskij zhurnal. 2010;18(24):1473–1476. (In Russ.)
46. Andreeva NP, Petrova TI, Golubcova OI, et al. Jeffekt vakcinacii protiv pnevmokokkovoj infekcii i gripa u detej s bronhial'noj astmoj. ZhMjel. 2007;3:74–77. (In Russ.)

Об авторах

- **Наталья Петровна Андреева** – к.м.н., доцент, Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова», 428018 г. Чебоксары, ул. Афанасьева 9/2-16. +7 (903)3582702, NataliUTT@ya.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1989-3334>.
- **Андрей Дмитриевич Протасов** – д.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии Самарского государственного медицинского университета. +7 (846) 260-33-61, crosss82@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8452-5776>.
- **Татьяна Александровна Костинова** – к.м.н., врач-иммунолог Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. +7 (495) 741 35 23. monolit.96@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2688-429X>.
- **Светлана Валерьевна Леженина** – заведующая кафедры управления и организации здравоохранения Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. +7 (8352)235870, svl-8@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9449-8086>.

Поступила: 20. 06.2019. Принята к печати: 17.07.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia P. Andreeva** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of Chuvash State University named after I. N. Ulyanova, , 9/2-16 Afanaseva str., Cheboksary 428018, Russia. +7 (903)3582702, NataliUTT@ya.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1989-3334>.
- **Andrey D. Protasov** – Dr. Sci. (Med.), associate professor of general and clinical microbiology, allergology and immunology of Samara State Medical University. +7 (846) 260-33-61, crosss82@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8452-5776>.
- **Tatiana A. Kostinova** – Cand. Sci. (Med.), immunologist of Moscow scientific and practical center for tuberculosis control. +7 (495) 741 35 23, monolit.96@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2688-429X>.
- **Svetlana V. Lezenina** – head of the Department of management and organization of healthcare of Chuvash State University named after I. N. Ulyanova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9449-8086>.

Received: 20. 06.2019. Accepted: 17.07.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119>

Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развития современных адъювантов

А. В. Караулов¹, А. С. Быков^{*1}, Н. В. Волкова²

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

² НПО Петровакс Фарм, Москва

Резюме

Актуальность. Вакцинация остается основой профилактики наиболее значимых инфекционных заболеваний, включая грипп. На сегодняшний день разработано и применяется большое число вакцин, в том числе с применением различных адъювантов.

Цель работы. Углубиться в историю поиска эффективных адъювантов и провести обзор клинических исследований вакцин семейства Гриппол; обобщить данные о значимости адъювантных вакцин, содержащих Полиоксидоний, который более 22 лет применяется для производства вакцин Гриппол. **Вывод.** Вакцина Гриппол® показала высокий профиль безопасности и хорошую иммуногенность у привитых, в том числе у лиц с низкой отвечаемостью. В 2008 г. в России была зарегистрирована вакцина Гриппол® плюс, содержащая сниженное количество антигенов и адъювант Полиоксидоний, но в отличие от вакцины Гриппол®, лишенная консерванта тиомерсала. В многочисленных исследованиях с участием разных контингентов не отмечено серьезных поствакцинальных явлений, неожиданных реакций, осложнений на прививку. Вакцина Гриппол® плюс эффективно индуцировала иммунный ответ. Доказано, что адъювантные вакцины Гриппол® и Гриппол® плюс со сниженным содержанием антигенов являются безопасными и эффективными препаратами и при массовом применении обладают хорошей профилактической эффективностью. В 2018 г. в России была зарегистрирована новая четырехвалентная гриппозная вакцина группы «Гриппол» – Гриппол® Квадривалент. Клинические исследования 1–2 фазы показали, что вакцина соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин. Продолжаются клинические исследования 3-й фазы по расширению показаний к применению данной вакцины. Все вакцины группы «Гриппол» имеют высокий профиль безопасности – уменьшение дозы вирусных антигенов снижает риск развития нежелательных реакций у вакцинированных. Полиоксидоний в вакцине в качестве адъюванта эффективно стимулирует иммунный ответ, не оказывая негативного влияния на организм вакцинируемого. Отмечено, что физико-химические свойства Полиоксидония (МНН: Азоксимер бромид) позволяют рассматривать его в качестве универсального адъюванта для других антигенов.

Ключевые слова: вакцины против гриппа с адъювантом, Гриппол, Гриппол® плюс, Гриппол® Квадривалент, Полиоксидоний

Конфликт интересов

Караулов А. В., Быков А. С. – конфликт интересов не заявлен.

Н. В. Волкова – сотрудник НПО Петровакс ФАРМ.

Для цитирования: Караулов А. В., Быков А. С., Волкова Н. В. Обзор исследований вакцин группы Гриппол и развитие современных адъювантов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 101–119. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119>.

Review of Grippol Family Vaccine Studies and Modern Adjuvant Development

A. V. Karaulov¹, A. S. Bykov^{**1}, N. V. Volkova²

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

² NPO Petrovax Pharm

Abstract

Relevance. Vaccination remains the basis for the prevention of the most severe infectious diseases, including the prevention of influenza. The large number of vaccines have been developed and applied currently. The role of adjuvant vaccines is growing.

Aims: To look back to the history of adjuvant vaccines and review the literature on clinical trials of influenza vaccines Grippol family.

Conclusions: This review summarized principal data on adjuvanted vaccines containing Polyoxidonium as adjuvant which has been used for the production of Grippol family vaccines for more than 22 years. Grippol family vaccines show a high safety profile and good immunogenicity for vaccinees, including those with low responsiveness. In 2008 the vaccine Grippol® plus was approved in Russia. It contains a reduced antigen doses and adjuvant Polyoxidonium, but unlike the vaccine Grippol® is free from preservative thiomersal.

* Для переписки: Быков Анатолий Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Сеченовского Университета, 103009, Москва, ул. Моховая, 11–10. +7 916 494-35-43, bykov@imail.ru ©Караулов А. В. и др.

** For correspondence: Bykov Anatoly S. Dr. Sci. (Med.), Sechenov University, Mokhovaya str., 11–10, Moscow103009, Russian Federation. +7 916 494-35-43, bykov@imail.ru. ©Karaulov A.V et al.

There are no serious post-vaccination events, unexpected reactions, post-vaccinal complications to the vaccine were reported for Grippol regardless of the examined contingent. The Grippol® plus vaccine effectively induces the immune response. Adjuvanted low-dosed vaccines Grippol® and Grippol® plus are proved to be safe and effective and to have a good prophylactic efficacy being applied for mass immune prophylaxis. In 2018 new tetravalent influenza vaccine of Grippol family – Grippol® Quadrivalent was approved in Russia. Clinical studies (Phase I-II-III) have shown that the vaccine meet the immunogenicity criteria for inactivated influenza vaccines. Phase 3 clinical trials to expand the indications are continuing. The polymer adjuvant in the vaccine is shown to provide a high immunogenicity of low doses of subunit antigens; all Grippol family vaccines have a high safety profile; the dose reduction of viral antigens reduces the risk of adverse reactions for immunized. The adjuvant in the vaccine effectively stimulates an immune response and has no negative impact on the human health. The physicochemical properties of Polyoxidonium (INN: Azoximer bromide) let to consider Polyoxidonium as an universal adjuvant for different antigens.

Keyword: influenza vaccine with an adjuvant, Grippol, Grippol® plus, Grippol® Quadrivalent, Polyoxidonium

Conflict of interest

Karaulov A. V., Bykov AS – no conflict of interest to declare

Volkova N. V. is employee of NPO Petrovax Pharm.

For citation: Karaulov A. V., Bykov A. S., Volkova NV. Review of Grippol Family Vaccine Studies and Modern Adjuvant Development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 101–119. (In Russ.). <https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119>.

Адъюванты и адъювантные вакцины

Несомненно, вакцинация – одно из наиболее значимых и успешных достижений в истории человечества, оказавшее существенное влияние на продолжительность и качество жизни людей. Можно сказать, что история вакцинации насчитывает около тысячелетия. Имеются свидетельства того, что первые попытки вариоляции были предприняты в Китае еще в 900 столетии нашей эры [1]. Э. Дженнер в 18 веке первым экспериментально подтвердил эффективность данной процедуры и заложил основы для понимания ключевого принципа вакцинации как мероприятия, обеспечивающего эффективную защиту от инфекции без клинически тяжелых форм заболевания. Л. Пастер в 1886 г. обобщил и систематизировал принципы вакцинации. Дальнейшее развитие и совершенствование вакцинопрофилактики произошли в 20-м столетии и обусловлено оно было революционными научными открытиями в биологии, фармакологии, химии. Появилась возможность идентифицировать вирусные белки и бактериальные токсины, модифицировать их в нетоксичные формы с сохранением иммуногенности, использовать клеточные культуры для роста, размножения и аттенуации бактерий и вирусов. Первые вакцины содержали живой ослабленный (аттенуированный) вирус. Такие вакцины, сохраняя слабые патогенные свойства живого агента, фактически провоцируют заболевание в легкой форме, без выраженных клинических проявлений. Появившиеся позднее инактивированные цельновирионные вакцины включали убитый вирус или его отдельные фрагменты и не обладали патогенными свойствами, сохраняя способность обеспечивать специфический иммунный ответ [2]. В результате научных открытий появилась технологическая возможность не только идентифицировать возбудителя, но и определять ключевые специфические белки, отвечающие за внедрение инфекционного агента и развитие инфекционного процесса, что позволило создавать инактивированные вакцины. Благодаря

первым живым вакцинам ряд инфекций элиминированы или заболеваемость ими существенно сократилась. На первое место вышел вопрос снижения побочных реакций живых вакцин и таких рисков, как реверсия аттенуированного вакцинного штамма в патогенную форму или передача живого вируса от вакцинированного окружающим. В настоящее время использование живых вакцин, особенно в педиатрии, является актуальным в отношении инфекций, для которых до сих пор не существует технологических возможностей получения инактивированных препаратов. В остальных случаях предпочтение отдают инактивированным субъединичным/расщепленным вакцинам [3–5]. При этом надо отметить, что зачастую эти вакцины обладают значительно меньшей иммуногенностью. Этот фактор стал определяющим для применения адъювантов в производстве вакцин.

Адъюванты – вещества, которые добавляют к вакцинным антигенам для усиления и модулирования их иммуногенности. Первые адъюванты разрабатывались с целью повысить антительный ответ и это единственное требование было достаточным. Однако, благодаря прогрессу иммунологии и фармацевтики, в нынешнее время адъюванты помогли решить целый ряд иных, не менее важных задач. Признано, что применение адъювантов позволяет:

- обеспечить выраженный иммунный ответ у исходно наивных вакцинируемых, снижая при этом количество доз, необходимых для индукции протективного ответа;
- увеличить продолжительность специфического иммунного ответа;
- усилить ответ клеточных звеньев специфического иммунного ответа, таких как Т-клеточный ответ, являющийся ключевым фактором защиты от многих инфекционных заболеваний; расширить спектр иммунного ответа в отношении различных антигенов, обеспечивая более широкий перекрестный иммунитет;

- усилить иммунный ответ у слабо отвечающих пациентов (пожилых, у лиц с иммуносуппрессией;
- обеспечить антиген-сберегающую стратегию в производстве вакцин.

Как отмечалось ранее, использование адъювантов наиболее значимо для вакцин, содержащих чистые антигены возбудителей (такие как инактивированные бактериальные токсины, очищенные субъединицы и рекомбинантные белки вирусов): подобные «чистые» антигены особенно склонны в процессе выделения и очистки терять иммуногенные свойства.

Известно, что адъюванты используются уже более столетия. Самые ранние работы по оценке адъювантных свойств при вакцинации датируются 1889 г., когда E. Roux и A. Yersin описали стимуляцию антителообразования при иммунизации животных дифтерийным антигеном в сочетании с хлористым кальцием [6]. Интересно, что первое клиническое наблюдение адъювантного эффекта принадлежит W. B. Coley, который в 1893 г. обнаружил, что введение убитых бактерий (токсинов Колли) в ряде случаев приводит к излечению некоторых форм рака [7]. Однако в те времена не имелось достаточных научных знаний, чтобы в полной мере оценить и проанализировать полученные исследователем данные: только спустя столетие, в 1990-х гг. стало понятно, что адъювантный эффект, спасавший пациентов доктора Колли – результат иммуностимуляции, опосредованной бактериальной ДНК.

Ещё одна важная веха в истории адъювантов была достигнута в 1916 г., когда исследователи Le Moignic и E. Pinoy показали, что суспензия убитых *S. typhimurium* в вазелиновом масле с ланолином в качестве эмульгатора усиливает иммунный ответ [8]. Однако ещё около десятилетия потребовалось для того, чтобы пришло осознание пользы адъювантов в усилении гуморального ответа: изучение адъювантов и адъювантных свойств активизировалось в 1920-х гг., когда появилась первая серия работ, посвященных изучению адъювантных свойств различных соединений. В 1924 г. в экспериментальных работах французским исследователем G. Ramon было показано, что введение дифтерийного токсина лошадям в сочетании с различными соединениями, вызывающими воспаление (крахмал, экстракты растений, рыбий жир, хлористый кальций, сапонины, растительное масло), значительно повышает антительный ответ на токсин [9]. Годом позже английским иммунологом A. Glenny была создана вакцина на основе дифтерийного анатоксина и алюмокалиевых квасцов, что послужило толчком к внедрению в разработку вакцин адъювантов на основе алюминия [10,11]. С тех пор и до настоящего времени адъюванты на основе алюминия (соли/гидроокись) широко используются в производстве многих вакцин для людей. Крахмал и рыбий жир, адъювантная активность которых была показана G. Ramon [12], также изучались в качестве адъювантов в форме производных (инулина и сквалена).

В 1940 г. Ю. Фрейнд разработал адъювант на основе водно-масляной эмульсии, в котором вакцинные антигены (убитые микобактерии) были эмульгированы в форме водных капель в эмульсии минерального масла (ПАФ), неполная форма адъюванта (НАФ) не содержала бактериальных антигенов. НАФ какое-то время применяли в составе гриппозной вакцины в Англии в 1960 гг., но позже адъювант был отозван в связи с сильной реактогенностью [13,14]. Тем не менее это дало толчок направлению разработки адъювантов на основе водно-эмульсионной смеси. Первые из них содержали неметаболизируемое соединение – сквалан, впоследствии замененное на сквален, чуть позже, на более очищенный аналог, который использовали при разработке вакцин для людей. В 1970 гг. были разработаны липосомы, иммуностимулирующие комплексы (ISCOM), виросомы – системы, абсорбирующие или инкапсулирующие антигены, состоящие из липидных слоев, формирующих наночастицы или микросферы. Первая виросомальная вакцина, не содержащая в качестве адъюванта соединения алюминия, – вакцина против гепатита А – была зарегистрирована в середине 90-х гг. прошлого столетия [15]. В настоящее время зарегистрированы или находятся на разных этапах исследований несколько таких вакцин [16–19]. Отдельное направление посвящено попыткам разработки адъювантов и систем доставки антигенов на основе природных и синтетических полимеров [20,21]. Итогом таких исследований стало получение полиэтиленгликоля и ряда других соединений, которые не стали адъювантами, однако нашли широкое применение в клинической практике, в пищевой и бытовой индустрии. В 80-е гг. прошлого столетия в качестве адъювантов был протестирован целый ряд различных соединений, подавляющее число которых не были внедрены в медицинскую практику.

Одним из ключевых поворотных событий в разработке адъювантов и адъювантных вакцин стало открытие Toll-like рецепторов (TLR) в 1996 г. [22] и идентификация ключевой роли этих рецепторов в инициации адаптивного иммунного ответа, запускающего формирование длительной иммунологической памяти [23]. Понимание механизмов стимуляции этих рецепторов под действием липополисахаридов [24] легло в основу принципов получения молекулы, потенцирующей иммунный ответ без сопутствующих токсических эффектов [25]. Но лишь спустя 10 лет, в 2009 г. был создан монофосфорил липидный адъювант (MPL), разрешенный к применению в составе вакцины против вируса папилломы человека. Данный принцип направленной стимуляции специфических рецепторов семейства TLR при разработке адъювантов и адъювантных вакцин нашел множество последователей: в настоящее время ведется активная работа в этом направлении [26–29].

Тем не менее по-прежнему незаменимыми и широко применяемыми остаются адъюванты

на основе алюминия либо комбинированные адъюванты, содержащие алюминий, антигены, фосфолипиды. Вакцины, содержащие алюминий, зарегистрированы и разрешены к применению (в том числе у детей) практически во всех странах, включая Россию, поскольку ключевой показатель – соотношение «польза/риск» на протяжении второго столетия остается благоприятным. Несмотря на длительный опыт успешного применения вакцин, мнение специалистов относительно применения соединений алюминия в вакцинах неоднозначно: обсуждаются такие факторы, как высокая локальная реактогенность (прямой литический эффект в месте введения) [30]; неспецифическая поликлональная стимуляция и гиперстимуляция [30]; медленная деградация, сопряженная с риском длительного локального воспаления и развития гранулем [32]; риск развития аутоиммунных процессов [33]. Ради справедливости следует отметить, что частота таких событий относительно общего количества доз, введенных людям за многие годы вакцинации, невелика, особенно, если сопоставить с количеством людей, которых спасли вакцины. Как бы то ни было, адъюванты на основе алюминия остаются наиболее распространенными и без них многих современных вакцин просто не существовало бы.

Вакцины, содержащие адъювант Полиоксидоний

Единственный известный в настоящее время водорастворимый синтетический полимерный адъювант класса гетероцепных полиаминов и внедренный в клиническую практику сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромид (МНН: Азоксимер бромид) Полиоксидоний® разработан и зарегистрирован в России и более 20 лет применяется для производства вакцины Гриппол [34–36].

Фармацевтическая разработка и доклинические исследования вакцинного адъюванта были проведены в течение нескольких лет в начале 1990-х гг. [4]. Препарат создан в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России коллективом авторов (Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, А. В. Некрасов, Р. И. Атаулаханов, Н. Г. Пучкова, А. С. Иванова). Уникальность Полиоксидония® заключается в том, что он обладает иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием [37]. Уже в 1996 г. Полиоксидоний® разрешен к применению в России (регистрационный номер 96/302/9, ФС 42-3906-00). Начиная с 2004 г. различные формы препарата разрешаются к применению в Словакии, Грузии, Беларуси, Киргизии, Украине, Казахстане, Узбекистане. Препарат явился первым в мире химически чистым высокомолекулярным иммуномодулятором комплексного действия.

На целом ряде модельных соединений было показано, что иммуногенность и протективные

свойства антигенов, присоединенных к синтетическим высокомолекулярным полимерным носителям, возрастают в десятки раз с усилением как антительного, так и клеточно-опосредованного иммунного ответа; происходит увеличение синтеза всех классов протективных антител (IgM, IgG, IgA), но не стимулируется синтез аллергических IgE. Таким образом, некоторые синтетические полимеры являются сильными адъювантами и активаторами В- и Т-лимфоцитов [38–44]. В работах, посвященных исследованию антигенных свойств комплексов «полиэлектролит–антиген», показано, что комбинирование белковых антигенов с полимерными адъювантами приводит к образованию высокоиммуногенных соединений, индуцирующих синтез специфических антител. Интенсивность иммунного ответа в 50–100 раз превышала таковой, индуцированной введением только иммуногена [37]. Основной проблемой оставалось решение вопроса получения биodeградируемых нетоксичных адъювантов. Автором, которому в 1990 г. удалось решить проблему деструкции и выведения из организма и получить нетоксичный биodeградируемый полимер с выраженными иммуногенными свойствами (Полиоксидоний, МНН: Азоксимер бромид), стал А. В. Некрасов. Исследования проводились на базе Института иммунологии (Москва). Было доказано, что сам по себе полимерный адъювант не обладает токсичностью и антигенными свойствами: введение полимера в сверхвысоких дозах животным разных видов не индуцировало патологических иммунных реакций, в том числе — аллергических. Для ряда антигенов (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита А, возбудители бруцеллеза, туберкулеза, коклюша, а также аллерготропины) были разработаны методики синтеза конъюгатов, позволяющие получать целевые молекулы с высоким выходом в контролируемом количестве с контролируемым низким содержанием примесей. В доклинических исследованиях было показано, что кандидатные вакцины обладают высоким протективным потенциалом [44–47].

Первой российской полимер-субъединичной вакциной на основе синтетического полимерного адъюванта стала гриппозная вакцина Гриппол, которая была зарегистрирована в 1996 г. Комплексообразование азоксимера бромида (500 мкг) с чистыми антигенами позволило добиться снижения дозы вирусных антигенов (по 5 мкг гемагглютинаина двух вирусов гриппа А и 10 мкг гемагглютинаина вируса гриппа В) в вакцине с сохранением эффективности. Технология получения антигенов для производства вакцины Гриппол была внедрена в Институте вакцин и сывороток (Санкт-Петербург) и в НПО «Микроген» (Уфа). Доклинические, регистрационные и пострегистрационные клинические исследования были выполнены на базе ГНЦ Института иммунологии в Москве под руководством национального контрольного органа – ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

Таблица 1. Плацебо-контролируемые клинические исследования вакцины Гриппол® (Россия) [49–59]
Table 1. Placebo-controlled clinical trials of influenza vaccine (Russia)

Сезон Season	Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры The estimated parameters	Результат Result
1993–1994	Здоровые взрослые, Healthy adult n = 432	Реактогенность, Иммуногенность двух доз (по 2,5 и 5 мкг ГА* на штамм) в сравнении с инактивированной цельновирионной коммерческой вакциной Reactogenicity, Immunogenicity of two doses (2.5 and 5 µg HA* per strain) compared to inactivated whole-virion commercial vaccine	Сопоставимая иммуногенность и количество общих реакций. Меньшее число местных реакций Comparable immunogenicity and number of common reactions. Fewer local reactions
1994–1995	Здоровые взрослые, Healthy adult n = 4430	Профилактическая и противозидемическая эффективность: заболеваемость привитых и непривитых в коллективе с иммунной прослойкой в сравнении с коллективом непривитых с учетом серологического подтверждения (5 месяцев мониторинга) Preventive and anti-epidemic efficacy: the incidence of vaccinated and unvaccinated in the groups with the immune layer in comparison with the unvaccinated staff taking into account serological confirmation (5 months monitoring)	Профилактическая эффективность Заболееваемость: Грипп и ОРВИ, случаи на 1000: привитые – 27, плацебо – 36, непривитые – 92 Грипп на 1000: привитые – 8, плацебо – 10, непривитые – 26 Prophylactic efficacy Morbidity: influenza and common cold, cases per 1000: vaccinated – 27, placebo – 36, unvaccinated – 92 Influenza per 1000: vaccinated – 8, placebo – 10, unvaccinated – 26
1997–1998	Здоровые дети Healthy children 7–17 лет years old n = 140	Реактогенность, безопасность, иммуногенность Reactogenicity, safety, immunogenicity	Безопасность: Наиболее частые общие реакции: недомогание (16.7%), головная боль (13.0%). Наиболее частая местная реакция: боль в месте введения (30%) Иммуногенность: доля лиц с сероконверсией (%): A/H1N1 – 75%; A/H3N2 – 90%, B – 73% Security: most common reactions: malaise (16.7%), headache (13.0%). The most common local reaction: pain at the injection site (30%) Immunogenicity: seroconversion (%): A/H1N1 – 75%; A/H3N2 – 90%, B – 73%
1997–1998	Здоровые дети Healthy children 7–17 лет n = 1835	Клиническая безопасность (выборочный анализ крови и мочи), Профилактическая и противозидемическая эффективность: заболеваемость привитых и непривитых в коллективе с иммунной прослойкой в сравнении с коллективом непривитых (внешний контроль) с учетом серологического подтверждения (5 месяцев мониторинга) Clinical safety (sampling of blood and urine), Preventive and anti-epidemic efficiency: the incidence of vaccinated and unvaccinated in the group with the immune group of people in comparison with the unvaccinated group (external control) based on serological confirmation (5 months monitoring)	Отсутствие влияния на клинические показатели крови и мочи Заболеевания верхних дыхательных путей, случаи на 1000: привитые – 8,6, непривитые – 21,0. Заболееваемость гриппом на 1000: привитые – 95, непривитые – 142, внешний контроль – 187 No effect on clinical blood and urine parameters Diseases of the upper respiratory tract, cases per 1000: vaccinated – 8,6, unvaccinated – 21,0, the incidence of influenza per 1000: vaccinated – 95, unvaccinated – 142, external controls – 187

Сезон Season	Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры The estimated parameters	Результат Result
1998– 1999	Здоровые дети 3–6 лет Healthy children 6 months – 3 years old n = 199	Реактогенность, безопасность Reactogenicity, safety	Единичные случаи слабой температурной реакции в обеих группах (Гриппол и плацебо) Отсутствие местных реакций Гематологические показатели и биохимия мочи – в норме Isolated cases of low temperature reaction in both groups (influenza and placebo)
1998– 1999	Пожилые 60–90 лет, 82%–ХОБЛ*** БСК**** Elderly 60–90 years old, 82% –COPD***, CSD ****, n = 99	Реактогенность, иммуногенность Reactogenicity, immunogenicity	Безопасность: отсутствие общих реакций. Местная реакция – боль в месте введения (9.4%), Иммуногенность: кратность нарастания титров к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В: 3–10; 2–21 и 2–6 соответственно. Сероконверсии: 50–83%. Серопротекции: 57–100% Safety: the lack of common reactions, local reaction - pain at the injection site (9.4%). Immunogenicity: multiplicity of titers to strains А/Н1N1, А/Н3N2 and В: 3–10, 2–6 and 2–21 respectively. Seroconversion: 50–83% Seroprotection: 57–100%
1999– 2000	Здоровые дети 6 мес. – 3 лет, Healthy children 6 months – 3 years old n = 434	Реактогенность, иммуногенность, Выбор схемы вакцинации Reactogenicity, immunogenicity, The choice of vaccination schemes	Безопасность: единичные общие и местные реакции (1–2%) Иммуногенность: дети 6 мес. – 3 года: При однократной вакцинации полной дозой: сероконверсии: 41.6%, 28.6%, 80.6% к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В соответственно СГТА***: 1:64; 1:40; 1:80. При двукратной вакцинации половинной дозы: сероконверсии: 75%, 57.9%; 61.5% к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В, соответственно. СГТА: 1:100; 1:100; 1:80. Выбрана схема вакцинации: двукратно половинной дозы с 3–4-недельным интервалом. Safety: single general and local reactions (1–2%). Immunogenicity: Children 6 months–3 years: with a single full dose vaccination: seroconversions: 41.6%, 28.6%, 80.6% to strain А/Н1N1, А/Н3N2 and В. МТ***: 1:64; 1:40; 1:80. When two-time vaccination of a half dose: seroconversions: 75%, 57.9%; 61.5% to strains А/Н1N1, А/Н3N2 and В. GMT: 1:100; 1:100; 1:80 The selected vaccination: twice half-dose with 3–4-week intervals

Примечание: *ГА – геммагглютинин; **СГТА – среднее геометрическое титров антител; *** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ****БСК – болезни системы кровообращения
Note: *GA – hemagglutinin; **GMT – geometric mean antibody titers; ***COPD – chronic obstructive pulmonary disease; ****CSD – circulatory system diseases

Таблица 2. Пострегистрационные исследования вакцины Гриппол®

Table 2. Post-registration studies of influenza vaccine

Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результат Result
<p>Дети 3,5 – 16 лет с аллергическими заболеваниями (*БА, **АД, поллиноз) Children 3.5 – 16 years old with *BA, **AD n = 65 [60]</p>	<p>Безопасность, иммуногенность и влияние вакцин Гриппол и Инфлювак на: - частоту основного заболевания; - частоту случаев ОРИ The safety, immunogenicity and impact of vaccine Grippol and Influvac on - frequency of the main disease; the incidence of common cold</p>	<p>Безопасность: Отсутствие общих реакций Местные реакции: покраснение и зуд в месте введения (4.4%) Отсутствие негативного влияния на течение базового заболевания Иммуногенность: уровень серопротекций составил 81,5–8,4%; кратность прироста; 10–17 среди исходно серонегативных; 7,2–8,5 среди исходно серопозитивных; доля лиц с сероконверсией: 84–100% среди исходно серонегативных; 51–77% среди исходно серопозитивных. Профилактическая эффективность: снижение частоты обострений БА в 1,4 раза; ОРВИ – в 2,1 раза в течение 11 месяцев; ни один вакцинированный не заболел гриппом. В контрольной группе гриппом заболело 2 человека Safety: the lack of common reactions. Local reactions: redness and itching at the injection site (4.4%). No negative impact on the course of the main disease Immunogenicity: the level of seroprotection was 81.5–98.4%, the antibody titer growth coefficient: 10–17 among the initial seronegative, 7.2–8.5 among seropositive source. The proportion of individuals with seroconversion: 84–100% of the initial seronegative; 51–77% among seropositive source. Prophylactic efficacy: a reduction in the frequency of asthma exacerbations 1.4 times; common cold in 2.1 times within 11 months; vaccinated persons did not have the flu. In the control group 2 people got sick with influenza</p>
<p>Взрослые пациенты с разными формами туберкулеза, 17–71 год Adult patients with different forms of tuberculosis, 17–71 years old n = 166 [61]</p>	<p>Безопасность Иммуногенность вакцин Гриппол и Флюарикс Safety Immunogenicity of vaccine Grippol and Fluarix</p>	<p>Безопасность: общие реакции: температура (преимущественно субфебрильная) – 24%; насморк и головная боль – 1,2%. Местные реакции (боль и гиперемия в месте инъекции) – 6,6%, длительность реакций: 24–48 часов. Параметры общего анализа крови и мочи, б/х анализа крови без изменений, отсутствие влияния на цитокины ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ Иммуногенность: серопротекции: 95,1, 81,9, 94,4 к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В соответственно. Сероконверсии: 76,4, 37,5, 55,6 к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В соответственно. Кратность прироста: среди исходно серонегативных 6,2–21,4; среди исходно серопозитивных 2,0–3,9. Выводы: обе вакцины сопоставимо безопасны и высоко иммуногенны Safety: General reactions: fever (mostly low grade) – 24%; runny nose and headache – 1.2%. Local reactions (pain and hyperemia at the injection site) – 6.6%, reaction time: 24–48 hours. Parameters of the general analysis of blood and urine, used blood analysis without changes; the lack of effect on cytokines IL-2, IL-4, IFN-γ Immunogenicity: seroprotection: 95.1, 81.9, 94.4 to strain A/H1N1, A/H3N2 and B respectively; seroconversion: 76.4, 37.5, 55.6 to strain of A/H1N1, A/H3N2 and B respectively. The antibody titer growth coefficient among the initial seronegative 6.2–21.4; among seropositive persons 2.0–3.9. Conclusions: both vaccines are comparatively safe and highly immunogenic – 6.6%. Reaction time: 24–48 hours. Parameters of the general analysis of blood and urine, used blood analysis without changes; the lack of effect on cytokines IL-2, IL-4, IFN-γ Immunogenicity: seroprotection: 95.1, 81.9, 94.4 to strain A/H1N1, A/H3N2 and B respectively. Seroconversion: 76.4, 37.5, 55.6 to strain of A/H1N1, A/H3N2 and B respectively. The antibody titer growth coefficient among the initial seronegative 6.2–21.4; among seropositive persons 2.0–3.9. Conclusions: both vaccines are comparatively safe and highly immunogenic</p>
<p>Дети 2–17 лет с сахарным диабетом 1-го типа Children 2–17 years old with type 1 diabetes n = 130 [62]</p>	<p>Безопасность и профилактическая эффективность вакцинации Пневмо-23 и сочетанной вакцинации Пневмо-23 и Грипполом Safety and prophylactic efficacy of vaccination Pneumo 23 and combined vaccination Pneumo 23 and Grippol</p>	<p>Безопасность: низкая реактогенность, отсутствие негативного влияния на течение основного заболевания и на биохимические показатели крови Профилактическая эффективность. В течение года после вакцинации: снижение случаев ОРВИ в 1,6–2,2 раза, снижение потребности в антибиотикотерапии в 3,6–3,9 раза Safety: low reactogenicity, no negative impact on the course of the main disease, no effect on blood biochemical parameters. Prophylactic efficacy During for year after vaccination: reduction of common cold cases by 1.6–2.2 times; reducing the need for antibiotic therapy in 3.6–3.9 times</p>

Популяция, количество Population, number	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результат Resultst
<p>Дети с ревматоидными заболеваниями (**СКВ, ревматоидный артрит и др.); средний возраст 10 лет Children with rheumatoid diseases (**SLE, rheumatoid arthritis, etc.); average age 10 years old = 60 [63]</p>	<p>Влияние вакцинации на иммунный гомеостаз по уровню аутоантител к нДНК, дДНК, коллагену, кардиолипину спустя 1,5 месяца и 1 год после вакцинации Effect of vaccination on immune homeostasis - level autoantibodies to DNA, DNA, collagen, cardioliipin 1.5 months and 1 year after vaccination</p>	<p>Не выявлено патологических сдвигов показателей аутоиммунного гомеостаза у детей с ревматическими заболеваниями спустя 1 месяц и 1 год после иммунизации вакциной Гриппол, что свидетельствует об иммунологической безопасности данного вакцинного препарата There were no pathological shifts in autoimmune homeostasis in children with rheumatic diseases after 1 month and 1 year after immunization with influenza vaccine, which indicates the immunological safety of the vaccine</p>
<p>Взрослые добровольцы: вакцинированные Пневмо-23, n = 54, средний возраст доноров 19,5 ± 0,2 года n = 54 Вакцинированные Грипполом: n = 31, средний возраст доноров 48 ± 12 лет Adult volunteers: Vaccinated Pneumo-23, n = 54 19.5 ± 0.2 years old Vaccinated Grippol: n = 31, average age 48 ± 12 [64]</p>	<p>Оценка возможности патологических сдвигов аутоиммунного гомеостаза у вакцинированных (отдельно для каждой вакцины). Оцениваемые параметры: содержание ревматоидного фактора (РФ), аутоантител IgG к тиреоглобулину (анти-ТГ), аутоантител (IgM и IgG) к двухцепочечной ДНК и кардиолипину Assessment of the possibility of pathological shifts of autoimmune homeostasis in vaccinated (separately for each vaccine). Estimated parameters: the content of rheumatoid factor (RF), autoantibodies IgG to thyroglobulin (anti-TG), autoantibodies (IgM and IgG) to double-stranded DNA and cardioliipin</p>	<p>Анализ образцов крови, взятых на 20, 65, 110, 153, 192, 246, 276, 319-й дни после вакцинации показала, что исследуемые вакцины Пневмо-23 и Гриппол не вызывали у вакцинированных развития клинически значимых сдвигов аутоиммунного гомеостаза Analysis of blood samples were taken on 20, 65, 110, 153, 192, 246, 276, 319-the first days after vaccination and it was showed that investigational vaccine Pneumo-23 and Grippol not caused the development of clinically significant changes of autoimmune homeostasis</p>

Примечание: *БА – бронхиальная астма, **АД – atopический дерматит; **СКВ – системная красная волчанка.
Note: *BA – bronchial asthma, **AD – atopic dermatitis; **SLE – systemic lupus erythematosus

Государственные испытания безопасности, реактогенности и иммуногенной активности вакцины Гриппол® проводились в строго контролируемом опыте на ограниченном контингенте здоровых добровольцев в эпидсезоны 1993–1994 гг.; в 1994–1995 гг. исследование эпидемиологической эффективности – на расширенном контингенте добровольцев (4430 человек) [48,50,51]. В 1997–2000 гг. в рамках Межведомственной научно-технической программы «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего» были последовательно выполнены пострегистрационные исследования безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности вакцины Гриппол® с участием детей разных возрастных групп (12–17 лет, 6–11 лет, 3–5 лет, от 6 месяцев до 3 лет), пожилых людей и лиц старческого возраста, а также взрослых и детей, относящихся к группам риска согласно классификации ВОЗ [52], с целью расширения показаний к применению [53–58].

Всего полимер-субъединичная российская вакцина Гриппол® прошла 7 двойных слепых,

рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших в общей сложности 7569 человек (из них – 2608 детей в возрасте с 6 месяцев до 17 лет) (табл. 1). С 1997 г. промышленное производство вакцины осуществлялось по лицензионному соглашению на предприятии НПО «Имунопрепарат» г. Уфы (с 2002 г – филиал ФГУП «Микроген»). В 1999 г. Гриппол® был включена в перечень вакцин для обязательной вакцинопрофилактики; в 2006 г. – в Национальный календарь профилактических прививок. С 1999 г. по 2015 г. (последний год выпуска вакцины) проведено несколько десятков независимых, не спонсированных пострегистрационных исследований (НИР) с участием разных групп населения.

В таблице 2 описаны результаты независимых исследований, представляющих наибольший интерес [60–62,64].

За все годы применения вакцина показала высокий профиль безопасности и хорошую иммуногенность во всех исследуемых группах населения, в том числе – с низкой отвечаемостью. В 2006 г. по инициативе противников прививок

Таблица 3. Клинические исследования вакцины Гриппол® плюс
Table 3. Clinical studies of the vaccine Grippol® plus

Дизайн, популяция, количество Design, population, quantity	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результаты Results
<p>Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое Здоровые добровольцы 18–55 лет n = 61 Randomized, double-blind, placebo-controlled. Healthy volunteers 18–55 years old n = 61 [69]</p>	<p>Безопасность Safety</p>	<p>Безопасность Слабые нормальные общие вакцинальные реакции отмечены у 6,9% вакцинированных (недомогание, субфебрильная температура). Ни у одного привитого не отмечено сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений. Местные реакции (болезненность в месте введения в течение 30–60 минут) отмечены у 14,8% привитых Safety Weak normal common vaccine reactions were observed in 6.9% of vaccinated patients (malaise, subfebrile temperature). The vaccinated patients were not marked by a strong common vaccination reactions or vaccine-related complications. Local reactions (soreness at the site of administration for 30–60 minutes) were noted in 14.8% of vaccinated</p>
<p>Рандомизированное двойное слепое контролируемое, Здоровые добровольцы 18–27 лет n = 300 Randomized double-blind controlled. Healthy volunteers 18–27 years old n = 300 [69]</p>	<p>Иммуногенность вакцин, содержащих по 5 и по 10 мкг гемагглютинаина каждого штамма Группы: Гриппол® Гриппол плюс (по 5 мкг на штамм) Гриппол плюс (по 10 мкг на штамм) Immunogenicity of vaccines containing 5 and 10 mcg of hemagglutinin of each strain Groups: Grippol Grippol plus (5 µg per strain) Grippol plus (10 µg per strain)</p>	<p>Доля лиц с защитным титром для штаммов А/Н1N1; А/Н3N2 и В: Гриппол: 98%, 85%, 70% соответственно; Гриппол плюс по 5 мкг: 95%, 84%, 76% соответственно; Гриппол плюс по 10 мкг: 94%, 90%, 88%. Доля лиц с 4-х-кратным приростом: Гриппол: 97,5%, 78%, 63% Гриппол плюс по 5 мкг: 89,1%, 73,5%, 79,6%, Гриппол плюс по 10 мкг: 95,5%, 88%; 90,1% для штаммов А/Н1N1; А/Н3N2 и В соответственно. Кратность прироста варьировала в диапазоне от 6,7 до 31,6. Выбрана доза по 5 мкг на каждый штамм Proportion of patients with protective titer for strains A/H1N1; A/H3N2 and B: Grippol: 98%, 85%, 70%; Grippol plus 5 µg: 95%, 84%, 76%; Grippol plus 10 µg: 94%, 90%, 88%. Proportion of patients with 4-fold increase: Grippol: 97.5%, 78%, 63% Grippol plus 5 µg: 89.1%, 73.5%, 79.6%; Influenza plus 10 µg: 95.5%, 88%; 90.1% for strains A / H1N1; A / H3N2 and B. The multiplicity of growth varied in the range from 6.7 to 31.6. A dose of 5 µg per strain was chosen</p>
<p>Рандомизированное двойное слепое контролируемое, сравнительное в параллельных группах. Дети 3–17 лет Randomized, double-blind controlled, comparative in parallel groups. Children 3–17 years old n = 153 [72]</p>	<p>Безопасность Иммуногенность 2 Группы: 1 – Гриппол® плюс 2 – Вакцина сравнения Safety, Immunogenicity 2 Groups: 1 – Grippol plus 2 – Compared vaccine</p>	<p>Безопасность: частота общих и местных реакций – 5,6%. Местных реакций не отмечено. Число общих реакций: головная боль – 1, недомогание – 2, боль в животе – 1 Иммуногенность: доля лиц с 4-кратным приростом к штаммам А/Н1N1; А/Н3N2 и В титров: 96%, 87% и 100% соответственно у исходно серонегативных и 100%, 71,4% и 40% соответственно у исходно серопозитивных. Кратность нарастания титров к штаммам А/Н1N1; А/Н3N2 и В: 19,9, 18,3, 6,0 соответственно у исходно серонегативных и 5,3, 6,5, 2,8 у исходно серопозитивных. Доля лиц с защитным титром к штаммам А/Н1N1; А/Н3N2 и В: 96,7%, 90,0% и 100% соответственно Safety: The frequency of common and local reactions – 5,6%. There are no of local reactions. Number of common reactions: headache – 1, malaise – 2, abdominal pain – 1. Immunogenicity: proportion of patients with 4-fold increase in strains A/H1N1; A/H3N2 and B titers: 96%, 87% and 100% in initially seronegative 100%, 71.4% and 40%, in the original seropositive. Multiplicity of titers to strain a/H1N1; A/H3N2 and B: 19.9, 18.3, 6.0, at the initial seronegative, 5.3, 6.5, 2.8 from the initial seropositive</p>
<p>Рандомизированное двойное слепое контролируемое, сравнительное в параллельных группах Дети 6 – 35 мес. Randomized, double-blind controlled, comparative in parallel groups Children 6 – 35 months n = 140 [71]</p>	<p>Сравнение безопасности и иммуногенности при использовании двух режимов вакцинации: Группа 1 – двукратно дозой 0,5 мл с интервалом 21–28 недель Группа 2 – двукратно дозой 0,25 мл с интервалом 21–28 недель Comparison of safety and immunogenicity using two vaccination regimens: Group 1 – twice a dose of 0.5 ml at intervals of 21–28 weeks Group 2 – double dose of 0.25 ml at intervals of 21-28 weeks</p>	<p>Безопасность: ни один из режимов не влиял на клинические параметры крови Местные реакции (боль, покраснение, припухлость) после первой и второй вакцинации варьировали в диапазоне: 3,1–7,4%. Общие реакции (головная боль, недомогание, нарушение аппетита, нарушение сна, потливость, насморк, кашель) варьировали в диапазоне 1,5–14,5%. Все они были кратковременными, не требовали медикаментозной коррекции Safety: none of the modes affected the clinical parameters of blood Local reactions (pain, redness, swelling) after the first and second vaccinations varied in the range: 3.1– 7.4%. Common reactions (headache, malaise, loss of appetite, sleep disturbance, sweating, runny nose, cough) ranged from 1.5% to 14.5%. All of them were short-term, did not require medical correction.</p>

Дизайн, популяция, количество Design, population, quantity	Оцениваемые параметры Estimated parameters	Результаты Results
<p>Открытое проспективное типа «случай–контроль» рандомизированное с ослеплением в основной группе по конечным точкам Пожилые люди от 60 лет и старше Open, prospective, «case-control», randomized, with blinding in the main group at the end points Adults – 60 years old and older n = 721 [73]</p>	<p>Безопасность Иммуногенность спустя 1 мес. и 6 мес. Профилактическая эффективность Safety. Immunogenicity after 1 month and 6 months Prophylactic efficacy</p>	<p>Безопасность: местные реакции (боль, покраснение, зуд, уплотнение в месте введения) зарегистрированы у 16,6% вакцинированных. Проходили в течение 3 дней самостоятельно. Общие реакции отмечали у 22% вакцинированных. Наиболее частая – головная боль (14–16%), боль в суставах (2,5–3,4%), субфебрильная температура (до 37,5) – 2,5%. Все реакции были кратковременными и проходили самостоятельно. Иммуногенность: спустя месяц после вакцинации: доля лиц с защитным титром: 67,4–80,0%. Доля лиц с 4-кратным приростом антител: 39,0–68,9%. Кратность прироста титров антител: 2,6 (для гриппа В) – 6,5 (для гриппа А). Спустя 6 месяцев после вакцинации: доля лиц с защитным титром: 53,80–64,4%. Доля лиц с 4-кратным приростом: 21,7–55,1%. Кратность нарастания по сравнению с исходным уровнем: 1,8 (для гриппа В) – 4,3 (для гриппа А). Профилактическая эффективность: снижение заболеваемости ОРВИ и частоты эпизодов обострения основного хронического заболевания в группе привитых Safety: local reactions (pain, redness, itching, tightening at the injection site) were noticed in 16.6% of vaccinees. The reactions ended in 3 days on their own. General reactions were noticed in 22% of vaccinees. The most common are headaches (14% –16%), joint pain (2.5% –3.4%), low-grade fever (up to 37.5) – 2.5%. All reactions were short-term and independent. Immunogenicity: one month after vaccination: Share of patients with protective caption: 67.4– 80.0%. Share of patients with a 4-fold increase in antibodies: 39.0–68.9%. The rate of increase in antibody titers: 2.6 (for influenza B) – 6.5 (for influenza A) 6 months after vaccination: share of patients with protective caption: 53.80–64.4%, share of patients with 4-fold growth: 21.7–55.1%. The multiplicity of increase compared with the initial level: 1.8 (for influenza B) – 4.3 (for influenza A) Preventive efficiency: reducing the incidence of acute respiratory viral infections and the frequency of episodes of exacerbation of the underlying chronic disease in the vaccinated group</p>
<p>Рандомизированное открытое контролируемое, с ослеплением по конечным точкам в параллельных группах Дети 3–17 лет с аллергическими заболеваниями, n = 160: 106 с аллергическими заболеваниями (пищевая аллергия, БА, поллиноз), 54 – здоровых ребенка [неопубликованные данные] Randomized, open, controlled, with blindness at the end points in parallel groups Children 3–17 years old with allergic diseases, n = 160: 106 with allergic diseases (food allergy, asthma, pollinosis), 54 – healthy children [unpublished data].</p>	<p>Безопасность Иммуногенность Вакцины: Гриппол® плюс Инфлювак Safety and Immunogenicity for Vaccines Grippol® Plus And Influvac</p>	<p>Безопасность. Обе вакцины показали благоприятный профиль безопасности в отношении общих и местных реакций. Достоверных различий в безопасности и переносимости двух вакцин не выявлено. Иммуногенность: спустя 1 месяц кратность прироста в штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и в составили соответственно: 2,1–4,7, 2,5–3,7 и 1,3–2,7 у детей с аллергическими заболеваниями и 2,8–3,5, 1,8–2,1 и 1,4–1,6 у здоровых детей. Доля лиц с 4-кратным приростом среди исходно серонегативных составила 45,5%-52,9% в группе вакцинированных Грипполом® плюс и 50,0–63,6% в группе вакцинированных Инфлюваком. Доля лиц с защитным титром составила 69,2–80,8% в группе Гриппол плюс и 64,7–94,1% в группе Инфлювак. Достоверных различий в иммуногенности вакцин не выявлено Safety. Both vaccines have shown a positive safety profile for general and local reactions. No significant differences in safety and tolerability of the two vaccines have been identified. Immunogenicity: after 1 month, the growth rate in the strains A/H1N1, A/H3N2 was respectively: 2.1–4.7, 2.5–3.7 and 1.3–2.7 for children with allergic diseases and 2.8–3.5, 1.8–2.1 and 1.4–1.6 for healthy children. The share of patients with a 4-fold increase among the initially seronegative was 45.5–52.9% in the group vaccinated with Grippol® plus and 50.0 –63.6% in the group vaccinated with Influvac. The share of patients having a protective titer was 69.2% -80.8% in the Grippol plus group and 64.7–94.1% in the Influvac group. No significant differences in vaccine immunogenicity were found. 2.8–3.5, 1.8–2.1 and 1.4–1.6 for healthy children. The share of patients with a 4-fold increase e among the initially seronegative was 45.5–52.9% in the group vaccinated with Grippol® plus and 50.0–63.6% in the group vaccinated with Influvac. The share of patients having a protective titer was 69.2–80.8% in the Grippol plus group and 64.7–94.1% in the Influvac group.No significant differences in vaccine immunogenicity were found</p>

в российской прессе прошел ряд публикаций о «всплеске» побочных реакций на вакцинацию сезонной вакциной Гриппол® у детей разных городов

Пермского края. Информация попала и на сайт ВОЗ [65]. Широко обсуждалось, что у школьников, привитых от сезонного гриппа, отмечали сильные

аллергические реакции на вакцину, несколько человек попало в больницу. Была организована межведомственная экспертная комиссия, включавшая ведущих специалистов России. По результатам работы комиссии была опубликована статья с выводами специалистов: с 2006 г. вакцина против гриппа входит в Национальный календарь профилактических прививок и впервые в эпидсезон 2006–2007 гг. в Пермском крае проведена массовая вакцинация школьников против гриппа; всего привито 418 861 человек. Частота реакций составила 0,03% от общего количества всех привитых в данном регионе (33 человека) – 18 человек в г. Пермь, в остальных – по 1–2 человека в разных городах региона; возрастная группа 7–13 лет. Отмеченные реакции были легкими или средней тяжести, не сопровождались какими-либо значимыми изменениями клинических и биохимических показателей крови и мочи, не выявлено признаков эозинофилии. Преобладали кожные реакции (гиперемия кожи лица и шеи, папулезные и уртикарные высыпания, отек в области лица – век, ушей). Все реакции развивались в первые 5–15 минут после прививки, были транзиторными, исчезали в течение 30–40 минут после применения антигистаминных препаратов 1-го поколения, и были классифицированы как неспецифические реакции, не являющиеся поствакцинальными осложнениями [66]. Анализ медицинских карт привитых и опрос врачей показал, что у ряда детей ранее имели место эпизоды развития подобных реакций на другие (не гриппозные) вакцины. Специалистами не выявлено серьезных поствакцинальных осложнений и неожиданных реакций. Сделано заключение о том, что относительное увеличение числа (но не частоты) поствакцинальных реакций обусловлено значительным увеличением охвата вакцинацией.

В 2008 г. в России была зарегистрирована вакцина Гриппол® плюс (владелец РУ и производитель НПО «Петровакс Фарм», Москва, Россия). Вакцина Гриппол® плюс производится с использованием антиген-сберегающей технологии и содержит сниженное количество антигенов и адъювант Полиоксидоний, но при этом отличается от вакцины Гриппол® отсутствием консерванта тиомерсала.

Доклиническая и клиническая оценка вакцины Гриппол® плюс проводилась в соответствии с требованиями, изложенными в Европейских руководствах, действующих в то время [68].

На этапе клинических регистрационных исследований вакцины Гриппол® плюс была проведена сравнительная оценка иммуногенности кандидатных вакцин, содержащих по 5 и по 10 мкг гемагглютинаина каждого из трех актуальных штаммов вирусов гриппа А и В. На основании результатов, показавших равную иммуногенность двух доз, был сделан выбор в пользу меньшей дозы (5 мкг) для всех вакцинных штаммов: обе вакцины, содержащие по 5 и по 10 мкг каждого из трех штаммов, в равной степени

отвечали критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин по всем штаммам: уровень серопротекции для вакцины Гриппол® плюс составил 76–95%; у серонегативных лиц уровень сероконверсии достигал 73–95%, кратность нарастания титров антител – 6,7–23,6 [69–73].

В общей сложности вакцина Гриппол® плюс с 2008 г. по 2019 г. прошла 6 клинических контролируемых исследований по оценке безопасности и иммуногенности, в которых приняло участие 1535 человек, в том числе 453 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 17 лет (табл. 3). Результаты проведенных клинических исследований стали основанием для поэтапного расширения показаний к применению вакцины Гриппол® плюс в популяции и был включен в Национальный календарь профилактических прививок.

С момента регистрации вакцины и выхода на рынок также был проведен ряд пострегистрационных исследований, как спонсированных производителем, так и инициированных независимыми исследователями. Условно, с учетом целей, все исследования можно разделить на 4 группы:

- 1) когортные эпидемиологические исследования (оценка профилактической эффективности вакцинации как мероприятия при иммунизации организованных коллективов);
- 2) оценка безопасности, профилактической и клинической эффективности у разных контингентов, относящихся к группам риска по гриппу (беременные, пациенты с различными хроническими заболеваниями, пожилые люди);
- 3) сравнительные исследования безопасности и/или иммуногенности вакцины Гриппол® плюс с другими гриппозными вакцинами; оценка безопасности вакцины при сочетанном применении с другими вакцинами;
- 4) оценка влияния вакцины на гуморальный и клеточный иммунитет.

Вакцина Гриппол® плюс прошла 3 когортных эпидемиологических наблюдательных исследования, посвященных оценке профилактической эффективности вакцинации организованных коллективов, включивших в общей сложности 18 279 человек (детей в возрасте 7–17 лет и взрослых, табл. 4). Во всех исследованиях были выбраны организованные коллективы – школы либо предприятия, где проводили вакцинацию вакциной Гриппол® плюс и осуществляли мониторинг заболеваемости гриппом и ОРВИ в течение 6 месяцев (всего эпидсезона), регистрируя заболеваемость и проводя в режиме реального времени ПЦР-диагностику назофарингеальных мазков, взятых у заболевших в течение первых дней заболевания с целью серологического подтверждения гриппа. Во всех исследованиях контролем служили непривитые лица тех же коллективов (медицинский отвод, отказ, отсутствие в день вакцинации) [74–76].

Более 10 пострегистрационных исследований, проведенных в 2009–2019 гг., были посвящены

Таблица 4. Результаты эпидемиологических пострегистрационных когортных исследований вакцины Гриппол® плюс
Table 4. Results of epidemiological post-registration cohort studies of influenza vaccine Grippol® plus

Сезон, город Season, city	Контингент, число участников Contingent, the number of participants	Заболееваемость гриппом на 1000 с учетом серологического подтверждения The total incidence of common cold per 1000 throughout the season		Общая заболеваемость ОРВИ на 1000 в течение всего сезона The total incidence of common cold per 1000 throughout the season		Другие результаты Other results
		Привитые Vaccinated%	Не привитые Not vaccinated%	Привитые Vaccinated%	Не привитые Not vaccinated%	
2008–2009 Санкт- Петербург, Россия 2008–2009 St. Petersburg Russia [74]	Школьники 7–17 лет (5 школ) Schoolkids 7–17 years old (5 schools) n = 2768	69,2	172,1	214,8	301,4	Эффективность вакцины, рассчитанная с учетом серологического подтверждения диагноза «грипп», при среднем охвате исследуемых кол-лективов прививками 36,1% составила 59,8%. Ни у одного привитого не отмечено выраженных общих или местных поствакцинальных реакций и осложнений Вакцинация препаратом Гриппол® плюс способствовала уменьшению количества осложнений у заболевших: в группе непривитых грипп и ОРЗ протекали с осложнениями в 2,5 раза чаще, чем у привитых The effectiveness of the vaccine, calculated with accounting the serological confirmation of the diagnosis of influenza, is 59.8% with an average coverage of 36.1% of the studied groups of vaccines. Expressed general or local post-vaccination complications and complications Vaccination of the drug Grippol® plus a further reduction in the number of complications in patients: in the group of unvaccinated influenza
2008–2009 Подольск, Рос- сия 2008–2009 Podolsk, Russia 2009 Podolsk, Russia [75]	Школьники 7–15 лет, (9 школ) Schoolkids 7–15 years old, (9 schools) n = 3203	16	75	399,3	546,8	Эффективность вакцины, рассчитанная с учетом серологического подтверждения диагноза «грипп», составила 78,7% [72,4–90,9%]. В школах с охватом прививками ≥ 60% учащихся общая заболеваемость ОРВИ (случаи на 1000 человек) была на 40% ниже, чем в школах с охватом прививками ≥ 60% В школах с охватом ≥ 60% отмечено в 3,4 раза меньшее количество «часто болеющих» детей по сравнению со школами с низкой «иммунной прослойкой» (3,1% и 10,6% детей соответственно, p < 0,01) The effectiveness of the vaccine, calculated with accounting the serological confirmation of the diagnosis of influenza, was 78.7% [72.4–90.9%]. In schools with immunization coverage ≥ 60% of students, the overall incidence of common cold (cases per 1000 people) was 40% lower than in schools with immunization coverage ≥ 60%. In schools with a coverage of ≥ 60%, share of «frequently ill» children was 3.4 times lower in comparison to schools with a low «immune layer» (3.1% and 10.6% of children respectively, p < 0.01)

Сезон, город Season, city	Контингент, участников Contingent, the number of participants	Заболееваемость гриппом на 1000 с учетом серологического подтверждения The total incidence of common cold per 1000 throughout the season		Общая заболеваемость ОРВИ на 1000 в течение всего сезона The total incidence of common cold per 1000 throughout the season		Другие результаты Other results
		Привитые Vaccinated%	Не привитые Not vaccinated%	Привитые Vaccinated%	Не привитые Not vaccinated%	
Витебск, Гродно, Минск, Республика Беларусь Vitebsk, Grodno, Minsk, Republic of Belarus [76]	Школьники 6–17 лет (6 школ) Schoolkids 6–17 years old, (6 schools) n = 5391	39	113	240	557	Эффективность вакцины в отношении гриппа составила 66,2%. У вакцинированных детей достоверно меньше число случаев повторного заболевания и количество осложнений (гайморит, бронхит, пневмония) по сравнению с непривитыми. The effectiveness of the vaccine against influenza was 66.2%. Vaccinated children have a significantly lower number of cases of re-illness and the number of complications (sinusitis, bronchitis, pneumonia) compared with unvaccinated ones
	Взрослые с 18 лет и старше (3 предпри- ятия) Adults from 18 years and older (3 enterprises) n = 6917	15	31	97	187	
2010–2011 Свердловская область 2010–2011 Sverdlovsk Region [77]	Дошкольники Preschoolers n = 140 758	-	-	115	963	В группе детей, посещающих детские дошкольные учреждения КЭЭ – 88%, ИЭ – 8,3%. Охват прививками – 85,7% In the group of children attending preschool institutions epidemiological effectiveness coefficient – 88%, effectiveness index – 8.3. Vaccination coverage – 85.7%
	Школьники 1 –11 классов Schoolkids of 1–11 classes n = 357 460	-	-	141	953	
2010–2011 г. Каменск- Уральский Свердловской области 2010–2011 Kamensk- Uralsky Sverdlovsk Region [78]	Взрослые 2400 человек Adults n = 2400	30	64	145	159	ИЭ – 2,15, КЭЭ – 53,5%. Охват прививками 50%. В основной группе осложнения встречались реже чем в контрольной; в 29,3 и 32,4% случаев соответственно (p > 0,05) The effectiveness index – 2.15, the coefficient of efficiency – 53.5%. Vaccination coverage 50%. In the main group, complications were less common than in the control: 29.3 and 32.4% of cases, respectively (p > 0.05)

оценке безопасности, иммуногенности, профилактической и клинической эффективности вакцины Гриппол® плюс в разных группах риска, таких как: беременные [79,80,81] и новорожденные от вакцинированных беременных [82,83], пожилые люди в возрасте 60 лет и старше с болезнями системы кровообращения [84,85], дети и взрослые с бронхиальной астмой и другими хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей [86,86,87], дети с сахарным диабетом [88]. Все перечисленные популяции относятся к группам риска по гриппу и подлежат вакцинации в рамках Российской национальной программы иммунизации. В общей сложности на базе профильных лечебных учреждений в разных регионах России проведено более 10 открытых исследований, включивших более полутора тысяч человек. Ни в одном исследовании, независимо от контингентов, не отмечено серьезных поствакцинальных явлений, неожиданных реакций, осложнений на прививку. Все исследователи отмечают хорошую переносимость вакцины, отсутствие негативного эффекта на общее состояние вакцинированных, на течение основного заболевания. У пациентов с хроническими заболеваниями (ХОБЛ, болезнями системы кровообращения), вакцинированных против гриппа, отмечено снижение заболеваемости ОРВИ и уменьшение числа эпизодов обострения основного хронического заболевания по сравнению с непривитыми на протяжении эпидемического сезона. В исследованиях по оценке иммуногенности, было установлено, что вакцина Гриппол® плюс эффективно индуцирует иммунный ответ. Так, оценка иммуногенности вакцины Гриппол® плюс у беременных, привитых во 2-м или 3-м триместрах беременности, показала, что спустя месяц после вакцинации уровень сероконверсии составил от 65,2 до 74,1%; уровень серопротекции варьировал от 77 до 91,3% и через 3 месяца – 62 до 81,5% [81]. У взрослых пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких доля сероконверсий спустя 6 месяцев составила 44–75% у исходно серонегативных пациентов и 25–50% у исходно серопозитивных; среднее геометрическое титров антител через 6 месяцев после вакцинации составил 70–135, сохраняясь выше защитного через год (55–211) [86]. У пациентов 60 лет и старше с болезнями системы кровообращения уровень сероконверсии находился в диапазоне 49,5–68,5%, кратность прироста – 2,8–5,7, серопротекция – 83,7–84,8% [84].

Сравнение Гриппол® плюс с другими гриппозными вакцинами при иммунизации здоровых взрослых, детей с аллергическими заболеваниями, сахарным диабетом, лиц с различными патологиями проводилось в ряде исследований [88,90–95]. Во всех работах отмечается высокий профиль безопасности вакцины Гриппол® плюс, хорошая переносимость. Сравнительная оценка иммуногенности и безопасности с вакцинами Ваксигрипп

и Инфлювак показала, что Гриппол® плюс обладает сопоставимой с ними иммуногенностью и переносимостью, а в отношении местных реакций – более благоприятным профилем. Кроме того, изучение сочетанного введения с другими вакцинами Гриппол® плюс индуцирует эффективный иммунный ответ и не оказывает негативного влияния на развитие специфического ответа на другие вакцины [90,91].

Особенность вакцинации против гриппа заключается в том, что это единственная прививка, которая проводится ежегодно, поэтому для гриппозных вакцин важным фактором является вопрос иммунологической безопасности и понимания механизмов их действия. Как было описано выше, исследования вакцины Гриппол® показали отсутствие негативного влияния на иммунный гомеостаз. Не менее убедительны в отношении этой характеристики результаты изучения вакцины Гриппол® плюс.

Сравнительная оценка влияния противогриппозных вакцин разного типа (субъединичной, сплит вакцины, адъювантной субъединичной) на субпопуляционный состав лимфоцитов человека в условиях *in vitro* показала, что вакцина Гриппол® плюс имела высоко выраженное воздействие на эффекторы клеточного и гуморального иммунного ответа. Так, количество NK- и NKT-клеток в культуре под воздействием вакцины Гриппол® плюс увеличивалось в сравнении с контролем в 3,3 и 2,1 раза соответственно, под воздействием Инфлювак – в 2,8 и 2 раза, Ваксигрипа – в 3 и 2,26 раза. Гриппол® плюс и Инфлювак вызывали достоверное и сопоставимое повышение числа В-лимфоцитов – в 1,5 и 2,5 раза соответственно [96].

Таким образом, накоплена достаточно обширная доказательная база, позволяющая говорить о том, что адъювантные вакцины Гриппол® и Гриппол® плюс со сниженным содержанием антигенов являются безопасными и эффективными препаратами и при массовом применении, обладают хорошей профилактической эффективностью.

В 2018 г. в России была зарегистрирована новая вакцина группы «Гриппол» – Гриппол® Квадривалент (производитель и владелец РУ – НПО Петровакс Фарм, Москва, Россия). Четырехвалентная вакцина Гриппол® Квадривалент содержит антигены российского производителя – Санкт-Петербургского научного института вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Клинические исследования 1–2 фазы показали, что вакцина по всем четырем входящим в нее штаммам соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин: спустя 1 месяц после вакцинации здоровых добровольцев уровень сероконверсии к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В/Ямагата и В/Виктория составил 65,8, 69,3, 65,8 и 67,8%, а кратность нарастания титров 4,9, 5,3, 5,4 и 4,8 соответственно. Количество реакций на вакцину не превышало 5% для общих и 20% для местных реакций; самой частой общей реакцией была

головная боль (4.9%), местной реакцией – покраснение в месте введения (20,0%) [97]. Для вакцины Гриппол® Квадривалент продолжают клинические исследования 3-й фазы по расширению показаний к применению. В 2019 г. были завершены исследования с участием детей возрастной группы 6–17 лет.

Приведенные в обзоре исследования в совокупности демонстрируют, что полимерный адъювант в вакцине обеспечивает высокую иммуногенность низких доз субъединичных антигенов; все вакцины семейства Гриппол имеют высокий профиль безопасности. Уменьшение дозы вирусных антигенов является дополнительным фактором, снижающим риск развития нежелательных реакций у вакцинированных, а сам адъювант в вакцине, эффективно

стимулируя иммунный ответ, не оказывает негативного влияния на организм вакцинируемого. Важно, что физико-химические свойства адъюванта Полиоксидоний® (МНН: Азоксимер бромид) позволяют рассматривать его в качестве универсального адъюванта для других бактериальных и вирусных антигенов.

На этапе фармацевтической разработки было протестировано несколько вакцин на основе Полиоксидония®. Так, есть данные о клиническом исследовании вакцины Пиопол, включающей протективные антигены стафилококка, протей и синегнойной палочки, разработаны вакцины против ВИЧ-инфекции, алерговакцины, проводятся исследования с ветеринарными вакцинами [98,99–102].

Литература

- Gross C.P., Sepkowitz K.A. The myth of the medical breakthrough: Smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered // *Int. J. Infection Diseases*. 1998. N3. P. 54–60.
- Zepp F. Principles of vaccine design—lessons from nature // *Vaccine*. 2010. Vol. 28. Suppl. 3. P. 14–24.
- Platt L.R., Estivariz C.F., Sutter R.W. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis: A Review of the Epidemiology and Estimation of the Global Burden // *J. Infect. Dis*. 2014. Vol. 210. Suppl 1. P. 380–389.
- WHO: <http://vaccine-safety-training.org/subunit-vaccines.html>.
- Halsey N.A., Talaat K.R., Greenbaum A., et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper // *Vaccine*. 2015. Vol. 33. Suppl 5. P. F1–F67.
- Roux É., Yersin M.A. Contribution à l'étude de la diphtérie (2e mémoire) // *Ann. Inst. Pasteur*. 1889. N. 3. P. 273–288.
- Decker W.K., Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2009. Vol. 20. P. 271–281.
- Le Moignon E., Pinoy C.R. Les vaccins en emulsion dans les corps gras ou «lipid-vaccins» // *C. R. Soc. Biol.* 1916. Vol. 79. P. 201–203.
- Ramon G. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques // *Ann. Inst. Pasteur*. 1924. Vol. 38. P. 1–10.
- Glenny A., Pope C., Waddington H., et al. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum // *J. Pathol. Bacteriol.* 1926. Vol. 29. P. 31–40.
- Glenny A.T., Pope C.G., Waddington H., et al. Immunological notes. XVII–XXIV // *J. Pathol. Bacteriol.* 1929. Vol. 29. P. 31–40.
- Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de serum antidiphtérique // *Bull. Soc. Centr. Med. Vet.* 1925. Vol. 101. P. 227–234.
- Freund, J. Some Aspects of Active Immunization // *Annu. Rev. Microbiol.* 1947. Vol. 1. P. 291–308.
- Freund, J. & Hosmer, E.P. Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli and paraffin oil // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1937. Vol. 37. P. 509–513.
- Bovier P.A. Epaxal: A virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection // *Expert Rev. Vaccines*. 2008. Vol. 7. P. 1141–1150.
- Bovier P.A., Farinelli T., Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine // *Vaccine*. 2005. 23. 2424–2429.
- Saksawad R., Likitnukul S., Warachit B., et al. Immunogenicity and safety of a pediatric dose virosomal hepatitis A vaccine in Thai HIV-infected children // *Vaccine*. 2011. 29. 4735–4738.
- Vacher G., Gremion C., Moser C., et al. Virosomal C. albicans vaccine for vaginal application: formulation development and toxicity/immunogenicity studies // *J. Drug Del. Sci. Tech.* 2012. 22(5). 447–452.
- Herzog Ch., Hartmann K., Kunzi Valerie, et al. Eleven years of Inflenza® V – a virosomal adjuvanted influenza vaccine // *Vaccine*. 2009. 27.4381–4387.
- Preis, I., Langer, R.S. A single-step immunization by sustained antigen release // *J Immunol Methods*. 1979. 28 (1–2). 193–197.
- Heller, J. Polymers for controlled parenteral delivery of peptides and proteins // *Adv Drug Deliv Res*. 1993. 10. 163–204.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L., et al // The dorsoventral regulatory gene cassette *Drugs/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults // *Cell*. 1996. 86. 973–983.
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature*. 1997. 388(6640). 394–397.
- Poltorak A., He X, Smirnova I., et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene // *Science* 1998. 282: 2085–2088.
- Tomai MA, Solem LE, Johnson AG, Ribic E. The adjuvant properties of a non-toxic monophosphoryl lipid A in hyporesponsive and aging mice // *J. Biol. Response Med.*, 1987. 6(2): 99–107.
- Martinson F., Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens // *Trends Immunol.* 2005. 26: 447–454.
- Palsson-McDermott EM, O'Neil LA Building an immune system from nine domains // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. 35(Pt6): 1437–1444.
- Didierlaurent AM, Morel S., Lockman L. et al. ASO4, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity // *J. Immunol.* 2009. 183: 6186–197.
- Nuhn L., Hoecke L.V., Deswarte K., et al. Potent anti-viral vaccine adjuvant based on pH-degradable nanogels with covalently linked small molecule imidazoquinoline TLR7/8 agonist // *Biomaterials* 2018. 178: 643–651.
- Sun H.X, Xie Y, Ye Y.P., *Advances in saponin-based adjuvants* // *Vaccine* 2009. 27(12):1787–1796.
- Gribble E.J., Sivakumar P.V., Ponce R.A., et al. Toxicity as a result of immunostimulation by biologics // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2007. 3(2): 209–234.
- Maubec E., Pinquier L., Viguier M., et al. Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. 52 (4): 623–629.
- Tomljenovic L., Shaw C.A. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations // *Lupus* (2012) 21, 223–230.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производные поли-1,4-этиленпиперазина, обладающие иммуномодулирующей, противовирусной, антибактериальной активностями. Дата подачи заявки: 06.08.1990. Дата публикации: 10.02.1997 Патент РФ № 2073031.
- Puchkova N.G., Nekrasov A.V., Razvodovski Ye.F. et al. The synthesis and properties of aliphatic poly-N-oxides. *Polymer Science U.S.S.R.*, 1980, Vol. 22, no. 6, pp. 1407–1412.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // *Иммунология*. 2002. Т. 23. № 6. С. 329–333.
- Пинегин Б.В., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Полиоксидоний в клинической практике // Под ред. Караулова А.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 136 с.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Норимов А.Ш. и др. Влияние синтетических полиэлектролитов на взаимодействие Т- и В-клеток после иммунизации мышей разного генотипа искусственными антигенами (ТG)–(A)–L // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1981. Т. 91. № 5. С. 590–592.
- Хаитов Р.М. Итоги и перспективы исследований по созданию искусственных вакцин // *Иммунология*. 1982. № 6. С. 35–40.
- Виноградов И.В., Кабанов В.А., Мустафаев М.И. и др. Комплексы белков с природными поликатионами: тимус-независимые антигены // *Доклады Академии Наук СССР*. 1982. Т. 263. № 1. С. 228–230.
- Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Некрасов А.В. и др. Критическая природа влияния степени полимеризации полиэлектролитов на их иммуностимулирующие свойства // *Доклады Академии Наук СССР*. 1984. Т. 274. № 4. С. 998–1001.
- Норимов А.Ш., Некрасов А.В., Сивук Н.Е. и др. Иммуноадъювантная активность модифицированного сополимера акриловой кислоты и N-винилпирролидона // *Иммунология*. 1983. № 4. С. 43–45.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Вакцина против вируса гриппа и способ ее получения. Патент № 2164148. № 2000120902/14. заявл. 09.08.2000. опубл. 20.03.2001. Бюл. № 8.
- Петров Р.М., Хаитов Р.В., Некрасов А.В. и др. Искусственные вакцины. В: Семенов Б.Ф. (ред.). *Вакцины третьего поколения*. М., ВИНТИ МЗ РФ, 1987. С. 56–61.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Федоров А.И. и др. Разработка технологии получения и доклиническое изучение антиген-полимерной бруцеллезной вакцины // *Отчетные материалы по программе «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего» 1997–2000* // *Аллергия, Астма и Клиническая иммунология*. 2001. № 1. С. 12–15.

46. Москаленко Е.П., Хаитов Р.М., Ильина С.И. и др. Разработка и оценка бесклеточной коклюшной вакцины на основе полиоксидония // *Аллергия, Астма и Клиническая иммунология*. 2001. № 1. С. 16–19.
47. Сидорович И.Г., Татаурщикова Н.С., Сеславина Л.С. и др. Создание новых форсифицированных вакцинирующих препаратов для специфической иммунотерапии (СИТ) больных респираторными аллергиями (включая пациентов с радиационными поражениями иммунной системы) // *Отчетные материалы по программе «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего» 1997–2000* // *Аллергия, Астма и Клиническая иммунология*. 2001. № 1. С. 52–54.
48. Калюкина А.С. Изучение возможности применения рекомбинантного белка HSP70 туберкулезной микобактерии в профилактике туберкулеза. Автореферат на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Москва, 2007.
49. Ельшина Г.А., Масалин Ю.М., Шерварли В.И. и др. Изучение гриппозной тривалентной полимер-субъединичной вакцины Гриппол в условиях контролируемого эпидемиологического опыта // *Военно-медицинский журнал*. 1996. СССXVII(8): 57–60.
50. Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Шерварли В.И. др. Профилактическая эффективность тривалентной полимер-субъединичной вакцины Гриппол // *Военно-медицинский журнал*. 1997. СССXVII(2). 47–49.
51. Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Бектимиров Т.А. и др. Оценка реактогенности, безвредности и профилактической эффективности гриппозной тривалентной полимер-субъединичной вакцины Гриппол при введении детям школьного возраста // *Журнал микробиологии* 2000. № 2. С. 50–54.
52. *Групп. Всемирная организация здравоохранения* // WHO Influenza (Seasonal). World Health Organization. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
53. Слепушкин А.Н., Бурцева Е.И., Шамшева О.В. и др. Реактогенность и иммуногенность вакцины Гриппол у детей младшего школьного возраста (6–11 лет) // *Аллергия, Астма и Клиническая иммунология. Новости науки и техники*. 1999. 5. 3–7.
54. Панфилова Л.В., Лусс Л.В., Иванова А.С. и др. Результаты вакцинации лиц пожилого и старческого возраста гриппозной тривалентной полимер-субъединичной жидкой вакциной Гриппол // *Аллергология*. 1999. № 4. С. 19–21.
55. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Беляева А.Л. и др. «Гриппол» – эффективный препарат для иммунизации лиц пожилого возраста против гриппа // *Иммунология*. 2000. № 2. С. 39–42.
56. Хаитов Р. М., Некрасов А. В., Горбунов М. А. и др. Вакцинация Грипполом детей // *Вакцинация*. 2001. Т. 5. № 17. С. 56–59.
57. Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Бектимиров Т.А. и др. Изучение безопасности и иммунопрофилактической эффективности гриппозной полимер-субъединичной тривалентной вакцины Гриппол у детей разных возрастов и взрослых, относящихся к группе риска. *Новости науки и техники: Аллергия, Астма и клиническая иммунология. В: Вакцины нового поколения // Конъюгированные полимер-субъединичные иммуногены и вакцины*. 2001. № 1. С. 5–7.
58. Панфилова Л.В., Лусс Л.В., Бурцева Е.И. и др. Особенности вакцинации вакциной Гриппол лиц с измененной иммунореактивностью // *Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии*. 2001. т. 2. С. 39–42.
59. Лусс Л.В., Панфилова Л.В. Особенности вакцинации вакциной Гриппол лиц с измененной иммунореактивностью // *Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии*. М. 2000. С. 39–42.
60. Булакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Клинико-иммунологические аспекты применения субъединичных гриппозных вакцин при иммунизации детей с аллергическими болезнями // *Иммунология*. 2006. Т. 27. № 5. С. 298–303.
61. Кучко И.В., Семенов М.В. Клинико-иммунологические аспекты применения инактивированных гриппозных вакцин у больных туберкулезом легких // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2007. № 1. С. 66–72.
62. Азова Е.А., Скочидова Т.В., Воробьева В.А. Опыт вакцинации детей с сахарным диабетом 1-го типа против пневмококковой инфекции и гриппа // *Педиатрическая фармакология*. 2009. Т. 6. № 1. С. 96–97.
63. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. – Москва. МВД. 2009. 252 с.
64. Матвеев А.В., Талаева М.В., Талаев В.Ю. и др. Оценка аутоиммунного гомеостаза у лиц, вакцинированных против бактериальных и вирусных респираторных инфекций // *Иммунология*. 2016. Т. 37. № 5. С. 256–261.
65. WHO Weekly epidemiological record, 2007, Vol. 82. Nos. 28/29, pp. 245–260.
66. Лусс Л.В., Костинов М.П. Проблемы терапии и профилактики гриппа: мифы об опасности поствакцинальных реакций, результаты анализа поствакцинальных осложнений после прививки против гриппа у детей Пермского края // *Иммунология*. 2009. № 1. С. 13–21.
67. Лусс Л.В., Костинов М.П. Результаты анализа реакций, отмеченных после вакцинации против гриппа у детей Пермского края // *Consilium Medicum*. 2007. – № 9 (10). С. 92–98.
68. <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/>.
69. Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А. и др. Результаты анализа иммуногенности новой вакцины «Гриппол плюс» // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2009, Т. 44, № 1, С. 40–45.
70. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Харит С.М. и др. Вакцина Гриппол® Нео: Результаты клинических исследований безопасности и реактогенности (фаза II) // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009. № 5(48). С. 54–60.
71. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Аверьянов О.Ю. и др. Результаты клинического исследования профиля безопасности и эффективности гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс для детей от 6 месяцев до 3 лет // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012. № 5. 75–78.
72. Харит С.М., Ерофеева М.К., Никаноров Н.Ю. и др. Безопасность вакцинации детей субъединичной адъювантной гриппозной вакциной, полученной с применением клеточной технологии: результаты двойного слепого рандомизированного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. 2010. Т. 9. № 4. С. 44–49.
73. Романенко В.В., Осипова И.В., Леонова Д.А. и др. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и эффективности полимер-субъединичной адъювантной гриппозной вакцины при сочетании применении иммуномодулятора у лиц 60 лет и старше // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2016. Т. 15. № 5. С. 63–71.
74. Ерофеева М.К., Никаноров И.Ю., Максакова В.Л. и др. Оценка эффективности применения гриппозной вакцины Гриппол® плюс у детей школьного возраста в период эпидемии гриппа 2008–2009 годов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010. № 4 (53). С. 80–86.
75. Ильина Т.Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при иммунизации школьников // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 5. С. 48–52.
76. Шмелева Н.П., Шиманович В.П., Сивец Н.В. и др. Оценка профилактической эффективности вакцины Гриппол® плюс при массовой вакцинации организованных взрослых и детских коллективов в Республике Беларусь // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 16. № 5. С. 33–42.
77. Романенко В.В., Семенова Л.В., Анкудинова А.В. и др. Эпидемиологическая эффективность программы «Вакцинопрофилактика гриппа» в Свердловской области в эпидемическом сезоне 2010–2011 // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2011. Т. 60. № 5. С. 59–63.
78. Салтыкова Т.С., Романенко В.В., Минаева О.В. Эпидемиологическая и экономическая эффективность иммунизации взрослого работоспособного населения коммерческой гриппозной вакциной Гриппол® плюс // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015. № 5. С. 65–71.
79. Костинов М.П., Черданцев А.П., Сависько А.А. и др. Истинные и ложные реакции у беременных на введение вакцины против гриппа // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011. Т. 10, № 6. С. 44–48.
80. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. и др. Вакцинация беременных против гриппа А(H1N1) // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2011, № 4, С. 46–50.
81. Костинов М.П., Черданцев А.П., Шматько А.Д. и др. Иммуногенность иммуноадъювантной вакцины против гриппа у беременных // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 2, С. 193–202. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-193-202.
82. Костинов М.П., Черданцев А.П., Семенова С.С. и др. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции // *Гинекология*. 2015. Т. 17. № 4. С. 43–46.
83. Костинов М.П., Черданцев А.П. Состояния здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных // *Педиатрия*, 2016. № 1. С. 67–71.
84. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В. и др. Исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения // *Профилактическая медицина*. 2014. № 6. С. 13–20.
85. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В. и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016. Т. 12. № 6. С. 703–710.
86. Чебыкина А.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа пациентов с бронхообструктивным синдромом // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010. Т. 55. № 6. С. 50–53.
87. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к гриппу у пациентов с хронической бронхо-легочной патологией // *Инфекционные болезни*. 2011. Т. 9. № 3. С. 1–6.
88. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Влияние активной иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой на течение заболевания и микробный спектр мокроты // *Российский аллергологический журнал*. 2006. № 5. С. 31–35.
89. Тарасова А.А., Колбасина Е.В., Лукушкина Е.Ф. и др. Иммуногенность и безопасность тривалентной иммуноадъювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 1-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. 2016. Т. 15. № 5. С. 489–496.

90. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2011, № 4, С. 80–84.
91. Коновалов И.В., Шамшева О.В., Ельшина Г.А. Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6—7 лет вакцинами Национального календаря профилактических прививок // Детские инфекции. 2013. Т. 11. № 1. С. 14–17.
92. Галицкая М.Г., Бокучава Е.Г. Оценка безопасности двух субъединичных противогриппозных вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом // Детские инфекции, 2013, Т. 12, № 4, С. 35–38.
93. Харит С.М., Рулева А.А., Голева О.В. и др. Результаты сочетанного введения вакцины против гриппа и вакцин Национального календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 1. С. 76–82.
94. Рулева А.А., Харит С.М., Фридман И.В. и др. Результаты исследования по сравнительной оценке реактогенности и иммуногенности гриппозных инактивированных вакцин // Медицинский совет. 2016. № 5. С. 47–51.
95. Амиреев С. Результаты сравнительного ретроспективного эпидемиологического и клинического исследования реактогенности и заболеваемости у взрослых лиц после применения двух гриппозных вакцин «Гиппол плюс» и «Инфлювак» в республике Казахстан // Вестник КазНМУ, 2017. № 4, 222–228.
96. Костинов М.П., Ахматова Н.К., Хромова Е.А. и др. Влияние адьювантной и неадьювантной вакцин против гриппа на эффекторы врожденного и адаптивно-гуморального иммунитета. Под ред. Шайлендра К. Саксена, 2018.
97. Лиознов Д.А., Харит С.М., Ерофеева М.К. и др. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 3. С. 57–62.
98. Михайлова Н.А., Биткова Е.Е., Хватов В.Б. и др. Опыт применения вакцины Липол для иммунизации доноров-добровольцев // Иммунология 2006. Т. 27. № 2. С. 80–83.
99. Ляпина А.М., Полянина Т.И., Ульянова О.В. и др. Применение полиоксидония для получения специфических антител к бактериальным антигенам // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5729>.
100. Пономарева Т.С., Дерябин П.Н., Каральник Б.В. и др. Влияние полиоксидония на иммуногенную и протективную активность живой чумной вакцины // Иммунология, 2014, № 5, С. 286–290.
101. Бойко В.П., Басова Н.Ю., Староселов М.А. и др. Влияние препарата «Полиоксидоний-ветрастор» на продукцию специфических антител при вакцинации собак против чумы плотоядных // Российский ветеринарный журнал. 2015. № 6 С. 52–54.
102. Кравцов А.Л., Курылина А.Ф., Ключева С.Н. и др. Модулирующий эффект Полиоксидония на реактивность клеток иммунной системы при формировании противочумного иммунитета // Иммунология. 2016. Т. 37. № 6. С. 320–325.

Reference

1. Gross CP, Sepkowitz KA. The myth of the medical breakthrough: Smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered *Int. J. Infectious Diseases* 1998; 3: 54–60.
2. Zepf F. Principles of vaccine design—lessons from nature *Vaccine* 2010; 28:14–24.
3. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis: A Review of the Epidemiology and Estimation of the Global Burden. *JID* 2014.210 (Suppl 1): S380–S389.
4. WHO: <http://vaccine-safety-training.org/subunit-vaccines.html>.
5. Halsey NA, et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine*. 2015. 33: F1–F67.
6. Roux É, Yersin MA. Contribution à l'étude de la diphtérie (2e mémoire). *Ann. Inst. Pasteur*. 1889. 3: 273–288.
7. Decker WK, Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2009. 20: 271–281.
8. Le Moignon E, Pinoy CR. Les vaccins en emulsion dans les corps gras ou «lipo-vaccins». *C. R. Soc. Biol.* 1916; 79: 201–203.
9. Ramon G. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques. *Ann. Inst. Pasteur*. 1924; 38: 1–10.
10. Glenny A, Pope C, Waddington H, et al. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. *J. Pathol. Bacteriol.* 1926; 29: 31–40.
11. Glenny AT, Pope CG, Waddington H, et al. *Immunological notes* 1926. XVII–XXIV. *J. Pathol.* 29: 31–40.
12. Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de serum antidiphtérique. *Bull Soc Centr Med Vet.* 1925; 101: 227–234.
13. Freund, J. Some Aspects of Active Immunization. *Ann Rev Microbiol.* 1947; 1: 291–308.
14. Freund, J & Hosmer, EP. Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli and paraffin oil. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1937; 37: 509–513.
15. Bovier PA. Epaxal: A virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection. *Expert Rev. Vaccines* 2008; 7: 1141–1150.
16. Bovie PA, Farinelli T, Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2005; 23: 2424–2429.
17. Saksawad R, Likitnukul S, Warachit B et al. Immunogenicity and safety of a pediatric dose virosomal hepatitis A vaccine in Thai HIV-infected children. *Vaccine*. 2011; 29: 4735–4738.
18. Vacher G, Gremion C, Moser C et al. Virosomal C. albicans vaccine for vaginal application: formulation development and toxicity/immunogenicity studies. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 2012; 22(5): 447–452.
19. Herzog Ch, Hartmann K, Kunzi V. et al. Eleven years of Inflflex[®] V—a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine*. 2009; 27: 4381–4387.
20. Preis, I, Langer, RS. A single-step immunization by sustained antigen release. *J Immunol Methods.* 1979; 28(1–2): 193–197.
21. Heller, J. Polymers for controlled parenteral delivery of peptides and proteins. *Adv Drug Deliv Res.* 1993; 10: 163–204.
22. Lemaître B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell.* 1996; 86: 973–983.
23. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388(6640): 394–397.
24. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085–2088.
25. Tomai MA, Solem LE, Johnson AG, Ribic E. The adjuvant properties of a non-toxic monophosphoryl lipid A in hyporesponsive and aging mice. *J. Biol. Response Med.*, 1987; 6(2): 99–107.
26. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.* 2005; 26: 447–454.
27. Palsson-McDermott EM, O'Neil LA Building an immune system from nine domains. *Biochem. Soc. Trans.* 2007; 35(Pt6): 1437–1444.
28. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L. et al. ASO4, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J. Immunol.* 2009; 183: 6186–6197.
29. Nuhn L, Hoecke LV, Deswarte K et al. Potent anti-viral vaccine adjuvant based on pH-degradable nanogels with covalently linked small molecule imidazoquinoline TLR7/8 agonist. *Biomaterials* 2018; 178: 643–651.
30. Sun HX, Xie Y, Ye YP. Advances in saponin-based adjuvants. *Vaccine* 2009; 27(12): 1787–1796.
31. Gribble EJ, Sivakumar PV, Ponce RA et al. Toxicity as a result of immunostimulation by biologics. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2007; 3(2): 209–234.
32. Maubec E, Pinquier L, Viguier M et al. Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52 (4): 623–629.
33. Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus* (2012) 21, 223–230.
34. Nekrasov AV, Puchkova NG, Ataulkhanov RI, Ivanova AS, Khaïtov RM, Petrov RV. Derivatives of poly (1,4-Etilenpiperazin, have immunostimulating, antiviral and antimicrobial activity. Patent № 2073031 (Russian Federation). Priority: August 1990. (In Russ.)
35. Puchkova NG, Nekrasov AV, Razvodovskii YeF et al. The synthesis and properties of aliphatic poly-N-oxides. *Polymer Science U.S.S.R.*, 1980; 22 (6): 1407–1412.
36. Nekrasov AV, Puchkova NG. Polyoxidonium: the basics of synthesis and properties. *Immunologiya = Immunology.* 2002; (23): 329–333. (In Russ.)
37. Pinegin BV, Ilyina NI, Latysheva TV et al. Polyoxidonium in clinical practice. Ed. Karaulov A.V. Moscow: GEOTAR-Media. 2008: 136. (In Russ.)
38. Petrov RV, Khaïtov RM, Norimov AS et al. Influence of synthetic polyelectrolytes on interaction of T- and B-cells after immunization of mice of different genotype with artificial antigens (T_G – A-L). *Byulleten' éksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1981; 91 (5): 590–592. (In Russ.)
39. Khaïtov RM. Results and prospects of research on the creation of artificial vaccines. *Immunologiya = Immunology.* 1982; 6: 35–40. (In Russ.)
40. Vinogradov IV, Kabanov VA, Mustafaev M I et al. Complexes of proteins with non-natural polycations: template value antigens. *Doklady Akademii Nauk SSSR = Reports. USSR Academy of Sciences.* 1982; 263 (1): 228–230. (In Russ.)
41. Kabanov VA, Mustafaev M I, Nekrasov AV et al. Critical nature of the influence degree of polymerization polyelectrolytes on their immune-stimulating properties. *Doklady Akademii Nauk SSSR = Reports of the Academy of Sciences of the USSR.* 1984; 274 (4): 998–1001. (In Russ.)
42. Norimov AS, Nekrasov AV, Sivak NE et al. Immunoadjuvant activity of the modified copolymer of acrylic acid and N-vinylpyrrolidone. *Immunology.* 1983; 4: 43–45. (In Russ.)
43. Petrov RV, Khaïtov RM, Nekrasov AV et al. The vaccine against influenza and method for its preparation. Patent No. 2164148. No. 2000120902/14; *Appl.* 09.08.2000; publ. 20.03.2001, bull. No. 8. (In Russ.)
44. Petrov RM, Khaïtov RV, Nekrasov AV et al. Artificial vaccine. In: Semenov B. F. (ed.). *Third-generation vaccines. M., VINITI, Ministry of health of the Russian Federation,* 1987: 56–61. (In Russ.)
45. Petrov RV, Khaïtov RM, Nekrasov AV et al. The Development of technology for production and pre-clinical study of antigen-polymer Brucella vaccine. Reporting materials for the program «Vaccines of new generation and medical diagnostic systems of the future» 1997–2000. *Allergy, Asthma and Clinical immunology.* 2001; 1: 12–15. (In Russ.)
46. Moskalenko EP, Khaïtov RM, Ilyina SI et al. Development and evaluation of cell-free pertussis vaccine based on polyoxidonium. *Allergy, Asthma and Clinical immunology.* 2001; 1: 16–19. (In Russ.)

47. Sidorovich IG, Tataurov N, Seslavin HP et al. Create new foreveryoung vaccinia preparations for specific immunotherapy (SIT) in patients with respiratory allergies (including patients with radiation lesions of the immune system). Reporting materials for the program «Vaccines of new generation and medical diagnostic systems of the future» 1997–2000. *Allergy, Asthma and Clinical immunology*. 2001; 1: 52–54. (In Russ.)
48. Calyina AS. Investigate the possibility of applying recombinant HSP70 protein of tuberculous mycobacteria in tuberculosis prevention. Abstract for the degree of candidate of biological Sciences. Moscow, 2007. (In Russ.)
49. Elshina GA, Maslin YuM, Serverly VI et al. The study of influenza trivalent polymer–subunit vaccine Grippol in a controlled epidemiological experience. *Military medical journal*. 1996. CCCXVII (8): 57–60. (In Russ.)
50. Elshina GA, Gorbunov MA et al. Servery V. I. Prophylactic efficacy trivalent polymer–subunit vaccine Grippol. *Military medical journal*. 1997. CCCXVII (2): 47–49. (In Russ.)
51. Elshina GA, Gorbunov MA, Bektimirov TA et al. Evaluation of reactogenicity, harmlessness and preventive effectiveness of influenza trivalent polymer–subunit influenza vaccine when administered to school–age children. *Journal of Microbiology*. 2000; 2: 50–54. (In Russ.)
52. WHO Influenza (Seasonal). World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
53. Slepshkin AN, Burtseva EI, Shamsheva OV et al. Reactogenicity and immunogenicity of influenza vaccine in children of primary school age (6–11 years). *Allergy, Asthma and Clinical immunology. News of science and technology*. 1999; 5: 3–7. (In Russ.)
54. Panfilova LV, Luss LV, Ivanova AS et al. Results of vaccination of elderly and senile persons with influenza trivalent polymer–subunit liquid influenza vaccine. *Allergology*. 1999; 4: 19–21. (In Russ.)
55. Burtseva EI, Slepshkin AN, Belyaeva AL et al. Grippol — is an effective drug for immunization of elderly people against influenza. *Immunology*. 2000; 2: 39–42. (In Russ.)
56. Khaitov RM, Nekrasov AV, Gorbunov MA et al. Vaccination of children with influenza. *Vaccination*. 2001; 5 (17): 56–59. (In Russ.)
57. Khaitov RM, Nekrasov AV, Bektimirov TA et al. Study of safety and immunoprophylactic efficacy of influenza polymer–subunit trivalent influenza vaccine in children of different ages and adults at risk. *Science and technology news: Allergy, Asthma and clinical immunology. Q: new generation Vaccines // Conjugated polymer–subunit immunogens and vaccines*. 2001; 1: 5–7. (In Russ.)
58. Panfilova LV, Luss LV, Burtseva EI et al. Features of vaccination with influenza vaccine in persons with altered immunoreactivity. *Modern problems of Allergology, immunology and immunopharmacology*. 2001; 2: 39–42. (In Russ.)
59. Luss LV, Panfilova LV. Features of influenza vaccine vaccination in persons with altered immunoreactivity. *Modern problems of Allergology, immunology and immunopharmacology*. M. 2000: 39–42. (In Russ.)
60. Bulgakova VA, Balabolkin II, Sentsova TB. Clinical and immunological efficacy of subunit influenza vaccines in immunization of children with allergic diseases. *Immunologiya – Immunology*. 2006; 27 (5): 298–303. (In Russ.)
61. Kuchko IV, Semenov VM. Clinical and immunological aspects of application of inactivated influenza vaccines on patients with pulmonary tuberculosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya – Immunopathology, allergology, infectology*. 2007; 1: 66–72. (In Russ.)
62. Azova EA, Skochilova TV, Vorobyova VA. Vaccination of children with type 1 diabetes against pneumococcal infection and flu. *Pediatricheskaya farmakologiya – Peiatric pharmacology*. 2009; 6 (1): 96–97. (In Russ.)
63. Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of pneumococcal infection and influenza in patients with autoimmune diseases. Moscow: MDV. 2009: 252. (In Russ.)
64. Matveichev AV, Talayeva MV, Talaev VYu et al. Autoimmune homeostasis evaluation in humans vaccinated against bacterial and viral respiratory infections. *Immunologiya – Immunology*. 2010; 37 (5): 256–261 (In Russ.) DOI: 10.18821/0206–4952–2016–37–5–256–261.
65. WHO Weekly epidemiological record, 2007; 82 (28/29): 245–260.
66. Luss LV, Kostinov MP. Problems of therapy and prevention of influenza: myths of the threats of post–vaccination reactions, results of analysis of post–vaccination complications after vaccination against influenza in children, residents of the Perm region. *Immunologiya – Immunology*. 2009; 1: 13–21. (In Russ.)
67. Luss LV, Kostinov MP. Results of the analysis of reactions observed after vaccination against influenza in children of Perm region *Consilium Medicum*. 2007; 9 (10): 92–98. <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/>
68. <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/>
69. Voitsekhovskaya EM, Vakin VS, Vasileva AA et al. The results of the immunogenicity analysis of the new vaccine «Grippol plus». *Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009; 44 (1): 40–45. (In Russ.)
70. Nekrasov AV, Puchkova NG, Kharit SM et al. Vaccine Grippol Neo: Results of Clinical Studies the Safety and Reactogenicity (Phase II). *Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009; 5 (48): 54–60. (In Russ.)
71. Romanenko VV, Ankudinova AV, Aveyanov OYu et al. Results of a clinical study of the safety and efficacy profile of influenza trivalent inactivated polymer–subunit vaccine for children from 6 months to 3 years of age. *Èpidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktualnye voprosy – Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2012; 5: 75–78. (In Russ.)
72. Kharit SM, Yerofeyeva MK, Nikanorov NYu et al. Safety of cell–derived subunit adjuvanted influenza vaccine for children vaccination: double–blind randomized clinical trial. *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current Pediatrics*. 2010; 9 (4): 44–49. (In Russ.)
73. Romanenko VV, Osipova IV, Lioznov DA et al. Clinical Study of Safety and Efficacy of a Polymer–Subunit Adjuvant Influenza Vaccine Applied in Combination with an Immune Modulator in People Aged 60 and Over. *Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2016, Vol. 15, No.5, pp. 63–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073–3046–2016–15–5–63–71>
74. Erofeeva MK, Nikonorov IYu, Maksakova VL et al. Evaluation of the effectiveness of the influenza vaccine Grippol® Plus in school–age children during the influenza epidemic in 2008 – 2009. *Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika–Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 4 (53): 80–86. (In Russ.)
75. Ilyina TN. Assessment of the epidemiological efficacy of the influenza inactivated polymer–subunit vaccine in immunizing school children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii – Current Pediatrics*. 2009; 8 (5): 48–52. (In Russ.)
76. Shmeleva NP, Shimanovich VP, Sivets NV et al. Estimation of Prophylactic Efficacy of the Grippol® Vaccine for Large–Scale Immunization in Adult and Children's Organized Collectives in the Republic of Belarus. *Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16 (5): 33–42 (In Russ.) doi.org/10.31631/2073–3046–2017–16–5–33–42.
77. Romanenko VV, Semyonova LV, Ankudinova AV et al. Epidemiological, Medical and Social Efficiency of the Vaccine Prevention of Influenza in the Sverdlovsk Region in the 2010–2011 Epidemic Season. *Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011; 60 (5): 59–63. (In Russ.)
78. Saltykova TS, Romanenko VV, Minayeva OV. Epidemiological and economic efficiencies of immunization with the commercial influenza vaccine Grippol® plus in the able–bodied adult population. *Aktualnye voprosy – Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2015; 5: 65–71. (In Russ.)
79. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Savisko AA, Tarbaeva DA, Soloviev IL. True and false responses in pregnant women to the vaccine against influenza. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2011; 10 (6): 44–48. (In Russ.)
80. Cherdantsev AP, Kostinov MP, Kuselman AI, Voznesenskaya NV. Vaccination of pregnant women against influenza A(H1N1). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011; 4: 46–50. (In Russ.)
81. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Shmitko AD et al. Immunogenicity of adjuvant influenza vaccine for pregnant women. *Infektsiya i immunitet – Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017; 7 (2): 193–202. (In Russ.) doi: 10.15789/2220–7619–2017–2–193–202.
82. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Semenova, et al. Obstetric and perinatal outcomes among pregnant women after influenza vaccination and after transferred respiratory infection. *Gynecology (Russia)*. 2015; 17 (4): 43–46. (In Russ.)
83. Kostinov MP, Cherdantsev AP. Health state of children born from pregnant women vaccinated against influenza. *Pediatria named after G.N. Speransky (Pediatriya – Zhurnal im. Speranskogo)*. 2016; 1: 67–71. (In Russ.)
84. Boytsov SA, Lukyanov MM, Platonova EV et al. Investigation of the efficiency and safety of influenza vaccination in patients with circulatory system diseases. *Profilakticheskaya meditsina – The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2014; 6: 13–20. (In Russ.)
85. Boytsov SA, Loukianov MM, Platonova EV et al. Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Followup Monitoring Data. *Racionalnaa farmakoterapiya i kardiologii – Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12 (6): 703–710. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819–6446–2016–12–6–703–710.
86. Chebykina AV, Kostinov MP, Magarshak OO. Estimation of safety and efficiency of vaccination from a flu at patients with chronic obstructive lung syndrome. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 55 (6): 50–53. (In Russ.)
87. Kostinov MP, Chuchalin AG, Chebykina AV. Specificities of the formation of post–vaccination immunity to influenza in patients with chronic bronchopulmonary Pathologies. *Infeksionnye Bolezni – Infectious diseases*. 2011; 9 (3): 1–6. (In Russ.)
88. Andreeva NP, Petrova TI, Kostinov MP. Effects of active immunization against influenza and pneumococcal infection in children with bronchial asthma on the course of disease and microbial spectrum of sputum. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal – Russian Allergological Journal*. 2006; 5: 31–35. (In Russ.)
89. Tarasova AA, Kolbasina EV, Lukushkina EF et al. Immunogenicity and safety of a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine in children with type 1 diabetes: results of a prospective comparative study. *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current Pediatrics (Russia)*. 2016; 15 (5): 489–496. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i5.1623>.
90. Protasov AD, Zhestkov AV, Lavrenteva NE et al. Effect of complex vaccination against pneumococcal, Hemophilus type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011; 4: 80–84. (In Russ.)
91. Konovalov IV, Shamsheva OV, Elshina GA. Safety and immunologic efficacy of combined immunization in children aged 6–7 years with vaccines from the National calendar of prophylactics vaccines. *Detskii infekcii – Children Infections*. 2013; 1: 14–17. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072–8107–2013–12–1–14–17
92. Galitskaya MG, Bokuchava EG. Safety assessment of two subunit influenza vaccines in children with a burdened allergoanamnez. *Detskii infekcii – Children Infections*. 2013; 4: 35–38. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072–8107–2013–12–4–35–38
93. Kharit SM, Ruleva AA, Goleva OV et al. Results of the Immunization According to the National Calendar Associated with Vaccination against Influenza in Children with Somatic Disorders and Immunodeficiency. *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current Pediatrics*. 2014; 13 (1): 76–82. (In Russ.)

94. Ruleva AA, Kharit SM, Fridman IV, Lioznov DA, Apryatina VA. The results of a study on the comparative assessment of the reactogenicity and immunogenicity of inactivated influenza vaccines. *Medicinskij sovet – Medical Council*. 2016; 1: 47–51. (In Russ.) doi.org/10.21518/2079–701X–2016–05–47–51.
95. Amireyev S. The results of a comparative retrospective epidemiological and clinical study of reactogenicity and morbidity in adults after the use of two influenza vaccines «Gippol Plus» and «Influvac» in the Republic of Kazakhstan. *Bulletin of the Kazakh National Medical University – Bulletin of KazNMU*. 2017; 4: 222–228 (In Russ.)
96. Kostinov MP, Akhmatova NK, Khromova EA et al. The impact of adjuvanted and non adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. Ed. by Sh.K.Saxena, 2018. (In Russ.) http: dx.doi.org/10.5772/intechopen.77006
97. Lioznov DA, Kharit SM, Erofeeva MK et al. Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of the Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine. *Èpidemiologià i vakcinoprofilaktika – Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (3): 57–62 (In Russ.) DOI: 10.31631/2073–3046–2018–17–3–57–62.
98. Mikhailova NA, Bitkova EE, Khvatov VB et al. Experience in the use of the vaccines «Piopol» for immunization donors volunteers. *Immunologiya – Immunology*. 2006; 27 (2): 80–83. (in Russ.)
99. Lyapina AM, Polyamina TI, Ulyanova OV et al. The use of polyoxidonium to produce specific antibodies to bacterial antigens. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education*, 2012; 2. (In Russ.) Available at: http: www.science–education.ru/ru/article/view?id=5729
100. Ponomareva TS, Deryabin PN, Karal'nik BV et al. The impact of polyoxidonium on immunogenic and protective activity alive plague vaccine. *Immunologiya – Immunology*, 2014, No. 5, pp. 286–290. (In Russ.)
101. Boiko VP, Basova NYu, Staroselov MA et al. Influence of Preparation «Polioxidony®–vet solution» on the Specific Antibodies Production while the Vaccination of Dogs against Plague of the Carnivorous. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal – Russian Veterinary Journal*, 2015; 6: 52–54. (In Russ.)
102. Kravtsov AL, Kurylina AF, Klyueva SN, TN et al. The modulating effect of Polyoxidonium on the reactivity of cells of the immune system during the formation of antiplague immunity. *Immunologiya – Immunology*, 2016; 37 (6): 320–325. (in Russ.)

Об авторах

- **Александр Викторович Караулов** – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Сеченовского Университета. +7 967 119-88-33, drkaraulov@mail.ru. ORCID 0000-0002-1930-5424.
- **Анатолий Сергеевич Быков** – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Сеченовского Университета, 103009, Москва, ул. Моховая, 11–10. +7 916 494-35-43, bykov@imail.ru. ORCID 0000-0002-8099-6201.
- **Наталья Владимировна Волкова** – к.б.н., руководитель научно-исследовательского отдела НПО Петровакс Фарм. 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 12, этаж 38. +7(495) 926-21-07 доб. 706, VolkovaNV@petrovax.ru.

Поступила: 5.07.2019. Принята к печати: 5.08.2019

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander V. Karaulov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Clinical Immunology and Allergy of Sechenov University + 7 967 119-88-33, drkaraulov@mail.ru. ORCID 0000-0002-1930-5424.
- **Anatoly S. Bykov** – Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Sechenov University, Mokhovaya str., 11–10, 103009, Moscow Russian Federation. +7 916 494-35-43, bykov@imail.ru. ORCID 0000-0002-8099-6201.
- **Natalya.V. Volkova** – Cand. Sci. (Biol.), head of the research department of NPO Petrovaks Pharm. 123112, Moscow, Presnenskaya nab., 12, floor 38: +7 (495) 926-21-07 ext. 706, VolkovaNV@petrovax.ru.

Received: 5.07.2019. Accepted: 5.08.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Гриппол® плюс

Вакцина для профилактики гриппа у детей в возрасте от 6-ти месяцев и старше



реклама

ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

Гриппол® плюс – современная противогриппозная тривалентная инактивированная субъединичная адъювантная вакцина

- Содержит высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа
- Иммуноадъювант Полиоксидоний® позволяет снизить в три раза количество антигенов в составе вакцины
- Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- Не содержит консервантов и антибиотиков
- Выпускается в индивидуальной шприц-дозе с травматичной иглой
- Производится по мировым стандартам GMP



RU/MP/005284 от 28.12.2018г.



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТКИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИМ. М.П. ЧУМАКОВА РАН»

ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН – научно-производственный центр полного цикла, специализирующийся на разработке иммунобиологических препаратов: от создания штамма до технологии производства и контроля качества готового препарата.

Центр является разработчиком уникального инновационного препарата, не имеющего аналогов на мировом рынке, – инактивированной полиомиелитной вакцины на штаммах Себина и единственным преквалифицированным поставщиком Всемирной организации здравоохранения в России.

Главными приоритетами Центра им. М.П. Чумакова являются концентрация фундаментальных исследований в едином учреждении, наращивание усилий по разработке новых иммунобиологических препаратов, расширение технологической базы для проведения доклинических исследований в соответствии с международными стандартами, создание учебно-методологической базы.

Многие годы Центр является уникальным учреждением для обеспечения развития науки и биотехнологий Российской Федерации на мировом уровне.



495 841-9002 | 495 546-7833

Россия, 108819, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1

www.chumakovs.ru

Реклама: ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

*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 CRM и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ - инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующаяся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой 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; табакокурльщикам.

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 вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемopoэтических 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 2-25°С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температурах выше 2-8°С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрланд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастрл Бизнес-парк, Клонданкин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВАНО:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@pelfovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 698-4538; (499) 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-0156 Июнь 2018
На правах рекламы

