

2019

СЕНТЯБРЬ–ОКТАБРЬ  
SEPTEMBER–OCTOBER

Том 18, № 5

Vol. 18, No 5

# Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

ЖУРНАЛ 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

**Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней»**

**Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России**

4

**Эпидемиология инвалидности взрослого населения в Российской Федерации**

14

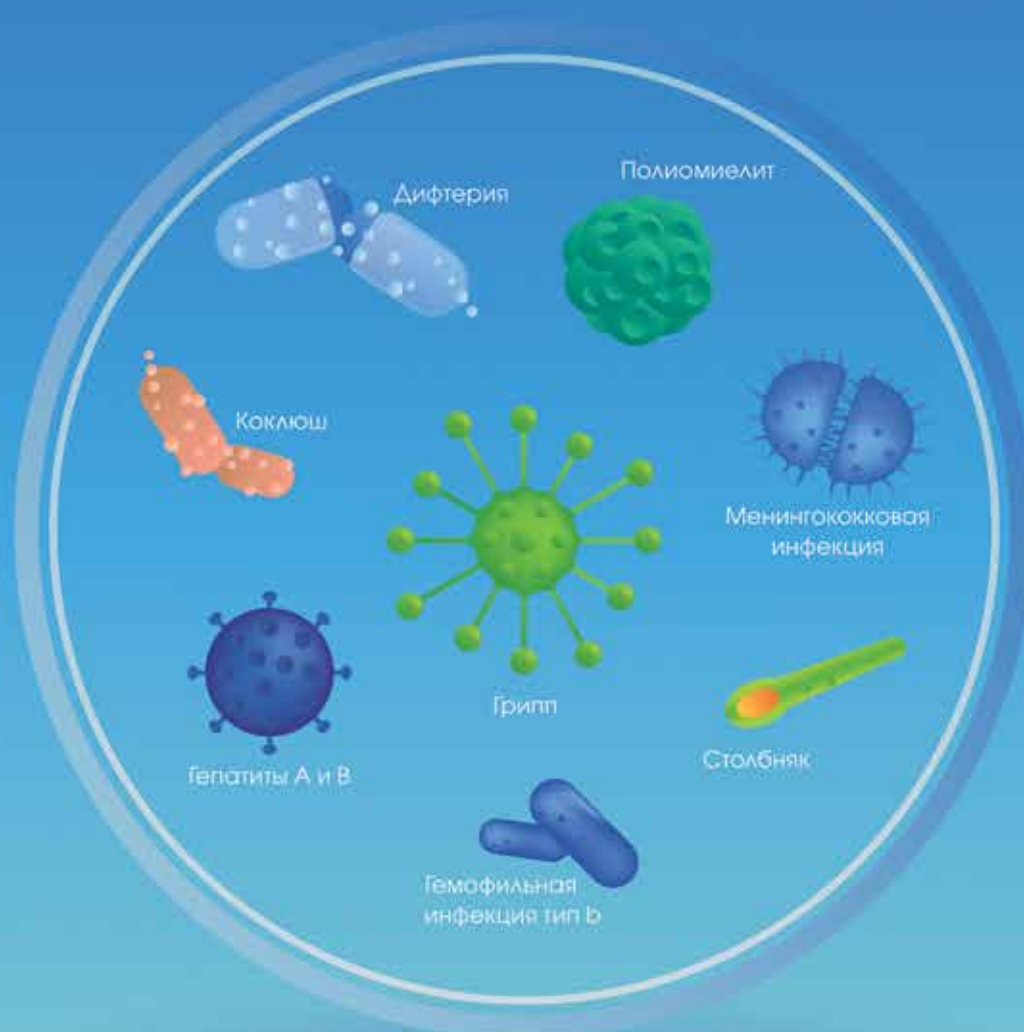
**Эпидемиология неинфекционных заболеваний, обусловленных радиационным воздействием: итоги и перспективы**

24

12+

[www.epidemvac.ru](http://www.epidemvac.ru)

# Защита от опасных инфекций для детей и взрослых



## МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00,  
факс: (495) 721-14-11. [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)  
SPRU.SAPAS.19.10.0214 от 15.10.2019 НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ  
МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

SANOFI PASTEUR 

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

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

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

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:** **Балахонов С. В.**, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Борисова В. Н.**, к. х. н. (Москва, Россия); **Васин А. В.**, д. б. н., (Санкт-Петербург, Россия); **Горелов А. В.**, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Жанг Ф.**, д. м. н. (Харбин, Китай); **Зверев В. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Злобин В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Иванова О. Е.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Ишмухаметов А. А.**, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Коломиец Н. Д.**, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); **Коренберг Э. И.**, д. б. н., профессор (Москва, Россия); **Королева И. С.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Кramer А.**, д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); **Львов Д. К.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер **Линден М.**, к. м. н. (Аахен, Германия); **Малов И. В.**, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Медуницын Н. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Михеева И. В.**, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Наттелл П. А.**, профессор (Оксфорд, Великобритания); **Онищенко Г. Г.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Петрунов Б.**, академик БАН и иностранный член РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); **Попова А. Ю.**, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Рудаков Н. В.**, д. м. н., профессор (Омск, Россия); **Стасенко В. Л.**, д. м. н., профессор (Омск, Россия); **Титов Л. П.**, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); **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:** **Vasiliy G. Akimkin**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia); **Tatiana V. Yakovleva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Minister of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

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

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: [www.epidemiavac.ru](http://www.epidemiavac.ru). Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://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](http://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

Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России  
Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм ..... 4

## Оригинальные статьи

Эпидемиология инвалидности взрослого населения в Российской Федерации  
С. Н. Пузин, М. А. Шургая, Н. В. Дмитриева, Г. Э. Погосян, И. В. Лялина, А. М. Маммараева, Т. А. Иванова, Л. С. Идрисова ..... 14

Эпидемиология неинфекционных заболеваний, обусловленных радиационным воздействием: итоги и перспективы  
В. К. Иванов ..... 24

Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Сахалинской области на современном этапе  
Е. Ю. Сапега, Л. В. Бутакова, О. Е. Троценко, О. А. Фунтусова, Г. П. Ковтонюк ..... 33

Внутриутробные инфекции новорожденных как маркер эпидемического неблагополучия в учреждениях родовспоможения  
С. С. Смирнова, А. А. Голубкова, А. В. Алимов, В. Г. Акимкин ..... 42

ВИЧ в пенитенциарной системе региона с высоким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией (на примере Тюменской области)  
С. Е. Кондратова, А. Н. Марченко, Э. А. Кашуба, А. А. Бельтикова, О. А. Нестерова ..... 50

Комплексная оценка эпидемической ситуации в Гвинейской Республике  
М. И. Буаро, Е. Г. Симонова, В. И. Покровский ..... 56

## Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла  
Д. М. Даниленко, А. А. Соминина, А. Б. Комиссаров, М. М. Писарева, Д. А. Гужов, Е. А. Дондурей, Е. В. Образцова, Е. Г. Рожкова, В. Ф., Суховецкая, В. С. Тимонина, К. А. Столяров, Д. В. Петров, Е. А. Смородинцева, М. И. Бакаев, Т. П. Леванюк, О. И. Афанасьева, Д. А. Лиознов, А. А. Яковлев, А. В. Васин ..... 63

Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения  
Е. П. Харченко ..... 70

Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения  
И. Г. Суетина, Я. Ю. Иллек, Н. В. Хлебникова, А. Я. Миндлина, Н. П. Галина, А. В. Степенко ..... 85

РЕЗОЛЮЦИЯ  
Конференция экспертов по вакцинопрофилактике «Региональные календари иммунизации населения – инструмент управления инфекционной заболеваемостью на территории» ..... 92

Обеспечение холодной цепи в медицинских организациях  
Т. Н. Фроликова ..... 96

## Обзор

Вакцины для профилактики хантавирусных лихорадок  
А. А. Синюгина, А. А. Ишмухаметов, Т. К. Дзагурова, М. В. Баловнева, М. С. Егорова, С. С. Курашова, Н. А. Коротина, О. А. Леонович, А. С. Балкина, Е. А. Ткаченко ..... 98

Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки»  
А. Б. Белов, П. В. Куликов ..... 109

## Информационные материалы

Заявление ВОЗ в связи с позицией социальных сетей – Facebook и Instagram относительно распространения ложной – информации о вакцинах ..... 23

На пути к элиминации краснухи и ликвидации синдрома врожденной краснухи в мире ..... 32

Всемирный день безопасности пациентов, 17 сентября 2019 г. .... 95

Errata ..... 84

## 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](mailto:epidemvac@yandex.ru). Сайты: [www.epidemvac.ru](http://www.epidemvac.ru), [www.epidemvac.ru/en](http://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

- The Modern Concept of Development of Vaccine Prevention in Russia  
N. I. Briko, I. V. Fel'dbyum ..... 4

## Original Articles

- Epidemiology of Disability of Adult Population in the Russian Federation  
S. N. Puzin, M. A. Shurgaya, N. V. Dmitrieva, G. E. Pogosyan, I. V. Lyalina, A. M. Mammaraeva, T. A. Ivanova, L. S. Idrisova ..... 14

- Epidemiology of Non-Communicable Diseases Associated with Exposure to Radiation: Research Results and Future Directions  
V. K. Ivanov ..... 24

- Aspects of Enterovirus Infection Molecular Epidemiology in Sakhalin Region (during years 2016–2018)  
E. Yu. Sapega, L. V. Butakova, O. E. Trotsenko, O. A. Funtusova, G. P. Kovtoniuk ..... 33

- Prenatal Infection of the Newborns as an Epidemic Marker in Maternity Hospitals  
S. S. Smirnova, A. A. Golubkova, A. V. Alimov, V. G. Akimkin ..... 42

- HIV in the Penitentiary System of the Region with High Level of Prevalence of HIV-infection over a Period of Years (on the Example of Tyumen Region)  
S. Ye. Kondratova, A. N. Marchenko, E. A. Kashuba, A. A. Bel'tikova, O. A. Nesterova ..... 50

- Comprehensive Assessment of the Epidemic Situation in the Republic of Guinea  
M. I. Buaro, E. G. Simonova, V. I. Pokrovsky ..... 56

## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Influenza Vaccine Effectiveness Assessed at Different Stages of the Epidemic Cycle in Reducing the Frequency of Hospitalization with Influenza  
D. M. Danilenko, A. A. Sominina, A. B. Komissarov, M. M. Pisareva, D. A. Guzhov, E. A. Dondurey, E. V. Obratsova, E. G. Rozhkova, V. F. Sukhovetskaya, V. S. Timonina, K. A. Stolyarov, D. V. Petrov, E. A. Smorodintseva, M. I. Bakaev, T. P. Levanyuk, O. I. Afanasyeva, D. A. Lioznov, A. V. Vasin ..... 63

- The Search for a Universal Influenza Vaccine: Possibilities and Limitations  
E. P. Kharchenko ..... 70

- The Problem of Timeliness of Young Children Vaccination and Ways to Solve It  
I. G. Suetina, Y. Y. Illek, N. V. Khlebnikova, A. Ya. Mindlina, N. P. Galina, A. V. Stepenko ..... 85

- Conference of Experts on Vaccine Prevention «Regional Calendars of Immunization of the Population – a Tool for Managing Infectious Diseases in the Territory» ..... 92

- Providing a Cold Chain in Medical Organizations  
T.N. Frolikova ..... 96

## Review

- Vaccines for Prevention of Hantaviral Fevers  
A. A. Sinyugina, A. A. Ishmukhametov, T. K. Dzagurova, M. V. Balovneva, M. S. Egorova, S. S. Kurashova, N. A. Korotina, O. A. Leonovich, A. S. Balkina, E. A. Tkachenko ..... 98

- Solved and Problematic Issues of Influenza Epidemiology one Hundred Years after Spanish Flu Pandemic  
A. B. Belov, P. V. Kulikov ..... 109

## Information

- Vaccine Misinformation: Statement by WHO Director-General on Facebook and Instagram ..... 23

- Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination – Worldwide ..... 32

- World Patient Safety Day ..... 95

## 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](mailto:epidemvac@yandex.ru). Websites: [www.epidemvac.ru](http://www.epidemvac.ru), [www.epidemvac.ru/en](http://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.

## Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России

Н. И. Брико\*<sup>1,2</sup>, И. В. Фельдблюм<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

### Резюме

Статья посвящена изложению концептуальных основ стратегии развития вакцинопрофилактики в Российской Федерации. Выделены три периода развития вакцинопрофилактики. Положения концепции сформулированы на основе многолетних исследований авторов по проблемам вакцинопрофилактики и анализа данных отечественной и зарубежной научной литературы. Основные положения концепции направлены на: укрепление государственной политики в сфере вакцинопрофилактики как инструмента обеспечения биологической безопасности страны; реконструкцию и расширение отечественного производства вакцин; совершенствование Национального календаря профилактических прививок; продвижение в РФ стратегии ВОЗ «Иммунизация на протяжении жизни»; разработку Национального календаря профилактических прививок для взрослых; дальнейшее развитие региональных основ вакцинопрофилактики; развитие системы мониторинга поствакцинальных осложнений; переход от оценки массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости к управлению рисками вакцинопрофилактики; внедрение эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой как методологии упреждающего воздействия на заболеваемость; обеспечение приверженности населения, медицинских работников, органов законодательной и исполнительной власти, средств массовой информации к вакцинопрофилактике. Реализация положений современной концепции развития вакцинопрофилактики в РФ будет способствовать решению демографических задач, приведет к снижению заболеваемости и смертности населения, обеспечит активное долголетие и значительный экономический эффект.

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, концепция развития, Российская Федерация

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13>.

### The Modern Concept of Development of Vaccine Prevention in Russia

N. I. Briko\*\*<sup>1,2</sup>, I. V. Fel'dblyum<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Russian Federation

### Abstract

This paper reviews concept issues of vaccination in Russian Federation. There are three periods of vaccination history. The provisions of the concept were formulated on the basis of the results of multi-year researches and analysis of data from domestic and foreign studies. Main provisions aim at: reconstruction of domestic vaccine production; improvement of the national immunization schedule and public policy for country biosafety; promotion of the WHO strategy for full immunization throughout life in Russia; development of the national immunization schedule for adults and monitoring system for adverse events following immunization; implementation of vaccination risk management and epidemiological surveillance for disease prevention, improvement of vaccination compliance among people, health care workers, mass media, legislative and executive authorities. Implementation of the provisions of the modern vaccination concept in Russia would contribute to solving demographic problems, to reduce morbidity and mortality, to promote active aging, and would have a significant economic effect.

**Key words:** vaccine prophylaxis, development concept, Russian Federation

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Briko NI, Fel'dblyum IV. The Modern Concept of Development of Vaccine Prevention in Russia. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (5): 4–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13>.

\* Для переписки: Брико Николай Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор Института общественного здоровья, заведующей кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 2. +7(499)248-04-13, nbriko@mail.ru. ©Брико Н. И. и др.

\*\* Briko Nikolaj I., academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Science, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, of Sechenov University, B. Pirogovskaya, 2, bild. 2, Moscow, Russia 119435. +7(499)248-04-13, nbriko@mail.ru. ©Briko N. I. et al.

Прошло более 220 лет с тех пор, как Э. Дженнер положил начало современной эре специфической профилактики инфекционных болезней. В 1806 г., в день десятилетия со дня проведения первой иммунизации против натуральной оспы, президент США Т. Джефферсон написал в своей телеграмме Э. Дженнеру: «Благодаря Вашему открытию в будущем народы только по преданиям старины глубокой будут знать о существовании в прошлом омерзительной болезни – оспы». Это открытие рассматривается в числе величайших триумфов современной медицины. Однако стоит заметить, что при всех великих заслугах, Э. Дженнер не имел никакого представления о природе самого возбудителя болезни, его вели лишь гениальная интуиция и талант наблюдательного исследователя. Потребуется еще много десятилетий для того, чтобы этот метод смог пробиться в широкую практику через косность и сопротивления, критику и насмешки. Благодаря исследованиям Л. Пастера, И. И. Мечникова, Н. Ф. Гамалея, Р. Коха, П. Эрлиха и других ученых, специфическая профилактика инфекционных болезней сегодня считается стратегией с выраженным экономическим и социальным эффектом, направленной на инвестиции в охрану здоровья, благополучия индивидуума, семьи и нации в целом [1].

В развитии вакцинопрофилактики можно выделить три периода.

**Первый период** (1796–1919 гг.) – становление вакцинопрофилактики. В этот период отношение к вакцинации, характеризовалось неприятием и страхом, осуждались Э. Дженнер и все те самоотверженные учёные, которые рискуя жизнью собственной и своих близких, разрабатывали вакцины, апробировали, доказывали их необходимость для профилактики болезней.

**Второй период** (1919–2011 гг.) – вакцинопрофилактика заняла достойное место в общественном здравоохранении всех стран мира. В России она была регламентирована государством как одно из основных профилактических направлений в борьбе с инфекционными болезнями. Советом народных комиссаров РСФСР 10.04.1919 г. был принят Декрет об обязательном оспопрививании, иными словами, впервые вакцинопрофилактика была введена в ранг государственной политики и началось её триумфальное шествие на полях сражений с тяжелейшими инфекционными заболеваниями, такими как: натуральная оспа, полиомиелит, бешенство, столбняк, дифтерия, коклюш, корь и другие.

**Третий период** (с 2011 г. и по настоящее время) – период, когда заметно расширились задачи вакцинопрофилактики: не только снижение заболеваемости и сокращение смертности, но и обеспечение активного долголетия. Постоянно растёт перечень вакцин для профилактики инфекций.

С каждым годом расширяется и совершенствуется российский Национальный календарь профилактических прививок и нормативно-правовая

база вакцинопрофилактики. Научно обосновано значение активной иммунизации против гриппа в снижении частоты осложнений вследствие инфекции (пневмонии, рецидивы хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и др.) и смертности [2,3]. Установлена роль вакцинопрофилактики в предупреждении рака шейки матки, цирроза печени, гепатокарциномы. Заболеваемость инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики, достигла спорадического уровня. На этом фоне мощным темпом развивается антипрививочное движение (антивакцинальное лобби), которое сформировало достаточно большую когорту лиц, отказывающихся от прививок. Отсутствие приверженности к вакцинопрофилактике у части населения и медицинских работников обуславливает сокращение охвата прививками, как детского, так и взрослого населения, ухудшение популяционного иммунитета, и, как следствие – снижение эффективности массовой специфической профилактики. Все это происходит в условиях усиления биологической угрозы, сопровождающейся активизацией рисков заноса и распространения инфекций, возрастающей антибиотикорезистентности и старения населения.

Президентом ставятся задачи по снижению смертности, инвалидности, увеличению продолжительности и качества жизни, которые обозначены в программных документах развития государства и здравоохранения на ближайшую и отдаленную перспективы.

В свете вышеизложенного назрела необходимость в разработке основных положений современной концепции дальнейшего развития вакцинопрофилактики в нашей стране. Задача по разработке стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. была сформулирована и утверждена Президентом в перечне 7 поручений по вопросам производства и обращения иммунобиологических препаратов (ИЛП) от 20 июля 2019 г.

Анализ эволюции вакцинопрофилактики как способа борьбы с инфекциями, результатов научных исследований по проблемам вакцинопрофилактики и организации прививочного дела; программных документов по развитию вакцинопрофилактики, как в глобальном, так и в национальном масштабах, а также обобщение богатейшего практического опыта позволили нам сформулировать основные стратегические направления современной концепции развития вакцинопрофилактики:

- укрепление государственной политики в сфере вакцинопрофилактики как инструмента обеспечения биологической безопасности страны;
- реконструкция и расширение отечественного производства вакцин, переход отечественных предприятий на стандарты GMP;
- совершенствование Национального календаря профилактических прививок, обеспечение его

гибкости с учётом сложившейся эпидемической ситуации и появлением новых вакцин, зарегистрированных в установленном законодательством порядке;

- реализация в РФ стратегии ВОЗ «Иммунизация на протяжении всей жизни», разработка Национального календаря профилактических прививок для взрослых, создание условий и механизмов его реализации;
- дальнейшее развитие региональных основ вакцинопрофилактики, обеспечивающих ее доступность для всех слоев населения. Активизация работы в субъектах РФ по организации и проведению профилактических прививок в рамках региональных программ иммунизации, региональных и корпоративных календарей профилактических прививок; обеспечение правовой основы для реализации данного направления;
- актуализация системы мониторинга поствакцинальных осложнений и разработка механизмов ее реализации как основы доверия населения к профилактическим прививкам;
- переход от оценки массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости к управлению рисками вакцинопрофилактики; внедрение эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой как методологии упреждающего воздействия на заболеваемость;
- обеспечение приверженности населения, медицинских работников, органов законодательной и исполнительной власти, средств массовой информации к вакцинопрофилактике, разработка системы риск-коммуникаций в сфере вакцинопрофилактики и внедрение ее во всех субъектах РФ;
- обеспечение научного сопровождения вакцинопрофилактики на основе междисциплинарного подхода, предусматривающего использование теорий и методов других наук для решения многофакторной комплексной проблемы вакцинопрофилактики, активизация исследований по разработке иммунобиологических лекарственных препаратов (вакцин), диагностических тест-систем по слежению за популяционным иммунитетом.

#### **Укрепление государственной политики в сфере вакцинопрофилактики как инструмента обеспечения биологической безопасности страны**

В Российской Федерации в соответствии с федеральным законом от 17 сентября 1998г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (далее Закон) вакцинопрофилактика рассматривается как неотъемлемая часть государственной политики в области здравоохранения. В государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утверждённой Постановлением правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294,

вакцинопрофилактика обозначена как одно из основных направлений профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни. Она рассматривается сегодня как инструмент реализации концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г., утверждённой указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351. Вакцины входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых регулируется законодательством РФ. В связи с этим назрела необходимость разработки комплексного многолетнего плана вакцинопрофилактики, который должен являться частью стратегии охраны здоровья населения страны.

Также назрела необходимость в совершенствовании законодательства, регламентирующего иммунопрофилактику в РФ. В настоящее время Законом утвержден Национальный календарь профилактических прививок, согласно которому обеспечение иммунизации является прерогативой государства. Этот же Закон регламентирует и Календарь вакцинации по эпидемическим показаниям, финансирование которого вменено в обязанность субъектов федерации. Национальный календарь профилактических прививок и Календарь прививок по эпидпоказаниям, гарантируют иммунизацию населения и законодательно закрепляют структуру финансирования, не допускающую альтернативные источники, что увеличивает нагрузку на бюджет. Они также несут в себе ряд ограничений, например, для применения инновационных вакцин, зарегистрированных в РФ, для проведения иммунизации в связи с создавшейся эпидемической ситуацией в том или ином регионе и др. Позиция государства применительно к новым вакцинам и дополнительным программам иммунизации не определена. Это не позволяет в полной мере реализовать принцип доступности всех вакцин и права граждан быть защищенными. Для решения этой проблемы необходимо законодательно разрешить привлекать к финансированию иммунизации населения средства региональных бюджетов, страховых компаний, предприятий и организаций, фондов обязательного медицинского страхования и пенсионного и др.

Нуждаются в совершенствовании и организационные подходы к вакцинопрофилактике. В частности, может расширить охват вакцинацией предложение привиться тем, кто проходит профосмотр, диспансеризацию, посещает медицинскую организацию, находится в стационаре (при закрытии больничных листов, при выписке из стационара) или в санатории. Предусмотреть возможность вакцинации: женщин при заключении брака (краснуха, ревакцинация АКДС), при посещении женской консультации или при выписке из роддома (беременные – грипп, коклюш, столбняк); лиц, оформляющих пенсию (пневмококковая инфекция, грипп, дифтерия и столбняк). Также важно



создание оптимального для работающего населения графика и расписания работы прививочного кабинета в медицинских организациях.

Для обеспечения гибкости Календаря прививок необходима разработка формата его регулярного пересмотра. Конкретный перечень инфекций, контролируемых вакцинопрофилактикой, должен вноситься в Закон профессиональными сообществами специалистов в области вакцинации.

Законодательно необходимо решить вопрос об ответственности медицинских организаций частных форм собственности в случае возникновения поствакцинальных осложнений, что расширит частный рынок иммунопрофилактики, обеспечит доступность и свободу выбора препарата и медицинской организации и улучшит качество оказания данной услуги.

Требует правового урегулирования на государственном уровне действия медицинских работников, необоснованно дающих отвод от вакцинации, использующих негативную, непроверенную, идущую вразрез с принципами доказательной медицины информацию о профилактических прививках. Необходимо пересмотреть правовые основы ответственности за отказ от профилактических прививок (допуск на работу, в детские организованные коллективы, выплата пособий по больничному листу, штрафы), за распространение в социальных сетях ложной информации о профилактических прививках, как наносящей вред общественному здоровью.

### **Реконструкция и расширение отечественного производства вакцин, переход отечественных предприятий на стандарты GMP**

В целях обеспечения страны качественными отечественными ИЛП, снижения зависимости от зарубежных ИЛП необходимы: реконструкция и переоборудование производств; переход всех отечественных предприятий на стандарты GMP; расширение отечественного производства вакцины против гемофильной инфекции типа В, налаживание производства отечественной инактивированной полиомиелитной вакцины, комбинированных вакцин, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент, тривакцины корь, паротит, краснуха.

Сложившаяся эпидемическая ситуация требует активизации научных исследований по разработке отечественных поливалентных пневмококковых и менингококковых вакцин, вакцин против ветряной оспы, ротавирусной инфекции, туберкулёза и ВПЧ-инфекции. Необходимо продолжить взаимодействие крупных отечественных производителей ИЛП с зарубежными партнёрами (с покупкой технологий полного цикла) по выпуску ряда комбинированных и новых ИЛП [4]. Используемые для иммунопрофилактики в рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцины должны быть включены, как указано в перечне поручений Президента от 20 июля 2019 г.

в число жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

### **Совершенствование Национального календаря профилактических прививок, обеспечение его гибкости с учётом сложившейся эпидемической ситуации и появлением новых вакцин, зарегистрированных в установленном законодательством порядке**

В связи с меняющейся эпидемической обстановкой и новыми возможностями вакцинопрофилактики Национальный календарь профилактических прививок и Календарь по эпидемическим показаниям требуют совершенствования. Рост заболеваемости коклюшем с приоритетным вовлечением в эпидемический процесс детей первого года жизни, интенсивное вовлечение в эпидемический процесс привитых детей старших возрастных групп и взрослых, несоответствие регистрируемого уровня заболеваемости фактическому, риски возникновения внутрибольничных вспышек, тяжёлое течение коклюша у ослабленных лиц обуславливают необходимость введения в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям ревакцинации детей в 6 и 14 лет и взрослых с использованием вакцин, содержащими ацеллюлярный коклюшный компонент. Приоритетной иммунизации должны подлежать дети и взрослые из групп риска (иммунокомпromетированные, длительно и часто болеющие, с хронической патологией и патологией ЦНС, дети и взрослые закрытых коллективов, медицинские работники), а также лица, проживающие на территориях с повышенной заболеваемостью [5–9].

Рост заболеваемости менингококковой инфекцией, регистрация эпидемических очагов и вспышек с тяжёлым течением и высокой летальностью среди детей до года и взрослых старше 60 лет (до 30%); прогнозируемое эпидемическое неблагополучие вследствие цикличности, свойственной этой инфекции; формированием эпидемического варианта возбудителя (серотип W) говорят в пользу включения в Календарь прививок иммунизации против менингококковой инфекции. Вакцинация против менингококковой инфекции необходима:

- лицам, подлежащим призыву на военную службу, отъезжающим в эндемичные по менингококковой инфекции районы (паломники, военнослужащие, туристы, спортсмены, геологи, биологи);
- медицинским работникам, оказывающим специализированную медицинскую помощь по профилю «инфекционные болезни», медицинским работникам и сотрудникам лабораторий, работающим с живой культурой менингококка;
- лицам из очага менингококковой инфекции;
- воспитанникам и персоналу учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты);

- лицам, проживающим в общежитиях, принимающим участие в массовых международных спортивных и культурных мероприятиях;
- лицам, привлеченным к надзору и контролю в области гражданской обороны, защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, обеспечения пожарной безопасности и безопасности людей на водных объектах;
- детям до 5 лет включительно (в связи с высокой заболеваемостью в данной возрастной группе), подросткам в возрасте 13–17 лет (в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в данной возрастной группе);
- лицам старше 60 лет, а также с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированным;
- лицам, перенесшим кохлеарную имплантацию, с ликвореей [10–16].

Высокий уровень заболеваемости ветряной оспой (второе место после ОРВИ), регистрация тяжелых клинических форм с развитием серьезных осложнений (более 10 000 ежегодно) и летальных исходов (около 20–30 случаев ежегодно), врожденная и неонатальная ветряная оспа, обуславливающие инвалидность, длительная персистенция вируса после перенесенного заболевания с развитием в более старшем возрасте опоясывающего лишая диктуют необходимость внесения вакцинации против этой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок. Массовая вакцинация против ветряной оспы успешно проводится в большинстве стран мира (США, Канада, Австралия, Южная Корея, Тайвань, страны ЕС) [17–22].

Наиболее частой причиной тяжелых острых гастроэнтеритов у детей первых лет жизни является ротавирус. Каждый год в России регистрируется более 500 тыс. случаев кишечных инфекций неустановленной этиологии, значительная часть которых приходится на ротавирусный гастроэнтерит. В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости этой инфекцией. Вследствие высокой контагиозности ротавируса и не контролируемости путей передачи инфекции, в качестве основного способа снижения заболеваемости тяжелыми гастроэнтеритами признана вакцинация. Она уже широко проводится в большинстве стран мира, продемонстрировав свою безопасность и высокую эффективность. Назрела необходимость внесения прививки против ротавирусной инфекции и в наш Национальный календарь [23–28].

В рамках Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г. целесообразно включение в Национальный календарь профилактических прививок иммунизации против папилломавирусной инфекции. Обоснованием являются высокая инфицированность мужчин и женщин вирусом папилломы человека, неконтролируемость путей передачи, высокая контагиозность. Согласно данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире

регистрируется около 684 тыс. случаев ассоциированных с вирусом папилломы человека злокачественных новообразований различных локализаций (шейка матки, анус, вульва, влагалище, половой член, ротоглотка), из них около 570 тыс. – рак шейки матки (РШМ). Заболеваемость РМШ за последние 10 лет увеличилась на 150%, а в возрастной группе 15–39 лет РШМ стал занимать 1-е место среди всех злокачественных опухолей у женщин. Заболеваемость РШМ в возрасте 20–29 лет ежегодно увеличивается на 6,7%, в возрасте 30–39 лет – на 3%. Смертность от злокачественных новообразований стабильно занимает 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний и не имеет тенденции к снижению. Наиболее эффективным средством борьбы с данной инфекцией является вакцинопрофилактика, которая успешно реализуется в большинстве стран мира. В 2018 г. Генеральный директор ВОЗ призвал к действиям по ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения. В 2007 г. Австралия была одной из первых стран, в которых была введена гендер-нейтральная национальная программа вакцинации против папилломавируса человека. К 2028 г., по расчетным данным, заболеваемость раком шейки матки в Австралии достигнет порогового значения элиминации данной инфекции (менее 4,0 на 100 тыс. женщин) [29–33].

В России заболеваемость РШМ на протяжении последних десятилетий неуклонно растет – стандартизированный показатель в 2017 г. составил 15,8 на 100 тыс. женщин (17 587 случаев), при этом отмечается как омоложение среднего возраста установления диагноза, так и среднего возраста умерших от данного заболевания [34,35]. При сохранении имеющихся тенденций к 2029–2033 гг., по оценкам, ежегодное число новых случаев РШМ в России может достигнуть 22 100, а ежегодное число смертей от данного заболевания – 10 500 [36].

#### **Продвижение в РФ стратегии ВОЗ «Иммунизация на протяжении жизни», разработка Национального календаря профилактических прививок для взрослых, создание условий и механизмов его реализации**

В соответствии со стратегией ВОЗ «Иммунизация на протяжении жизни» (Life-course immunization) вакцинация в любом возрасте должна стать социальной нормой и стандартом медицинской помощи. К сожалению, охват прививками взрослой популяции населения очень низок [37]. Между тем, в 2018 г. число людей в возрасте от 65 лет и старше впервые превысило число детей до пяти лет, а к 2030 г., по данным ВОЗ, доля лиц старше 60 лет в структуре взрослого населения планеты достигнет 25%. Среди лиц, старше 60 лет более 70% страдают хроническими болезнями, и потому их риск инфицирования в сотни раз превышает таковой среди здоровых. Следует заметить, что если организационно-методические основы специфической профилактики детского

населения, как наиболее эффективного способа профилактики инфекционных заболеваний, достаточно хорошо проработаны, взрослое население остается незащищенным, что и определило разработку стратегии «Life-course immunization». Впервые эта стратегия была озвучена в рамках Европейской недели иммунизации (ЕНИ) 2014 г., а за тем внедрена в ряде стран мира. Она предусматривает обеспечение доступности прививок для взрослого населения и информированности населения о необходимости их проведения как в плановом порядке, так и в соответствии с эпидемической ситуацией в стране.

Изложенное выше свидетельствует о том, что назрела необходимость отслеживания в реальном времени не только охвата населения и отдельных групп профилактическими прививками, но и поведенческих и социальных реакций общества на иммунизацию, которые должны учитываться при прогнозировании эпидемической ситуации и внесении корректив в политику и программы иммунизации.

Пристальное внимание к вакцинопрофилактике взрослого населения продиктовано тенденциями демографии и особенностями инфекционной и неинфекционной заболеваемости: мир стареет, увеличивается число лиц с иммунодефицитными состояниями (в частности, в мире насчитывается около 40 млн человек с ВИЧ-инфекцией), растёт антибиотикорезистентность возбудителей инфекционных болезней [38–42].

В свете вышеизложенного подход к вакцинации взрослого населения должен быть дифференцирован в зависимости от возраста, наличия у пациента соматических заболеваний, иммунокомпрометированных состояний, производственных и поведенческих факторов риска. Национальный календарь профилактических прививок для взрослого населения должен включать вакцинацию против пневмококковой, папилломавирусной, менингококковой инфекций, коклюша.

Остается нерешенным вопрос о вакцинации маргинальных лиц и с девиантным поведением (потребители наркотиков, секс-работники, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами и др.), трудовых мигрантов, вынужденных переселенцев (Россия занимает третье место в мире по численности иностранных мигрантов) [43].

Нуждаются в оптимизации организационно-методические основы иммунопрофилактики взрослого населения, механизмы финансирования (более активное участие в этом процессе корпоративной медицины, бизнеса). Стандарты иммунизации взрослого населения должны найти отражение в федеральных образовательных и профессиональных стандартах с учётом междисциплинарного взаимодействия эпидемиологов, терапевтов, пульмонологов, кардиологов, эндокринологов, кожно-венерологов, гинекологов и врачей других специальностей [44].

### **Дальнейшее развитие региональных основ вакцинопрофилактики, активизация работы в субъектах РФ по организации и проведению профилактических прививок в рамках региональных программ иммунизации, региональных и корпоративных календарей профилактических прививок, обеспечение правовой основы для реализации данного направления**

В мае 2012 г. на Всемирной ассамблее здравоохранения (участвовали 194 страны) принят новый Глобальный план в области вакцинации «Концепция десятилетия вакцин (2011–2020 гг.)», предусматривающий предотвращение миллионов смертей к 2020 г. путем создания условий равной доступности населения к существующим вакцинам.

В настоящее время Национальный календарь профилактических прививок не включает иммунизацию от всех инфекций, вакцины против которых зарегистрированы в установленном порядке в РФ. Решить эту проблему возможно на уровне отдельных регионов в рамках региональных программ иммунизации, региональных и корпоративных календарей профилактических прививок. В таком случае становится реальным: увеличение охвата населения профилактическими прививками в целом; обеспечение иммунизации групп риска, приоритетных для региона; использование различных механизмов финансирования иммунизации населения в регионе; совершенствование организационно-методического сопровождения вакцинопрофилактики с учетом региональных особенностей.

Реализация вакцинопрофилактики в рамках корпоративной медицины позволит достичь необходимого охвата работающего населения профилактическими прививками, включая группы риска, расширить число прививок с учетом эпидемической ситуации и профессиональных факторов риска.

Необходима модернизация нормативно-правового поля, совершенствование Календаря прививок по эпидемическим показаниям, включение вопросов вакцинопрофилактики в Национальный стандарт «Система управления охраной здоровья работников», в профессиональный стандарт специалиста по промышленной медицине, внесение изменений в постановление Правительства РФ от 15 июля 1999 г. № 825. с целью расширения перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными и неинфекционными болезнями, разработка методических рекомендаций по вакцинации работающего населения.

### **Актуализация системы мониторинга поствакцинальных осложнений и разработка механизмов его реализации как основы доверия населения к профилактическим прививкам**

В связи с реорганизацией системы государственного надзора за качеством ИЛП система

мониторинга побочного действия этих препаратов, в частности, расследование поствакцинальных осложнений и оперативное реагирование на них нуждаются в совершенствовании. Процедура принятия решения о приостановлении применения той или иной вакцины занимает длительное время. Требуют уточнения порядок передачи информации о возможных поствакцинальных осложнениях и приведение его в соответствие с действующими нормативными документами. В связи с широким внедрением в практическое здравоохранение зарубежных вакцин, безопасность которых оценивалась по международным критериям и в международных терминах, а также локализацией производства ряда зарубежных вакцин на территории нашей страны, назрела необходимость в унификации системы оценки и регистрации неблагоприятных событий, которые могут развиваться в поствакцинальном периоде. Это позволит унифицировать систему учета неблагоприятных поствакцинальных событий и провести сравнительную оценку реактогенности отечественных и разрешенных в России зарубежных вакцин. Терминология нуждается в упорядочении (поствакцинальные осложнения, нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, побочные явления после иммунизации) и в приведении её в соответствие с мировыми стандартами и надлежащей клинической практикой [45].

#### **Переход от оценки массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости к управлению рисками вакцинопрофилактики, внедрение эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой как методологии упреждающего воздействия на заболеваемость**

Состояние вакцинопрофилактики на популяционном уровне оценивается в современных условиях, как правило, по двум критериям – субъективному (записи о проведенных прививках) и объективному (заболеваемость и её последствия). Информация о привитости населения часто не соответствует действительности и не отражает фактической защищенности различных возрастных и социальных групп. Контроль эффективности массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости при ее отсутствии или спорадичности, особенно на уровне региона, малореален. Отсутствие должного контроля за столь сложным процессом, как вакцинопрофилактика на популяционном уровне, несомненно чревато неблагоприятными последствиями. В такой ситуации управление процессом массовой вакцинопрофилактики на популяционном уровне целесообразно осуществлять через управление рисками [46].

Выделяют два базовых риска упреждающего воздействия на заболеваемость – охват населения профилактическими прививками и состояние популяционного иммунитета. Управление рисками вакцинопрофилактики требует объективизации

системы учёта профилактических прививок (создание единого электронного реестра, внесение данных о прививках в электронный паспорт) и серологического мониторинга состояния популяционного иммунитета. Отсутствует доказательная база критериев оценки документированной привитости населения в целом и групп риска от пневмококковой инфекции (взрослые), клещевого энцефалита, гриппа и др. Необходим инструмент слежения за состоянием популяционного иммунитета при таких инфекциях как коклюш (в условиях применения цельноклеточных и ацеллюлярных вакцин), туберкулёз, пневмококковая и менингококковая инфекции, Нib-инфекция, папилломавирусная инфекция.

Для конструирования отечественных вакцин, содержащих актуальные для РФ штаммы, необходима организация на постоянной основе микробиологического мониторинга за инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики.

Переход от оценки потенциальной и фактической эффективности массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости к управлению рисками – залог успешности иммунизации и упреждающего воздействия на заболеваемость.

#### **Обеспечение приверженности населения, медицинских работников, органов законодательной и исполнительной власти, средств массовой информации к вакцинопрофилактике, разработка системы риск-коммуникаций и обеспечение её реализации во всех субъектах РФ**

ВОЗ, формулируя 10 основных проблем здравоохранения в мире на 2019 г., восьмой в рейтинге называет недоверие населения к вакцинопрофилактике [47]. В условиях мощного антипрививочного движения наблюдается снижение охвата населения профилактическими прививками. Международное социологическое исследование по определению факторов недоверия населения к вакцинопрофилактике показало, что в России уровень скептицизма к вакцинопрофилактике составил 17,1% против среднемирового 5,8% [48].

Ситуация усугубляется и снижением приверженности к вакцинопрофилактике медицинских работников, которые в первую очередь формируют отношение пациента к вакцинации и влияют на его решение быть привитым. Методология риск-коммуникаций по увеличению охвата населения профилактическими прививками не разработана.

Риск-коммуникации следует рассматривать в современных условиях как инструмент, который может и должен решить сегодня не только проблемы отказов от прививок, но и обеспечение доступности населения ко всем вакцинам, зарегистрированным в РФ в установленном порядке. Целевая установка риск-коммуникаций – формирование знаний, основанных на принципах доказательной медицины не только у населения,

общественности, СМИ, но и тех лиц, которые принимают управленческие решения: представителей законодательной и исполнительной власти.

**Обеспечение научного сопровождения вакцинопрофилактики на основе междисциплинарного подхода, предусматривающего использование теорий и методов других наук для решения многофакторной комплексной проблемы вакцинопрофилактики, активизация исследований по разработке вакцин, диагностических тест-систем для слежения за популяционным иммунитетом**

В связи с изменением эпидемической ситуации и курсом на импортозамещение необходимо активизировать исследования по разработке отечественных вакцин против менингококковой, ротавирусной, папилломавирусной инфекций и ветряной оспы.

Существует потребность в изучении связи между истощением или ожирением и иммунным ответом в условиях рандомизированных клинических испытаний, когда множество параметров врождённых и адаптивных ответов могут оцениваться новейшими технологиями. Следует совершенствовать тактику иммунизации лиц из групп риска по снижению иммунному ответу и разработка ИЛП,

содержащих в своем составе адъюванты, стимулирующие иммунный ответ на введение вакцины (для лиц старше 65 лет, иммунокомпрометированных, страдающих той или иной патологией).

Необходима разработка методологии по минимизации воздействия на формирование популяционного иммунитета экологических факторов риска, изучение которых активно сегодня проводит ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактической технологий управления рисками здоровья населения» Роспотребнадзора. Требуют уточнения объемы и принципы формирования индикаторных групп для оценки иммунитета. Использование широкого спектра ИЛП, различающихся по количеству и составу всех входящих в них антигенов (целлюлярный и ацеллюлярный коклюшный антигены, субтипы вируса гепатита В), требует совершенствования методов (ИФА, РПГА, РНГА и др.) для определения уровня поствакцинального иммунитета [49–51].

В заключение хотелось бы отметить, что реализация изложенных положений современной концепции развития вакцинопрофилактики в РФ будет способствовать решению демографических задач, поставленных Президентом страны, приведет к снижению заболеваемости и смертности населения, обеспечит активное долголетие и значительный экономический эффект.

## Литература

1. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. Т.6, №2 (93). С.4–10.
2. Покровский В.И., Семенов Б.Ф. Инактивированная гриппозная вакцина защищает от инфарктов и инсультов в период эпидемического подъема гриппа // *Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики*. 2004. Т.92, №4 (34).
3. Фельдблюм И.В., Наумов О. Ю., Девятков М.Ю. и др. Вакцинация против гриппа как инструмент управления риском смертности от болезней системы кровообращения // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2011. №1(56): 64–67.
4. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Вакцинопрофилактика: состояние и перспективы дальнейшего развития // *Федеральный справочник здравоохранения России*. –АНО «Центр стратегических программ» Москва. 2017. С.167–169.
5. Субботина К.А., Фельдблюм И.В., Кочергина Е.А. и др. Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019. №18(2). С.27–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>.
6. Skoff T.H., Cynthia Kenyon, Noelle Cocoros, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015; 4: 635–641.
7. Wendelboe A.M. et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging themes in epidemiology*. 2007; 1:15.
8. Миндлина А.Я., Полибин Р.В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша // *Пульмонология*. 2016. Т.26. №5. С.560–569.
9. World Health Organization et al. Pertussis vaccines: WHO position paper. September 2015; 28 August 2015; 90, 35: 433–460.
10. Maltezos H.C., Ftika L., Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *Journal of Hospital Infection*. 2013; 4: 243–248.
11. Матосова С.В. и др. Молекулярно-биологический мониторинг возбудителей гнойного бактериального менингита на современном этапе // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2018. Т.7, №1(24).
12. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации // *Мед.алфавит. Эпидемиология и гигиена*. 2015. Т.1, №6. С.27–28.
13. Костюкова Н.Н., Бехало В.А., Чернышова Т.Ф. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014. №2. С.73–79.
14. Королева М.А. Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации // *Автореферат диссертация кандидата медицинских наук*. Москва. 2014. С.22.
15. Harrison L.H., Trotter C.L., Ramsay M.E. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009; 24: B51–63
16. Flexner S., Jobling J.W. An analysis of four hundred cases of epidemic meningitis treated with the anti-meningitis serum. *J. Exp. Med.* 1908; 10(5): 690–733.
17. СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции»
18. Фельдблюм И.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2017. №2. С.20–27.
19. Сергеева И.В., Липнягова С.В., Бекерт А.И. и др. Современные особенности течения ветряной оспы // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. №5. С.202–202.
20. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) // *Журнал инфектологии*. 2017. Т. 9, №3. С.117–128.
21. Кокорева С.П., Илунина Л.М., Казарцева Н.В. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях // *Лечение и профилактика*. 2016. №4. С.13–20.
22. Betta M. et al. Perspectives on optimal control of varicella and herpes zoster by mass routine varicella vaccination. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016; 1826: 20160054.
23. Poletti P. et al. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS one*. 2013; 4(8): e60732.
24. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Ротавирусная инфекция у детей – нерешенная проблема // *Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике*. 2017. С.248.
25. Katherine L. Rosette et al. Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 98(4): 1197–1201.
26. Бабик Р.К., Корнеева Е.В. Клинико-иммунологические особенности ротавирусной инфекции у детей // *Человек. Спорт. Медицина*. 2011. №3. С.58.
27. Andrew Clark, et al. Estimating global, regional, and national rotavirus deaths in children under-5 years, 2017. *Clin Infect Dis*. 2017.

28. Eric S. Weintraub et al. Risk of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination; *The New England Journal of Medicine* 2014; 370: 513–9.
29. Gabriel Chiaet. et al. An unusual outbreak of rotavirus G8P[8] gastroenteritis in adults in an urban community, Singapore, 2016. *Journal of Clinical Virology*. 2018; 105: 57–63.
30. Disai F.J., Chrisman W.T. *Clinical oncogynecology*. In 3 t. Per. from English Clinical Oncogynecology: Reed Elsevier Publishing House. 2012; 1: 316
31. Clifford G, Franceschi S, Plummer M, De Martel C. The burden of HPV associated cancers in men and women. *Eurogin*. 2016; 2–3.
32. De Sanjose S. The state of the art of HPV epidemiology, cervical vs oral. *Eurogin*. 2016; 4–5.
33. Hall M.T. et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health*. 2019; 1: e19–e27
34. Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д. и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы
35. // Современная онкология. 2019. №21(1). С.45–50.
36. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГУ «НМИЦ» Минздрава России. 2018. С.250.
37. Barchuk A, Bepalov A, Huhtala H, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013. *Cancer Epidemiol*. 2018 Aug; 55:73–80 DOI: 10.1016/j.canep.2018.05.008.
38. Simms K.T. et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *The Lancet Oncology*. 2019; 3: 394–407. <https://www.who.int/ru/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
39. <https://www.who.int/ru/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
40. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья, Сеть человеческого развития, Всемирный банк. Глобальное бремя болезней: порождение доказательств направление политики // Региональное издание для Европы и Центральной Азии. Seattle, WA: IHME. 2013.
41. Всемирный доклад о старении и здоровье // Всемирная организация здравоохранения. 2016. Доступно на: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049\\_rus.pdf?ua](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf?ua).
42. Неинфекционные заболевания // Информационный бюллетень ВОЗ. 04.2017.
43. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> Ссылка активна на 22.01.2018.
44. ВИЧ/СПИД // Информационный бюллетень. 07.2017.
45. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/> Ссылка активна на 22.01.2018.
46. Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Батыршина Л.Р. и др. Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т.17, №2(99). С.4–15.
47. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Субботина К.А. и др. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых // Журнал Инфектология. 2018. Т.10, №2. С.5–16.
48. Труд и занятость в России. 2017 // Статистический сборник. Росстат Москва. 2017. Т.8.
49. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В. и др. Совершенствование мониторинга неблагоприятных событий поствакцинального периода (в порядке дискуссии) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т.15, №6(91).
50. Фельдблюм И.В. Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т.17, №5(102).
51. Larson H. J. et al. The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine*. 2016; 12: 295–301.
52. Фельдблюм И.В., Перминова О.А., Карюкина И.П. Тактика иммунизации детей против дифтерии на территориях экологического риска // Российский педиатрический журнал. 1999. №4. С.42–44.
53. Каплина С.П., Скрипченко Н.В., Харит С.М. Тактика вакцинации детей с неврологическими нарушениями // В книге: Нейроинфекция у детей. Санкт-Петербург. 2015. С.729–742.
54. Краева Л.А., Ценева Г.Я., Николаева А.М. и др. Роль высокоавидных антитоксических антител в оценке невосприимчивости к дифтерийной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. №4. С.27–31.

## References

1. Briko N.I., Feldblyum I.V. Immunoprophylaxis of Infectious Diseases in Russia: Status and Prospects for Improvement *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 2(93): 4–10. (In Russ.).
2. Pokrovsky V.I., Semenov B.F. Inactivated influenza vaccine protects against heart attacks and strokes during the epidemic rise of influenza // *Vaccine prevention of noncommunicable diseases*. 2004; 4(34). (In Russ.).
3. Feldblyum I.V., Naumov O. Yu., Devyatkov M.Yu. et al. Vaccination against influenza as a tool for managing the risk of mortality from diseases of the circulatory system. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011; 1(56): 64–67. (In Russ.).
4. Briko N.I., Feldblyum I.V. Vaccinoprophylaxis: status and prospects for further development. *Federal Directory of Russian Health*. –ANO «Center for Strategic Programs». Moscow. 2017; 167–169. (In Russ.).
5. Subbotina K.A., Feldblyum I.V., Kochergina E.A. et al. Epidemiological rationale for changing strategies and tactics for specific pertussis prophylaxis in modern conditions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 27–33 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>. (In Russ.).
6. Skoff T.H., Kenyon C., Cocoros N., et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015; 4(136): 635–641.
7. Wendelboe A.M. et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging themes in epidemiology*. 2007; 1(4): 15.
8. Mindlina A.Ya., Polybin R.V. On the need to improve the tactics of immunization of whooping cough. *Pulmonology*. 2016; 5(26): 560–569. (In Russ.).
9. World Health Organization et al. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. 28 August 2015; 90(35): 433–460.
10. Maltezou H.C., Ftika L., Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *Journal of Hospital Infection*. 2013; 4(85): 243–248.
11. Matosova S.V. and others. Molecular biological monitoring of pathogens of purulent bacterial meningitis at the present stage. *Infectious diseases: News. Opinions. Training*. 2018; 1(7): 24. (In Russ.).
12. Koroleva I.S., Beloshitsky G.V., Zakroeva I.M. et al. Meningococcal infection in the Russian Federation. *Medical Alphabet. Epidemiology and Hygiene*. 2015; 6(1): 27–28. (In Russ.).
13. Kostyukova N.N., Behalo V.A., Chernyshova T.F. Meningococcal infection in Russia: past and immediate prospects. *Epidemiology and Infectious Diseases. Actual issues*. 2014; 2: 73–79. (In Russ.).
14. Koroleva M.A. Epidemiological monitoring of purulent bacterial meningitis in the Russian Federation: author. dis. ... cand. medical science. M. 2014; 22. (In Russ.).
15. Harrison L.H., Trotter C.L., Ramsay M.E. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009; 24: 51–63.
16. Flexner S., Jobling J.W. An analysis of four hundred cases of epidemic meningitis treated with the anti-meningitis serum. *J. Exp. Med.* 1908; 5(10): 690–733
17. SP 3.1.3542-18 «Prevention of meningococcal infection». (In Russ.).
18. Feldblum I.V. Modern problems of vaccine prophylaxis (scientific review). *Preventive and clinical medicine*. 2017; 2: 20–27. (In Russ.).
19. Sergeeva I.V., Lipnyagova S.V., Bekert A.I. et al. Modern features of the course of chickenpox. *Modern problems of science and education*. 2015; 5: 202–202. (In Russ.).
20. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I. Complications of chickenpox (literature review). *Journal of Infectology*. 2017; 3(9): 117–128. (In Russ.).
21. Kokoreva S.P., Ilunina L.M., Kazartseva N.V. Clinic and course of chickenpox in modern conditions. *Treatment and Prevention*. 2016; 4: 13–20. (In Russ.).
22. Betta M. et al. Perspectives on optimal control of varicella and herpes zoster by mass routine varicella vaccination. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016; 1826(283): 20160054.
23. Poletti P. et al. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS one*. 2013; 4(8): e60732.
24. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Rotavirus infection in children is an unresolved problem. Review of recommendations for vaccine prevention. 2017; 248. (In Russ.).
25. Katherine L. Rosette et al. Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 98(4): 1197–1201.
26. Babik R.K., Korneeva E.V. Clinical and immunological features of rotavirus infection in children. *Man. Sport. Medicine*. 2011; 3: 58. (In Russ.).
27. Andrew Clark, et al. Estimating global, regional, and national rotavirus deaths in children under <5 years, 2017. *Clin Infect Dis*. 2017
28. Eric S. Weintraub et al. Risk of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination; *The New England Journal of Medicine* 2014; 370: 513–9.
29. Gabriel Chiaet. et al. An unusual outbreak of rotavirus G8P [8] gastroenteritis in adults in an urban community, Singapore, 2016. *Journal of Clinical Virology*. 2018; 105: 57–63.
30. Disai F.J., Chrisman W.T. *Clinical oncogynecology*. In 3 t. Per. from English Clinical Oncogynecology: Reed Elsevier Publishing House. 2012; 1: 316
31. Clifford G, Franceschi S, Plummer M, De Martel C. The burden of HPV associated cancers in men and women. *Eurogin*. 2016; 2–3.
32. De Sanjose S. The state of the art of HPV epidemiology, cervical vs oral. *Eurogin*. 2016; 4–5.
33. Hall M.T. et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health*. 2019; 1(4): e19–e27.
34. Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21(1): 45–50 DOI: 10.26442/18151434.2019.190199. (In Russ.).

35. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignancies in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskij institut im. P.A. Gertsena - filial FGU «NMIRC» Minzdrava Rossii, 2018; 250. (In Russ.).
36. Barchuk A, Beshpalov A, Huhtala H, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013. *Cancer Epidemiol.* 2018 Aug; 55: 73–80 DOI: 10.1016/j.canep.2018.05.008.
37. Simms K.T. et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *The Lancet Oncology.* 2019; 3(20): 394–407. <https://www.who.int/en/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
38. Institute for Health Measurement and Health Assessment, Human Development Network, World Bank. *The global burden of disease: the generation of evidence policy direction – regional publication for Europe and Central Asia.* Seattle, WA: IHME; 2013.
40. World report on aging and health. World Health Organization, 2016. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049\\_eng.pdf?ua=](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_eng.pdf?ua=). (In Russ.).
41. Noncommunicable diseases. WHO Newsletter, April 2017 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/> Link active on 01/22/2018.
42. HIV/AIDS. Newsletter, July 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/> Link active on 01/22/2018
43. Briko N.I., Tsapkova N.N., Batoryshina L.R., et al. Problems of vaccine prophylaxis of the adult population. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 2(99): 4–15. (In Russ.).
44. Briko N.I., Feldblyum I.V., Subbotina K.A. et al. Vaccine prevention of infectious diseases in adults. *Journal of Infectology.* 2018; 2: 5–16. (In Russ.).
45. Labor and employment in Russia. 2017: Statistically compilation. Rosstat-T. 78 Moscow. 2017. (In Russ.).
46. Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V. et al. Improving the monitoring of adverse events in the post-vaccination period (in discussion order). *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* – 2016; 6 (91). (In Russ.).
47. Feldblyum I.V. Risk management in the field of vaccine prevention as one of the directions for ensuring epidemiological and biological safety. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 5(102). (In Russ.).
48. Larson H.J. et al. The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine.* 2016; 12: 295–301.
49. Feldblyum I.V., Perminova O.A., Koryukina I.P. Tactics of immunizing children against diphtheria in areas of environmental risk. *Russian Pediatric Journal.* 1999; 4: 42–44. (In Russ.).
50. Kaplina S.P., Skripchenko N.V., Harit S.M. Vaccination tactics for children with neurological disorders. In the book: *Neuroinfections in children.* St. Petersburg. 2015: 729–742. (In Russ.).
51. Kraeva L.A., Tseneva G.Ya., Nikolaeva A.M., Alekseeva E.A. The role of highly antitoxic antibodies in the assessment of immunity to diphtheria infection. *Epidemiology and infectious diseases.* 2011; 4: 27–31. (In Russ.).

## Об авторах

- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор института общественного здоровья и заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 119435, г. Москва ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. +7 (499) 248 04 13. Ведущий научный сотрудник ЦНИИ эпидемиологии. +7 (499) 248 04 13, nbrico@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>, Author ID–7004344976.
- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. +7 (342) 218-16-68, irinablum@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5053-5893>.

Поступила: 08.08.2019. Принята к печати: 20.09.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Nikolaj I. Briko** – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Institute of Public Health and Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University. B. Pirogovskaya, 2, 2. Moscow, Russia 119435. +7 (499) 248 04 13, nbrico@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>. Author ID-7004344976.
- **Irina V. Viktorovna Feldblyum** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia. +7(342) 218-16-68, irinablum@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5053-5893>

Received: 08.08.2019. Accepted: 20.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Эпидемиология инвалидности взрослого населения в Российской Федерации

С. Н. Пузин<sup>1,2</sup>, М. А. Шургая\*<sup>2</sup>, Н. В. Дмитриева<sup>2</sup>, Г. Э. Погосян<sup>3</sup>, И. В. Лялина<sup>4</sup>,  
А. М. Маммараева<sup>5</sup>, Т. А. Иванова<sup>6</sup>, Л. С. Идрисова<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>4</sup> Главный клинический центр медицинской и социальной реабилитации Федеральной службы исполнения наказаний, Москва

<sup>5</sup> КДЦ «Измайловский» ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>6</sup> ГБУЗ «Диагностический центр № 3» Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>7</sup> ГБУ «Республиканский клинический центр охраны здоровья матери и ребенка имени Аймани Кадыровой», г. Грозный

### Резюме

**Актуальность.** В соответствии с Федеральным законом от 24.11.1995 №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» деятельность службы реабилитации лиц с ограниченными возможностями выступает важнейшим индикатором здоровья населения и эффективности системы здравоохранения. Данные официальной отчетности один из важнейших источников получения информации, однако приведенная в них совокупность данных ограничена внесенными в соответствующие отчетные формы сведениями и, следовательно, содержит далеко не всю информацию, которая бы позволяла в полной мере судить о проблемах, возникающих в связи с инвалидностью. По этой причине очевидна необходимость проведения специальных исследований. **Цель работы.** Анализ эпидемиологии инвалидности взрослого населения в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Объем исследования составил 34 840 933 человек в возрасте 18 лет и старше, признанных инвалидами, в том числе 12 971 062 инвалидов пожилого возраста. Объектом изучения явились данные о первичной и повторной инвалидности по форме государственного статистического наблюдения № 7-собес, утвержденные Росстатом России, статистические сборники ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России за 2005–2016 гг. Исследование сплошное. Период исследования 2009–2016 гг. Методы исследования: документальный, выкопировка данных, статистический и графический. Базы исследования: ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России и филиалы главного бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве (19 филиалов по административным округам Москвы). **Результаты и обсуждение.** Ведущей возрастной когортой в структуре инвалидности взрослого населения в Российской Федерации являются люди пожилого возраста, доля которых в структуре впервые признанных инвалидами была выше, чем в других возрастных группах взрослого населения. В 2005–2016 гг. первично инвалидами признано 6,6 млн человек пожилого возраста (56,8% от общего числа инвалидов), в среднем – 552,2 тыс. человек в год. Инвалидами в молодом возрасте в среднем становились 156,2 тыс. человек (16,1% от общего числа инвалидов), инвалидами из числа лиц среднего возраста – 263,1 тыс. человек (27,1%). Контингент как впервые, так и повторно признанных инвалидами граждан, формируют инвалиды вследствие болезней системы кровообращения, злокачественных новообразований, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани. Динамика тяжести первичной и повторной инвалидности в Российской Федерации имеет разнонаправленный характер. Отмечается региональная дифференциация распространенности инвалидности среди взрослого населения на территориях федеральных округов и субъектов Российской Федерации. Люди старшего поколения (около 80%) страдают множественной хронической патологией. У одного пациента пожилого возраста старше 60 лет в среднем выявляется четыре–пять различных хронических заболеваний. Накопление нарушений функций органов и систем приводит к снижению адаптационных возможностей организма и ассоциируется с ограничением жизнедеятельности, что влечет за собой рост рисков инвалидности в пожилом возрасте и нуждаемости в медико-социальной реабилитации. **Выводы.** В настоящее время сохраняется низкий уровень реабилитации и абилитации инвалидов в Российской Федерации. В целях повышения эффективности реабилитации инвалидов необходимым является разработка единой системы контроля за осуществлением технологий восстановительного

\* Для переписки: Шургая Марина Арсеньевна, д. м. н., доцент кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. [daremar@mail.ru](mailto:daremar@mail.ru). © Пузин С. Н. и др.



лечения и социализации в рамках единого непрерывного процесса медико-социальной реабилитации на всех уровнях ее осуществления на межведомственной основе.

**Ключевые слова:** инвалидность, первичная инвалидность, повторная инвалидность, медико-социальная реабилитация и абилитация

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Пузин С. Н., Шургая М. А., Дмитриева Н. В. и др. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНВАЛИДНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 14–23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-14-23>.

### **Epidemiology of Disability of Adult Population in the Russian Federation**

S. N. Puzin<sup>1,2</sup>, M. A. Shurgaya<sup>\*\*2</sup>, N. V. Dmitrieva<sup>2</sup>, G. E. Pogosyan<sup>3</sup>, I. V. Lyalina<sup>4</sup>, A. M. Mammaraeva<sup>5</sup>, T. A. Ivanova<sup>6</sup>, L. S. Idrisova<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> E. O. Mukhina City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department

<sup>4</sup> Main Clinical Center for Medical and Social Rehabilitation of the Federal Penitentiary Service, Moscow MEDICAL TREATMENT AND PREVENTIVE CARE FACILITIES

<sup>5</sup> N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>6</sup> Diagnostic Center No 3 of the Department of Health of Moscow

<sup>7</sup> Republican Clinical Center for Maternal and Child Health named after Aimani Kadyrova, Grozny, Chechen Republic

#### **Abstract**

**Relevance.** In accordance with Federal Law of November 24, 1995 No. 181-ФЗ “On the Social Protection of Persons with Disabilities in the Russian Federation”, the activities of the rehabilitation service for people with disabilities are the most important indicator of public health and the effectiveness of the healthcare system. The official reporting data is one of the most important sources of information, however, the totality of the data presented in them is limited to the information entered in the corresponding reporting forms and, therefore, does not contain all the information that would make it possible to fully judge the problems arising from disability. For this reason, the need for special studies is obvious. **Aims.** Analysis of the epidemiology of adult disability in the Russian Federation.

**Materials and methods.** The volume of the study was 34,840,933 people aged 18 years and older, recognized as disabled, including 12,971,062 elderly people with disabilities. The object of the study was the data on primary and secondary disability in the form of state statistical observation No. 7-sobes approved by the Federal State Statistics Service of Russia, statistical compilations of the Federal State Budget Institution of the Federal Security Service of the Ministry of Labor of the Ministry of Labor of Russia for 2005–2016. The study is continuous. Study Period 2009–2016 Research methods: documentary, data copying, statistical and graphic. Research bases: Federal State Budgetary Institution of the Federal Security Bureau of the Ministry of Labor of the Ministry of Labor of Russia and branches of the main bureau of medical and social expertise in Moscow (19 branches in the administrative districts of Moscow). **Results.** The leading age cohort in the structure of adult disability in the Russian Federation is the elderly, the proportion of which exceeded the VPI among other age groups of the adult population. In 2005–2016 6.6 million elderly people (56.8% of the total number of people with disabilities) were recognized as primarily disabled; on average, 552.2 thousand people a year (56.8%). On average, 156.2 thousand people (16.1% of the total number of people with disabilities) became disabled people at a young age, and 263.1 thousand people (27.1%) became middle-aged people with disabilities. The contingent, both for the first time and repeatedly recognized by people with disabilities, is formed by people with disabilities due to the classes of diseases of the circulatory system, malignant neoplasms, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. The dynamics of the severity of primary and secondary disability in the Russian Federation is multidirectional. There is a regional differentiation in the prevalence of disability among adults in the territories of federal districts and constituent entities of the Russian Federation. Older people (about 80%) suffer from multiple chronic pathologies. In one elderly patient older than 60 years, on average, four to five different chronic diseases are detected. The accumulation of impaired functions of organs and systems helps to reduce the adaptive capacity of the body and is associated with limited life, which entails an increase in the risks of disability in the elderly and the need for medical and social rehabilitation. **Conclusions.** Currently, the low level of rehabilitation and habilitation of persons with disabilities in the Russian Federation remains. In order to increase the effectiveness of rehabilitation of people with disabilities, it is necessary to develop a unified system for monitoring the implementation of rehabilitation treatment and socialization technologies as part of a single continuous process of medical and social rehabilitation at all levels of its implementation on an interdepartmental basis.

**Keywords:** disability, primary, repeated, medical and social, rehabilitation, and habilitation

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Puzin SN, Shurgaya MA, Dmitrieva NV et al. Epidemiology of Disability of Adult Population in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 14–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-14-23>.

\*\* For correspondence: Shurgaya Marina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Geriatrics and Medical and Social Expertise of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya st., 2/1, Moscow Russia, 125993. [daremar@mail.ru](mailto:daremar@mail.ru). ©Puzin SN et al.

**Введение**

Согласно Конвенции ООН (2006 г.)<sup>1</sup>, ратифицированной Российской Федерацией в 2012 г., к инвалидам относятся лица с устойчивыми физическими, психическими, интеллектуальными или сенсорными нарушениями, которые при взаимодействии с различными барьерами могут мешать их полному и эффективному участию в жизни общества наравне с другими<sup>2</sup>. Сформулированное в Конвенции общее определение инвалидности полностью соответствует модели инвалидности из «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF). Это биопсихосоциальная модель, которая рассматривает взаимодействие между статусом здоровья и факторами контекста, в котором происходит функционирование человека<sup>3</sup>.

Медицинская реабилитация – система и процесс полного или частичного восстановления способностей инвалидов к бытовой, общественной, профессиональной и иной деятельности (реабилитация), а также формирование отсутствовавших у инвалидов способностей к бытовой, общественной, профессиональной и иной деятельности (абилитация)<sup>4</sup>. Комплекс оптимальных для инвалида реабилитационных мероприятий – индивидуальная программа реабилитации и абилитации (ИПРА) – разрабатывается на основе решения Государственной службы медико-социальной экспертизы (при освидетельствовании в Бюро медико-социальной экспертизы – МСЭ)<sup>5</sup>.

**Цель исследования** – анализ эпидемиологии инвалидности взрослого населения в Российской Федерации.

**Материалы и методы**

Объем исследования составил 34 840 933 человек в возрасте 18 лет и старше, признанных инвалидами, в том числе 12 971 062 инвалидов пожилого возраста. Объектом изучения явились данные о первичной и повторной инвалидности по форме государственного статистического наблюдения № 7-собес, утвержденные Росстатом

России, статистические сборники ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России за 2005–2016 гг. Исследование сплошное. Период исследования 2009–2016 гг. Методы исследования: документальный, выкопировка данных, статистический и графический. Базы исследования: ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России и филиалы главного бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве (19 филиалов по административным округам Москвы). В настоящем исследовании термин «пожилой» применяется в качестве базового понятия – аналога иных терминов, применяемых в Российской Федерации (старшее поколение, граждане старшего возраста, лица пенсионного возраста). Общим признаком для данной группы населения является возрастной ценз: в Российской Федерации – возраст мужчин – 60 лет и более, женщин – 55 лет и более.

Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа Microsoft Office Excel 2010. Описательная статистика представлена в виде относительных интенсивных и экстенсивных коэффициентов. Для анализа динамики показателей инвалидности производили оценку линейных и полиномиальных уравнений тренда, с расчетом коэффициентов аппроксимации  $R^2$ , показывающих долю дисперсии зависимой переменной, объясняемую рассматриваемой моделью. Принимали величину уровня значимости  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

**Результаты и обсуждение**

Анализ эпидемиологии первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации за 12 лет (2005–2016 гг.) свидетельствует о ежегодном выходе на инвалидность около 1 млн человек. В частности, в 2005 г. число впервые признанных инвалидами (ВПИ) составило 1,8 млн человек, в 2006 г. – 1,5 млн человек, в 2007 г. – 1,1 млн человек, в 2008 г. – 966,3 тыс. человек, в 2009 г. – 934,1 тыс. человек, в 2010 г. – 885,8 тыс. человек, в 2011 г. – 842,1 тыс. человек, в 2012 г. – 804,6 тыс. человек, в 2013 г. – 754 тыс. человек, в 2014 г. – 728,7 тыс. человек, в 2015 г. – 695,0 тыс. человек, в 2016 г. – 666,4 тыс. человек. Общее число ВПИ за 12 лет составило 11,7 млн человек, в среднем в год – 971,5 млн человек.

Исследование структуры первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации с учетом возраста свидетельствует, что инвалидами в молодом возрасте в среднем становились 156,2 тыс. человек (16,1% от общего числа инвалидов), инвалидами из числа лиц среднего возраста – 263,1 тыс. человек (27,1%). Преобладали ВПИ пожилого возраста, доля которых превышала ВПИ из числа других возрастных контингентов взрослого населения. В 2005–2016 гг. первично инвалидами признано 6,6 млн человек пожилого возраста (56,8% от общего числа инвалидов), в среднем 552,2 тыс. человек в год (56,8%).

<sup>1</sup> Конвенция ООН о правах инвалидов (Конвенция: принята резолюцией 61/106 Генеральной Ассамблеи 13 декабря 2006 г.).

<sup>2</sup> World Health Organisation, World Bank. World Report on Disability. Geneva. WHO; 2011.

<sup>3</sup> International Classification of Functioning, Disability and Health, Geneva, WHO, 2001.

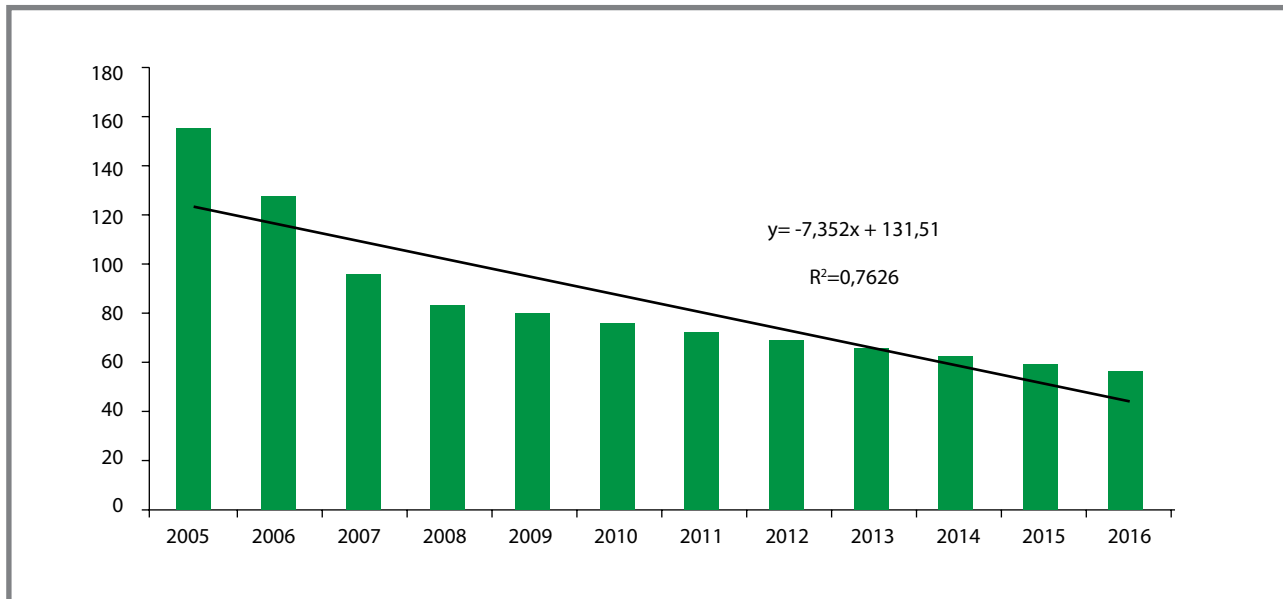
<sup>4</sup> Приказ Минздрава РФ от 29.12.2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации».

<sup>5</sup> Приказ Минтруда России от 13.06.2017 № 486н «Об утверждении Порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации или абилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, и их форм».

<sup>6</sup> Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями).

**Рисунок 1. Динамика уровня первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации в 2005–2016 гг. (на 10 тыс. населения)**

**Figure 1. Dynamics primary disability in adult population the Russian Federation in 2005–2016. (per 10 ths population)**



Результаты анализа структуры первичной инвалидности трудоспособного и пожилого возраста свидетельствуют, что в рассматриваемый период имело место увеличение удельного веса ВПИ трудоспособного возраста с 31,5% (2005 г.) до 49,5% (2010–2011 гг.) с последующим снижением до 47,0% в 2016 г. Удельный вес лиц пожилого возраста был максимальным в 2005 г. и 2006 г. и составлял 68,5% и 63,0% соответственно. В последующие годы отмечалось ежегодное снижение численности ВПИ пожилого возраста с 59,0% (2007 г.) до 50,9% (2012 г.). Однако в 2013, 2014 и 2015 гг. наметилась тенденция к увеличению численности ВПИ пожилого возраста – 51,7%, 52,6%, 53,2% соответственно (в 2016 г. – 53,0%). Таким образом, во все года исследуемого периода в структуре первичной инвалидности взрослого населения ВПИ пожилого возраста преобладали над трудоспособным контингентом. В гендерной структуре первичной инвалидности лиц пожилого возраста в среднем доля женщин инвалидов составляла 61,0% при динамике снижения с 66,1% (2005 г.) до 56,5% (2016 г.). Удельный вес ВПИ мужчин пожилого возраста повысился с 33,9% (2005 г.) до 43,5% (2016 г.); в среднем – 39%. Всего за 12 лет первично инвалидами признаны 4,0 млн женщин и 2,6 млн мужчин пожилого возраста.

Выявлены особенности изменения уровня первичной инвалидности в динамике. Данный показатель у общего контингента взрослого населения Российской Федерации составлял в 2005 г. 157,0 на 10 тыс. контингента, затем ежегодно уменьшался с 128,3 (2006 г.) до 56,7 (2016 г.) (сокращение на 63,9%). В целом, при анализе динамики уровня первичной инвалидности взрослого населения страны за 12 лет (2005–2016 гг.) можно отметить устойчивую тенденцию снижения уров-

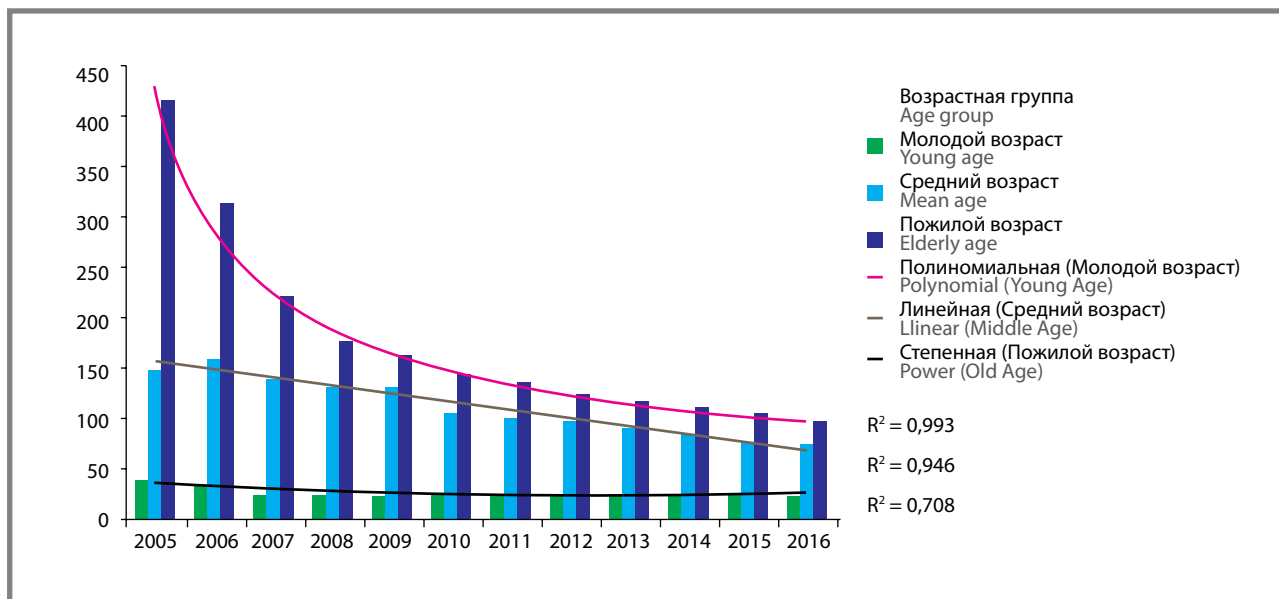
ня первичной инвалидности с величиной коэффициента аппроксимации для линейного уравнения тренда 0,763 (рис. 1).

Динамика уровня первичной инвалидности имела аналогичный характер во всех основных возрастных группах взрослого населения с максимальным темпом убыли в 2007 г., составляя в контингенте среднего возраста – 13,6%, среди пожилых – 30,1% и среди молодых – 23,8%. Наиболее существенное снижение уровня первичной инвалидности (в 4,3 раза) произошло в пожилом возрасте. Коэффициент аппроксимации уравнения тренда составил 0,993 (рис. 2). При этом линейное уравнение тренда объясняет вариацию исходных данных на 70,8%. В тоже время, необходимо отметить, что уровень первичной инвалидности наиболее высокий в контингенте лиц пожилого возраста, составляя в 2005 г. 422,5 на 10 тыс. контингента, снизился в 2015, 2016 гг. до 105,2 и 98,2 соответственно, превосходя показатели распространенности первичной инвалидности в молодом (в динамике 39,9–22,2 на 10 тыс. контингента) и в среднем возрасте (в динамике 151,5–76,3 на 10 тыс. контингента).

Основной причиной ВПИ в молодом возрасте была ВИЧ-инфекция (4,6 тыс. человек – 85,0%), а также туберкулез (10,8 тыс. человек – 64,9%), психические расстройства (14,7 тыс. человек – 44,7%), последствия травм, отравлений и др. (12,6 тыс. человек – 49,3%) и производственные травмы (896 тыс. человек – 48,4%) (рис. 3). В структуре причин инвалидности среди лиц среднего возраста преобладали профессиональные болезни (696 человек – 56,8%) (см. рис. 3). В пожилом возрасте причины ВПИ: злокачественные новообразования (130,9 тыс. человек – 61,7%), болезни: системы кровообращения (129,2 тыс. че-

**Рисунок 2. Динамика уровня первичной инвалидности в различных возрастных группах взрослого населения Российской Федерации в 2005–2016 гг. (на 10 тыс. контингента)**

**Figure 2. Dynamics primary disability in various adult age groups of the Russian Federation in 2005–2016 (per 10 ths contingent)**



ловек – 62,4%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (17,7 тыс. человек – 41,7%), эндокринной системы (6,6 тыс. человек – 53,2%), органов дыхания (6,1 тыс. человек – 46,9%), органов зрения (13,5 тыс. человек – 65,7%) и слуха (9,0 тыс. человек – 68,5%), нервной системы (9,5 тыс. человек – 36,7%), мочеполовой системы (3,3 тыс. человек 38,1%) (см. рис. 3).

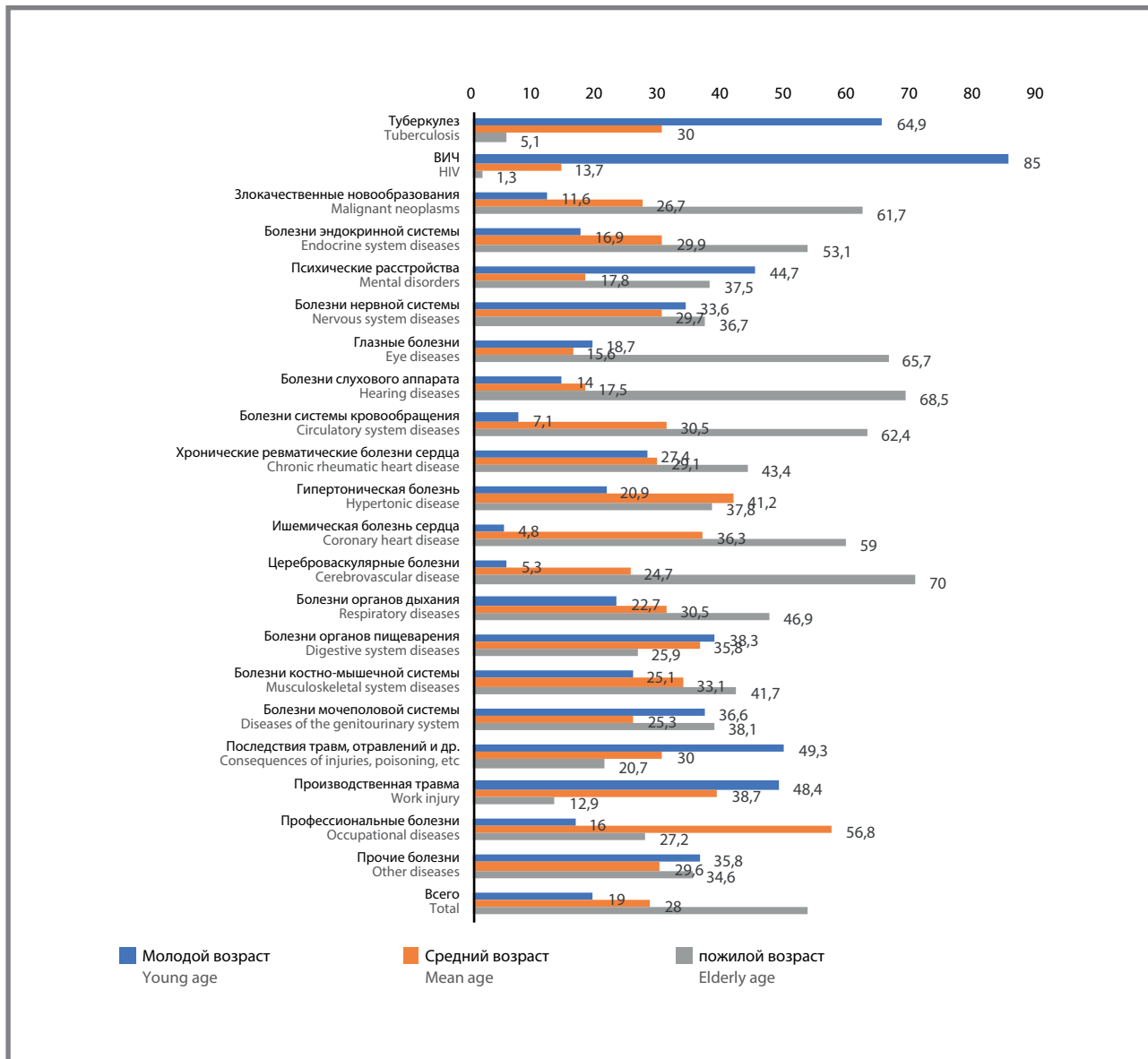
Оценка структуры первичной инвалидности выявила основные ее причины: злокачественные новообразования (212,2 тыс. человек – 31,8%), болезни системы кровообращения (207,0 тыс. человек – 31,1%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (42,3 тыс. человек – 6,3%), психические расстройства (32,1 тыс. человек – 4,8%), болезни нервной системы (25,8 тыс. человек – 3,9%), последствия травм, отравлений и др. (25,5 тыс. человек – 3,8%), глазные болезни (20,6 тыс. человек – 3,1%), туберкулез (16,7 тыс. человек – 2,5%), профессиональные болезни (1,2 тыс. человек – 0,2%), болезни органов пищеварения (14,2 тыс. человек – 2,1%), болезни слухового аппарата (13,2 тыс. человек – 2,0%), болезни органов дыхания (13,0 тыс. человек – 1,9%), болезни эндокринной системы (12,5 тыс. человек – 1,9%), болезни мочеполовой системы (8,7 тыс. человек – 1,3%); производственная травма (1,9 тыс. человек – 0,3%) и прочие (14,2 тыс. человек – 2,1%). Сводные данные о структуре ВПИ в Российской Федерации по группам инвалидности свидетельствуют, что инвалидов I группы ежегодно в среднем – 13,2% (11,1 на 10 тыс. контингента), II группы – 48,2% (40,5 на 10 тыс. контингента), III группы – 38,6% (32,4 на 10 тыс. контингента). Выявлена динамика роста удельного веса ВПИ первой группы (с 10,7% до 19,0%), существенное

сокращение ВПИ второй группы (с 59,9% до 37,1%) и рост ВПИ третьей группы (с 29,4% до 43,9%), которая с 2014 г. начинает занимать первое ранговое место в структуре первичной инвалидности.

Анализ эпидемиологии повторной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации за 12 лет (2005–2016 гг.) показал, что повторно признано инвалидами 23,1 млн человек, среди которых ППИ молодого возраста – 7,2 млн (31,2%), ППИ среднего возраста – 9,6 млн (41,4%), ППИ пожилого возраста – 6,3 млн человек (27,4%).

Результаты анализа динамики повторной инвалидности (ПИ) демонстрируют снижение общего показателя выхода на повторную инвалидность (с 2,4 млн человек в 2005 г. до 1,4 млн человек в 2016 г.), в том числе и среди трудоспособного населения, удельный вес которого в рассматриваемый период снизился с 87,9% до 56,5%. В тоже время среди лиц пожилого возраста наблюдалась противоположная тенденция, их доля выросла с 12,1% до 43,5% в общем контингенте ПИ в Российской Федерации.

Выявлены особенности изменения уровня повторной инвалидности в динамике. Данный показатель у общего контингента взрослого населения страны в 2005 г. составлял 207,6 на 10 тыс. контингента, затем ежегодно снижался с 207,4 (2006 г.) до 127,9 (2014 г.), соответственно до 120,1, 116,4 в 2015 и 2016 гг. (уменьшение на 44%). Эту устойчивую тенденцию снижения отражает величина коэффициента аппроксимации линейного уравнения тренда, составившая 0,922 (рис. 4). При этом выявлен неодинаковый характер изменений в возрастных группах: снижение в 2,6 раз уровня ПИ среди лиц молодого возраста ( $R^2 = 0,934$ ) и в 2,9 раза среди лиц среднего возраста

**Рисунок 3. Причины первичной инвалидности в основных возрастных группах взрослого населения Российской Федерации в 2016 г. (%)****Figure 3. The causes of primary disability in the main age groups adult population of the Russian Federation in 2016 (%)**

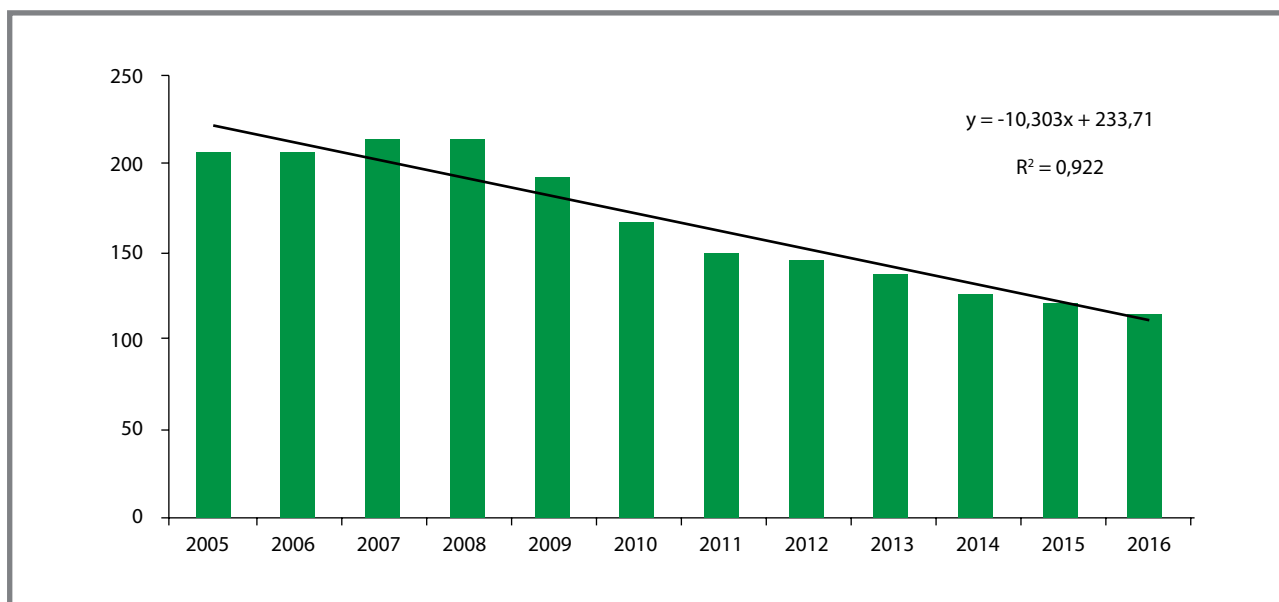
( $R^2 = 0,873$ ), но увеличение, хотя и менее устойчивое среди лиц пожилого возраста ( $R^2 = 0,546$ ).

Оценка структуры повторной инвалидности по возрасту и причинам показала: среди лиц молодого возраста преобладали ВИЧ-инфекция (6,3 тыс. человек – 80,6%), туберкулез (20,0 тыс. человек – 58,0%), психические расстройства (90,1 тыс. человек – 69,3%), последствия травм, отравлений и др. (30,9 тыс. человек – 50,5%), болезни мочеполовой системы (8,9 тыс. человек – 43,8%), нервной системы (30,2 тыс. человек – 43,9%), прочие болезни (16,7 тыс. человек – 45,3%); среди лиц среднего возраста больше, чем в других возрастных группах было: профессиональных болезней (3,3 тыс. человек – 63,3%), производственных травм (2,1 тыс. человек – 42,2%), болезней органов пищеварения (8,8 тыс. человек – 37,9%);

среди лиц пожилого возраста преобладали: злокачественные новообразования (182,4 тыс. человек – 61,1%), болезни системы кровообращения (231,7 тыс. человек – 55,6%), глазные болезни (24,7 тыс. человек – 48,4%), болезни слухового аппарата (8,3 тыс. человек – 43,9%), болезни костно-мышечной системы (49,6 тыс. человек – 41,4%), эндокринной системы (14,8 тыс. человек – 40,8%), органов дыхания (13,1 тыс. человек – 39,2%).

Сводные данные о структуре ПИ в Российской Федерации по группам инвалидности показывают, что доля инвалидов I группы ежегодно в среднем составляла 8,3% (13,8 на 10 тыс. контингента), II группы – 43,5% (72,7 на 10 тыс. контингента), III группы – 48,2% (80,2 на 10 тыс. контингента). Среди контингенте ПИ наиболее часто устанавливалась инвалидность третьей группы, как и при ВПИ.

## Original Articles

**Рисунок 4. Динамика уровня повторной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации (на 10 тыс. населения)****Figure 4. Dynamics repeated disability in adult of Russian Federation (per 10 ths people)**

Полученные нами результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что в настоящее время сохраняется низкий уровень реабилитации и абилитации инвалидов в Российской Федерации (табл. 1). В целом по стране положительные результаты реализации ИПРА были достигнуты у 48,4% инвалидов за исключением пострадавших в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний (2016 г.), среди которых положительные результаты реабилитации были достигнуты у 63,8% инвалидов, из них наиболее значимые показатели отмечены по частичной компенсации утраченных функций (41,7%).

Рост первичной инвалидности имел место в Чукотском АО, Пензенской области, а повторной – в Республиках Мордовия, Коми, Карелия, Алтай, Удмуртской Республике, Курганской, Смоленской, Архангельской и особенно в Пензенской областях. Позитивная динамика значительного снижения первичной инвалидности отмечена в Ивановской, Кировской и Ярославской областях, в Республиках Карелия и Ингушетия, в Камчатском крае, в Чеченской Республике.

Стабильно высокий уровень повторной инвалидности, превосходящий среднероссийский показатель, регистрировался в Курской, Тамбовской, Калужской, Ульяновской и Иркутской областях, Красноярском крае, Республиках Тыва, Калмыкия, Саха (Якутия), Чувашской республике, Ямало-Ненецком АО и Еврейской автономной области.

Однако в большинстве федеральных округов имело место значительное падение интенсивного показателя как по первичной ( $r = -0,870$ ;  $p < 0,001$ ), так и по повторной инвалидизации ( $r = -0,598$ ;  $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция при-

существовала и во всех субъектах Российской Федерации (ВПИ:  $r = -0,524$ ;  $p < 0,001$ ; ПИ:  $r = -0,216$ ;  $p < 0,001$ ).

В соответствии с Федеральным законом от 24.11.1995 №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» деятельность службы реабилитации лиц с ограниченными возможностями выступает важнейшим индикатором здоровья населения и эффективности системы здравоохранения.

Данные официальной отчетности один из важнейших источников получения информации, однако приведенная в них совокупность данных ограничена внесенными в соответствующие отчетные формы сведениями и, следовательно, содержит далеко не всю информацию, которая бы позволяла в полной мере судить о проблемах, возникающих в связи с инвалидностью. По этой причине очевидна необходимость проведения специальных исследований.

Впервые в рамках современной концепции инвалидности проведено исследование структуры и динамики первичной и повторной инвалидности в различных возрастных группах взрослого населения Российской Федерации за длительный период (2005–2016 гг.), а также анализ и ранжирование причин, приведших к ВПИ и ПИ.

В Российской Федерации с 2004 г. аналогично глобальным тенденциям отмечается рост численности граждан пожилого возраста [1,2].

Этот процесс в 2006–2008 гг. сопровождался убылью граждан трудоспособного возраста. Люди старшего поколения (около 80%) страдают множественной хронической патологией. У одного пациента пожилого возраста старше 60 лет в среднем выявляется четыре–пять различных хронических заболеваний [3–5]. Накопление нарушений функ-

**Таблица 1. Показатели реабилитации переосвидетельствованных инвалидов из числа взрослого населения Российской Федерации в 2011–2016 гг. (абс. число, % от переосвидетельствованных)**  
**Table 1. Rehabilitation indicator of re-examined adult disabled people of Russian Federation in 2011–2016 (Absolute number, % re-examined)**

Год Year	Группа инвалидности Disability group	Полная реабилитация Full rehabilitation		Частичная реабилитация Partial rehabilitation		Утяжеление инвалидности Disability aggravation	
		абс. число abs. number	%	абс. число abs. number	%	абс. число abs. number	%
2011	Всего Total	89315	4,9	127039	7,0	200807	11,1
	I группа group	1304	2,5	5696	11,1	0	0,0
	II группа group	4505	0,6	121343	15,1	88626	11,0
	III группа group	83506	8,8	0	0,0	112181	11,8
2012	Всего Total	86559	5,0	123117	7,1	198473	11,4
	I группа group	347	0,5	13604	18,1	0	0,0
	II группа group	7247	1,0	109513	14,9	86623	11,7
	III группа group	78965	8,6	0	0,0	111850	12,1
2013	Всего Total	79883	4,9	114323	7,0	187738	11,5
	I группа group	125	0,2	9175	14,5	0	0,0
	II группа group	3804	0,6	105148	15,4	81564	12,0
	III группа group	75954	8,5	0	0,0	106174	11,9
2014	Всего Total	78958	5,1	114323	7,4	187738	12,2
	I группа group	81	0,1	9972	15,4	0	0,0
	II группа group	3008	0,5	101761	16,2	77498	12,3
	III группа group	75869	9,0	0	0,0	101714	12,1
2015	Всего Total	103899	6,8	109316	7,2	180388	11,9
	I группа group	85	0,1	10536	18,1	0	0,0
	II группа group	5397	0,9	98780	16,5	78578	13,1
	III группа group	93225	11,3	0	0,0	101810	12,3
2016	Всего Total	80295	5,5	73724	5,1	171330	11,8
	I группа group	98	0,2	9042	15,7	0	0,0
	II группа group	4095	0,7	64682	11,6	75767	13,5
	III группа group	71463	9,0	0	0,0	95563	12,0

## Original Articles

ций органов и систем способствует снижению адаптационных возможностей организма и ассоциируется с ограничением жизнедеятельности, что влечет за собой рост рисков инвалидности в пожилом возрасте и необходимости медико-социальной реабилитации [6–10].

Именно демографические изменения в XXI веке будут определять глобальные экономические тренды развития стран мира [11–12]. В этом аспекте в настоящее время мировое сообщество акцентирует внимание не только на рисках, связанных с глобальным процессом старения населения, но и на последствиях этого демографического феномена.

Созданная в результате проведенного исследования база данных, отражающая эпидемиологическую картину инвалидности взрослого населения Российской Федерации, позволяет планировать мероприятия по медико-социальной реабилитации граждан с нарушением здоровья и для профилактики инвалидности, что обеспечит целевое использование ресурсов здравоохранения, оптимальное распределение и экономию бюджетных средств.

## Выводы

1. Закономерностью эпидемиологии инвалидности взрослого населения является преобладание

инвалидов пожилого возраста и сокращение числа инвалидов других возрастных категорий. Имеет место региональная дифференциация распространенности инвалидности среди взрослого населения на территориях федеральных округов и субъектов Российской Федерации (2010–2016 гг.).

2. Динамика тяжести первичной и повторной инвалидности имеет разнонаправленный характер. Среди ВПИ выявлен рост первой и третьей группы инвалидности и существенное сокращение второй. Среди ППИ также наиболее часто устанавливается третья группа инвалидности.

3. В целях повышения эффективности реабилитации инвалидов считаем необходимым разработку единой системы контроля за осуществлением технологий восстановительного лечения и социализации в рамках единого непрерывного процесса медико-социальной реабилитации на всех уровнях ее осуществления на межведомственной основе.

4. Считаем целесообразным внедрение в работу медицинских организаций основополагающих принципов клинико-экспертной диагностики в соответствии с требованиями Международной классификации функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья.

## Литература

1. Соколовская Т.А. Демографические проблемы и состояние здоровья населения пожилого возраста. *Геронтология* 2013; (1): 60–71.
2. *World population prospects: the 2017 revision*, UN Department of Economic and Social Affairs, 2017.
3. Ткачева О.Н. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора* 2016; (4): 31–35.
4. World Health Organization. *World report on ageing and health*. 2015. <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
5. Roehr S., et al., 2016, Roehr S., Villringer A., Angermeyer M.C. Outcomes of stable and unstable patterns of subjective cognitive decline – results from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *BMC Geriatr.*, 2016; Vol. 16. (1). doi:10.1186/s12877-016-0353-8.
6. Hida T., Harada A., Imagama S., Ishiguro N. Managing sarcopenia and its related– fractures to improve quality of life in geriatric populations. *Aging Dis.*, 2013; Vol. 5. (4): 226–237.
7. Spahni S., Morselli D., Perrig-Chiello P., Bennett K. M. Patterns of Psychological Adaptation to Spousal Bereavement in Old Age. *Gerontology* 2015; 61 (5): 456–468, DOI: 10.1159/000371444.
8. World Health Organisation, World Bank. *World Report on Disability*. Geneva. WHO; 2011. [https://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report.pdf](https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf)
9. Дымочка М.А., Гришина Л.П., Волкова З.М. Особенности динамики показателей инвалидности среди взрослого и детского населения Российской Федерации. *Медико – социальные проблемы инвалидности* 2017; (3): 8–16.
10. Пузин С.Н., Шургая М.А., Меметов С.С., Свириденко А.В. Современные тенденции региональной дифференциации инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у граждан пожилого возраста в Российской Федерации. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико– социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии* 2017; (1): 33–41.
11. Стародубов В.И. Состояние здоровья населения и перспективы развития здравоохранения в России. *Инновационное развитие здравоохранения* 2013; 125–142.
12. Arxer S.L., Murphy J.W. *The Symbolism of globalization, development, and aging*. Dordrecht: Springer; 2012: 169 p. <http://USYD.eblib.com.au/patron/FullRecord.aspx?p=994408>, accessed 21 July 2015.

## References

1. Sokolovskaya T.A. *Demographic problems and the state of health of the elderly*. *Gerontology* 2013; (1): 60–71. (In Russ.).
2. *World population prospects: the 2017 revision*, UN Department of Economic and Social Affairs, 2017.
3. Tkacheva O.N. The modern concept of the development of geriatric care in the Russian Federation. *Bulletin of Roszdravnadzor* 2016; (4): 31–35. (In Russ.).
4. World Health Organization. *World report on ageing and health*. 2015. <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
5. Roehr S., et al., 2016, Roehr S., Villringer A., Angermeyer M.C. Outcomes of stable and unstable patterns of subjective cognitive decline - results from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *BMC Geriatr.*, 2016; Vol. 16. (1). doi: 10.1186/s12877-016-0353-8.
6. Hida T., Harada A., Imagama S., Ishiguro N. Managing sarcopenia and its related– fractures to improve quality of life in geriatric populations. *Aging Dis.*, 2013; Vol. 5. (4): 226–237.
7. Spahni S., Morselli D., Perrig-Chiello P., Bennett K. M. Patterns of Psychological Adaptation to Spousal Bereavement in Old Age. *Gerontology* 2015; 61 (5): 456–468, DOI: 10.1159/000371444.
8. World Health Organization, World Bank. *World Report on Disability*. Geneva. WHO 2011. [https://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report.pdf](https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf)
9. Dymochka M.A., Grishina L.P., Volkova Z.M. Features of the dynamics of disability indicators among the adult and children's population of the Russian Federation. *Medical and social problems of disability* 2017; (3): 8–16. (In Russ.).
10. Puzin S.N., Shurgaya M.A., Memetov S.S., Sviridenko A.V. Current trends in the regional differentiation of disability due to diseases of the circulatory system in elderly citizens in the Russian Federation. *Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and the Rehabilitation Industry* 2017; (1): 33–41. (In Russ.).
11. Starodubov V.I. *The state of public health and the prospects for the development of healthcare in Russia*. *Innovative Health Development* 2013: 125–142. (In Russ.).
12. Arxer S. L., Murphy J.W. *The Symbolism of globalization, development, and aging*. Dordrecht: Springer; 2012: 169 p. <http://USYD.eblib.com.au/patron/FullRecord.aspx?p=994408>, accessed July 21, 2015.



## Об авторах

- **Сергей Никифорович Пузин** – д. м. н. профессор, профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Сеченовского Университета; заведующий кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. s.puzin2012@yandex.ru.
- **Марина Арсеньевна Шургая** – д. м. н., доцент кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. daremar@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3856-893X>.
- **Нина Васильевна Дмитриева** – преподаватель кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. ninamedexp@gmail.com
- **Гагик Эдуардович Погосян** – к. м. н., заведующий хирургическим отделением Городской клинической больницы им. Е. О. Мухина. 111399, Москва, Федеративный проспект, 17. offi.gp@gmail.com.
- **Инна Владимировна Лялина** – полковник внутренней службы, руководитель Главного клинического центра медицинской и социальной реабилитации. 119991, Москва, ГСП-1, Житная ул., 14. inna-lyalina@yandex.ru.
- **Ася Мурадовна Маммараева** – врач стоматолог КДЦ «Измайловский» Национального медико-хирургического Центра имени Н. И. Пирогова. 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. 1701235@mail.ru.
- **Татьяна Анатольевна Иванова** – заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Диагностического центра № 3, 109444 Москва, ул. Сормовская, 9. iivanovata@yandex.ru.
- **Лилия Султановна Идрисова** – к. м. н., главный врач Республиканского клинического центра охраны здоровья матери и ребенка имени Аймани Кадыровой, 364051, Чеченская республика, Грозный, улица им С. Ш. Лорсанова 1. rkcozmir\_ak@mail.ru.

Поступила: 08.08.2019. Принята к печати: 20.09.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Sergey N. Puzin** – Dr. Sci. (Med.), professor, professor of Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation of Sechenov University; Head of Department of Geriatrics and Medical-Social Expertise of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, Russia, 125993 s.puzin2012@yandex.ru.
- **Marina A. Shurgaya** – Dr. Sci. (Med.), associate professor of Geriatrics and Medical and Social Expertise of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, Russia, 125993. daremar@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3856-893X>.
- **Nina V. Dmitrieva** – lecturer of Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, Russia, 125993. ninamedexp@gmail.com.
- **Gagik E. Pogosyan** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of E. O. Mukhin City Clinical Hospital, Federal Avenue, 17. Moscow, Russia. 111399. offi.gp@gmail.com.
- **Inna V. Lyalina** – head of the Federal Clinical Hospital of Main Clinical Center for Medical and Social Rehabilitation of the Federal Penitentiary Service, Zhitnaya St., 14, Moscow, Russia, 119991. inna-lyalina@yandex.ru.
- **Asya M. Mammaraeva** – stomatologist of National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov., Nizhnaya Pervomayskaya st., 70, Moscow, Russia, 105203.1701235@mail.ru.
- **Tatyana A. Ivanova** – deputy chief physician for clinical expertise of Diagnostic Center No. 3, Sormovskaya st., 9. Moscow, Russia, 109444. iivanovata@yandex.ru.
- **Liliya S. Idrisova** – Cand. Sci. (Med.), chief physician of Republican Clinical Center for Maternal and Child Health named after Aimani Kadyrova, S. Sh. Loranov st., 1, Grozny, Chechen Republic, 364051, rkcozmir\_ak@mail.ru.

Received: 08.08.2019. Accepted: 20.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

## Заявление ВОЗ в связи с позицией социальных сетей Facebook и Instagram относительно распространения ложной информации о вакцинах

Всемирная организация здравоохранения приветствует сделанное компанией Facebook заявление о ее твердой решимости обеспечить пользователям возможность искать и находить основанную на фактах информацию о вакцинах в сетях Instagram и Facebook, в том числе посредством поискового сервиса, в группах, на пользовательских страницах и форумах.

Facebook будет отсылать миллионы своих пользователей к точным и достоверным информационным материалам ВОЗ о вакцинопрофилактике на нескольких языках, с тем чтобы жизненно важная информация по вопросам здоровья могла дойти до людей, которые нуждаются в ней больше всего.

Уже несколько месяцев Всемирная организация здравоохранения и Facebook ведут переговоры о необходимости обеспечения доступа пользователей к авторитетному источнику информации о вакцинопрофилактике и о противодействии распространению недостоверной информации.

Распространение ложной информации о вакцинах представляет собой серьезную угрозу здоровью населения мира, способную свести на нет успехи в борьбе с инфекционными заболеваниями, достигнутые за последние десятилетия.

Многие тяжелые и смертельные заболевания можно успешно предотвращать с помощью вакцинации. Речь идет о таких болезнях, как корь, дифтерия, гепатит, полиомиелит, холера, желтая лихорадка, грипп и т. д.

Крупнейшие цифровые медиа-платформы несут перед своими пользователями ответственность

за обеспечение доступа к точной фактической информации о вакцинах и здоровье. Было бы замечательно, если бы социальные сети и поисковые платформы объединили свои усилия для обеспечения своих пользователей максимальным доступом к достоверной научной информации о вакцинопрофилактике.

Мы ждем от участников цифрового информационного рынка более активного распространения во всем мире идеи – Вакцины Работают.

Мы ждем инноваций, которые способствуют здоровым формам поведения и помогают спасти жизни людей и защищать уязвимые группы населения. Сегодня в мире так много детей, чьи родители полностью поддерживают вакцинацию, но до сих пор не имеют доступа к этому жизненно важному средству профилактики.

Усилия со стороны социальных медиа-платформ должны сопровождаться конкретными шагами со стороны государства и системы здравоохранения, направленными на укрепление доверия к вакцинам.

Мы не можем позволить себе упускать имеющиеся у нас возможности по предотвращению распространения угрожающих человечеству болезней, от которых может защитить вакцинация. Здоровье Для Всех.

Источник: <https://www.who.int/news-room/detail/04-09-2019-vaccine-misinformation-statement-by-who-director-general-on-facebook-and-instagram>

## Эпидемиология неинфекционных заболеваний, обусловленных радиационным воздействием: итоги и перспективы

В. К. Иванов\*

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

### Резюме

**Актуальность.** Болезни системы кровообращения (БСК) наиболее важны для оценки радиационных рисков в области доз, меньших 1 Гр, так как они являются наиболее распространённой причиной смерти человека в мире. **Цель:** выявить дозовую зависимость частоты возникновения БСК у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. **Материалы и методы.** Объектом исследования является когорта ликвидаторов с известными индивидуальными дозами внешнего гамма-облучения всего тела. Определение групп потенциального радиационного риска ГПР по БСК основано на оценке избыточного относительного радиационного риска (ERR) и относительного радиационного риска (RR) в наблюдавшейся когорте ликвидаторов. Когорта российских ликвидаторов, численностью 134 тыс. человек, имеет среднюю накопленную дозу внешнего гамма-облучения всего тела 0,11 Гр и максимальные индивидуальные дозы около 1 Гр. С 1986 по 2012 гг. в этой когорте было диагностировано 12400 случаев смерти по причине БСК. **Результаты.** ГПР по БСК составляют ликвидаторы с накопленными дозами 0,15 Гр и более, прибывшие в чернобыльскую зону в течение первого года после аварии и работавшие там менее 6 недель. Полная численность ГПР составляла 9,5 тыс. человек (7% от численности когорты). Для этой ГПР статистически значимая ( $p < 0,001$ ) оценка RR равна 1,44 при 95% доверительном интервале (1,25; 1,66), а средняя накопленная доза – 0,23 Гр. 31% случаев смерти по причине БСК в ГПР следует отнести к радиационно-обусловленным. Численность ГПР на начало 2013 г. составляла 6155 человек. **Выводы.** Пожизненно в ГПР ожидается около 950 радиационно-обусловленных случаев смерти по причине БСК. Адресная профилактика БСК для ГПР могла бы существенно уменьшить радиационно-обусловленные потери лет жизни российских ликвидаторов.

**Ключевые слова:** радиационный эффект, избыточная смертность, группа радиационного риска, болезни системы кровообращения, ликвидаторы, чернобыльская авария, избыточный относительный риск, относительный риск, дозы облучения, адресная профилактика

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Иванов В. К. Эпидемиология неинфекционных заболеваний, обусловленных радиационным воздействием: итоги и перспективы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 24–32. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-24-32>.

### Epidemiology of Non-Communicable Diseases Associated with Exposure to Radiation: Research Results and Future Directions

VK Ivanov\*\*

A. F. Tsyba Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** The circulatory system diseases (CSD) are the leading cause of peoples' death globally. Therefore the assessment of radiation risk of mortality for CSD is the most important task for radiation epidemiology, especially in low dose range (below 1 Gy). **Aim:** to establish the relationship between circulatory diseases incidence among the Chernobyl emergency accident workers (liquidators) and radiation dose they got. **Materials and methods.** The object under study is the cohort of liquidators with known individual doses of external gamma exposure of whole body. The group of potential risk is identified by values of excess relative risk (ERR) and relative risk (RR) estimated in the cohort of 134 thousand people, the average radiation dose is 0.11 Gy, maximum individual dose is about 1 Gy. For the period of follow up from 1986 through 2012 12400 deaths were caused by CSD. **Results.** The group of potential radiation risk comprises of the liquidators with accumulated doses 0.15 Gy and above, they arrived in the Chernobyl exclusion zone in the first year after the accident and stayed there less than 6 weeks. The total size of the identified group was 9.5 thousand people (7% of the cohort members). In the group of potential radiation risk the statistically significant value of RR is 1.44 (95% CI: 1.25; 1.66), average

\* Для переписки: Иванов Виктор Константинович, чл.-корр. РАН, председатель Российской научной комиссии по радиологической защите, заместитель директора Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба, 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. +7 (484) 399-30-79, [nrer@obninsk.com](mailto:nrer@obninsk.com). ©Иванов В. К.

\*\* For correspondence: Ivanov Victor K., Corresponding Member of RAS, deputy director of Center of Radiology, 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. +7 (484) 399-30-79, [nrer@obninsk.com](mailto:nrer@obninsk.com).

accumulated dose is 0.23 Gy. In this risk group 31% of deaths from CSD should be considered as associated with radiation. In the beginning of 2013 the size of the group of potential radiation risk was 6155 liquidators. **Conclusions.** For remained life about 950 radiation induced deaths from CSD are expected. Adherence of liquidators of the risk group to prevention and control of circulatory system diseases would significantly decrease years of life lost due to radiation exposure in this cohort.

**Key words:** radiation effect, excess mortality, radiation risk group, circulatory system diseases, liquidators, Chernobyl accident, excess relative risk, relative risk, radiation doses, targeted prevention

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Ivanov VK Epidemiology of Non-Communicable DiseaseS Associated with Exposure to Radiation: Research Results and Future Directions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 24–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-24-32>.

## Введение

В настоящее время в России атомная энергетика, являясь эффективным и безопасным энергоисточником, играет важную роль в электрогенерации. Атомные электростанции вырабатывают около 19% всей производимой в стране электроэнергии, а в европейской части России, где проживает более 70% населения страны, – около 40%.

Понятно, что вопросы радиационной безопасности населения и персонала играют ключевую роль в дальнейшем успешном развитии атомной энергетики. Нормы радиационной безопасности в стране разрабатывает Российская научная комиссия по радиологической защите при Отделении медицинских наук РАН. При этом широко используются результаты эпидемиологических исследований неинфекционных заболеваний онкологической и неонкологической природы при радиационном воздействии на человека.

Действие ионизирующей радиации на здоровье человека при дозах облучения менее 1 Гр проявляется, в основном, в виде долговременных стохастических эффектов, таких как увеличение частоты злокачественных новообразований (ЗНО). Для стохастических радиационных эффектов в настоящее время общепринята линейная беспороговая зависимость доза-эффект [1].

Механизмы возникновения радиационно-индуцированных ЗНО хорошо изучены, так как традиционно являлись основным предметом изучения радиационной биологии. На эпидемиологическом уровне оценки коэффициентов радиационных рисков ЗНО были в основном получены к 1990 г. на когорте лиц, переживших атомные бомбардировки городов Хиросимы и Нагасаки в Японии (когорта Life Span Study, LSS) [2]. Эти оценки до сих пор используются для обоснования современной системы радиологической защиты [1]. Когорта LSS наблюдалась с 1950 г. и в настоящее время наблюдение продолжается, т.е. уже 65 лет.

Анализ смертности в когорте LSS также показал статистическую значимость ассоциации между дозой ионизирующей радиации и некоторыми не-раковыми заболеваниями при уровне доз, меньших, чем порог различных детерминистических

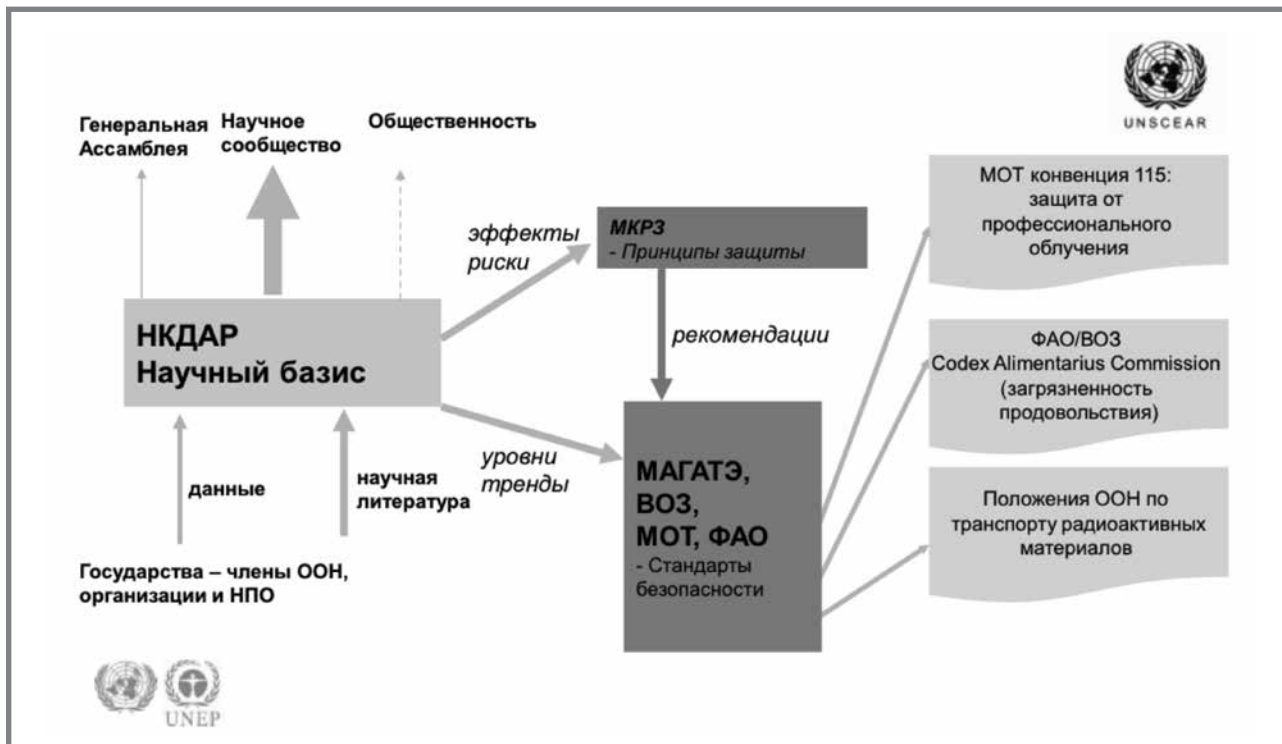
эффектов ( $< 1$  Гр) [3]. В то время как некоторые из этих заболеваний были неопластическими, т.е. могли рассматриваться как беспороговые стохастические эффекты, значимые избыточные риски наблюдались в отношении смертности от инсульта, заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, которые по природе не являются неопластическими.

В России пожизненный учёт изменений состояния здоровья лиц, подвергшихся радиационному воздействию, с целью оказания им адресной медицинской помощи, обеспечивает Национальный радиационно-эпидемиологический регистр (НРЭР). Предшественник НРЭР, Всесоюзный распределённый регистр, был создан по решению Правительства СССР в 1986 г. В настоящее время НРЭР функционирует во исполнение Федерального закона от 30 декабря 2012 г. № 329-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части обеспечения учёта изменений состояния здоровья отдельных категорий граждан, подвергшихся радиационному воздействию», в целях «использования результатов обязательного специального медицинского наблюдения (диспансеризации) за состоянием здоровья зарегистрированных в нём граждан для оказания им адресной медицинской помощи, а также прогнозирования медицинских радиологических последствий, в том числе отдалённых последствий».

Оказание адресной медицинской помощи лицам, подвергшимся радиационному воздействию, предполагает осуществление мер по профилактике и ранней диагностике радиационно-связанных заболеваний, прежде всего, для групп лиц с наибольшими возможными радиационными рисками. Такие группы потенциального радиационного риска (ГПР) выделяются на основе статистических оценок коэффициентов радиационных рисков по данным радиационно-эпидемиологических наблюдений и выработанных критериев отнесения лиц к ГПР (рис. 1, 2).

Болезни системы кровообращения (БСК) наиболее важны для оценки радиационных рисков в области доз, меньших 1 Гр, так как они являются наиболее распространённой причиной смерти человека. Однако изменения в системе

**Рисунок 1. Функциональная среда (международный уровень)**  
 Figure 1. Functional organization (international level)



**Рисунок 2. Формирование групп потенциального радиационного риска**  
 Figure 2. Identification of groups of potential radiation risk among liquidators



кровообращения при действии ионизирующего излучения в диапазоне доз до 1 Гр наименее изучены, и механизмы действия радиации остаются гипотетическими. Перенос статистических оценок

радиационных рисков БСК с японской когорты LSS на другие когорты и популяции, фактически ничем не обоснован. Поэтому формирование ГПР по БСК (и по другим нераковым заболеваниям)

**Рисунок 3. Национальный радиационно-эпидемиологический регистр**  
**Figure 3. National Radiation-Epidemiological Registry**



для российских облученных когорт и популяций должно проводиться на основе анализа российских радиационно-эпидемиологических данных.

На учёте в НРЭР состоит 777 тыс. облученных граждан РФ (рис. 3). Из всех зарегистрированных в НРЭР лиц наибольшими дозами внешнего гамма-облучения всего тела характеризуется когорта российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов) численностью 134,3 тыс. человек, со средней дозой 0,11 Гр и максимальной дозой около 1 Гр. При этом только 1% ликвидаторов имеет дозы более 0,3 Гр.

Основной целью представленного исследования является определение ГПР по БСК для российских ликвидаторов.

### Материалы и методы

Источником данных для исследуемой ретроспективной когорты ликвидаторов являлась база данных федерального уровня НРЭР. Определение ГПР по БСК основано на оценке избыточного относительного радиационного риска (ERR) и относительного радиационного риска (RR) смертности по причине БСК в ретроспективной когорте российских ликвидаторов. Данные наблюдений в ретроспективной когорте анализировали за 1986–2012 гг. Для оценки ERR и RR использовали регрессионные модели радиационного риска для когортных наблюдений с проверкой нулевой гипотезы (отсутствие радиационного риска) по тесту отношения правдоподобий Breslow [4]. ГПР определялась как выделенная группа (подкогорта) ликвидаторов, для которой радиационный риск

смертности по причине БСК наблюдался в данном исследовании на статистически значимом уровне.

В ретроспективную когорту были включены ликвидаторы мужского пола в возрасте 18–75 лет на начало периода работ в зоне аварии, въехавшие в зону аварии с 26.04.1986 г. по 31.12.1990 г., с официально зарегистрированными индивидуальными дозами внешнего гамма-облучения всего тела, накопленными за весь период работ ликвидатора. Ликвидаторы женского пола не исследовались из-за их малочисленности (1,8 тыс. человек из когорты 134,3 тыс. человек с известными дозами). Диагнозам БСК (IX класс МКБ-10 [5]) соответствуют кодировки внутри рубрик I00–I99. Ликвидаторы, имевшие до даты въезда в зону аварии диагнозы БСК, не включались в когорту (в силу определения понятия «когорта»). Кроме того, из исследования были исключены ликвидаторы, имевшие до 2012 г. включительно диагнозы злокачественных новообразований.

Основным исходом при оценке радиационных рисков и определении ГПР в данном когортном исследовании являлся случай смерти по причине БСК. Дата смерти учитывалась с точностью до года. Продолжительность периода наблюдения (время под риском) для каждого ликвидатора определялась от даты его въезда в зону аварии до минимальной из следующих дат: даты смерти по причине БСК, даты выхода из-под наблюдения по иным причинам (включая смерть по иной причине) или 31.12.2012 г.

Оценка радиационных рисков смертности по причине БСК проводилась как в целом

## Original Articles

по всей ретроспективной когорте, так и в подгруппах (подкогортах) ликвидаторов, отличающихся средними накопленными и среднесуточными дозами облучения. Подкогорты выделялись по периодам начала работ в зоне чернобыльской аварии: с 26.04.1986 г. по 25.04.1987 г. («Когорта А»), с 26.04.1987 г. по 31.01.1988 г. («Когорта Б»), с 01.02.1988 г. по 31.12.1990 г. («Когорта В»), а также по продолжительности работ (Т) ликвидаторов в зоне аварии, три продолжительности:  $T < 6$  недель,  $6 \text{ недель} \leq T < 12$  недель,  $T \geq 12$  недель.

Общая численность ликвидаторов, удовлетворяющих критериям соответствия для включения в исследуемую когорту, составила 106 114 человек (мужчин), со средним возрастом на дату въезда в зону аварии 33,6 года, средней продолжительностью работ (Т) в зоне аварии 11,7 недель и средней накопленной за время работ дозой 0,112 Гр. Суммарное время под риском (PY) в когорте превышало 2,2 млн человеко-лет. Основные характеристики подкогорт по периодам въезда в зону аварии и по длительности работ приведены в таблице 1. Для ликвидаторов с длительностью работ в зоне аварии менее 6 недель значение средней мощности дозы составило 0,02 Гр/сут. Наименьшее значение мощности дозы (менее 0,001 Гр/сут) характерно для ликвидаторов с длительностью работ более 12 недель.

Для анализа результатов исследования применялся специализированный пакет статистических программ Epicure [6] компании Hirossoft International Corporation, США. Данный пакет программ является стандартным средством обработки радиационно-эпидемиологических данных, с помощью которого, в частности, анализировались данные по когорте LSS [2,3]. Такие исходные количественные данные, как доза облучения, возраст ликвидатора, время под риском, а также рассчитываемые показатели смертности и радиационные риски были представлены в формате действительных чисел. Остальные переменные рассматривались как категориальные.

Индивидуальные данные о ликвидаторах группировали в таблицу путём разбиения на 26 страт по календарному году (с 1986 г. по 2012 г.), на 15 страт по достигнутому возрасту (нижние границы страт: 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 лет), на 15 страт по регионам проживания ликвидаторов (региональные центры НРЭР: Северный; Северо-Западный; Центральный; Волго-Вятский; Центрально-Чернозёмный; Поволжский; Северо-Кавказский; Уральский; Западно-Сибирский; Восточно-Сибирский; Дальневосточный; Брянский областной; Калужский областной; Орловский областной; Тульский областной) – всего 5850 страт

**Таблица 1. Основные характеристики исследованных когорт ликвидаторов**  
**Table 1. Main characteristics of Chernobyl liquidators cohorts of liquidators**

Даты въезда в зону аварии (Date of entry to the Chernobyl exclusion zone)	Длительность работ (Т), недели (Duration of work inside the zone (T), weeks)	Численность когорты, человек (Cohort size persons)	Средний возраст на дату въезда в зону аварии, лет (Average age at the date of entry to the exclusion zone, yrs)	Средняя накопленная доза, Гр (Average cumulative dose, Gy)	Среднесуточная доза, Гр/сут (Average daily dose, Gy/day)
26.04.1986 г. – 25.04.1987 г.	$T < 6$	16037	32,7	0,163	0,0205
	$6 \leq T < 12$	21652	33,1	0,169	0,0028
	$T \geq 12$	16015	32,8	0,148	0,0012
	Все	53704	32,9	0,161	0,0076
26.04.1987 г. – 31.01.1988 г.	$T < 6$	5513	33,6	0,076	0,0214
	$6 \leq T < 12$	15081	34,0	0,088	0,0014
	$T \geq 12$	10441	34,3	0,075	0,0007
	Все	31035	34,0	0,081	0,0047
1.02.1988 г. – 31.12.1990 г.	$T < 6$	3087	34,7	0,034	0,0156
	$6 \leq T < 12$	5406	34,7	0,039	0,0006
	$T \geq 12$	12882	34,8	0,033	0,0002
	Все	21375	34,7	0,035	0,0026
26.04.1986 г. – 31.12.1990 г.	$T < 6$	24637	33,1	0,128	0,0201
	$6 \leq T < 12$	42139	33,6	0,126	0,0020
	$T \geq 12$	39338	33,9	0,096	0,0008
	Все	106114	33,6	0,112	0,0058

по календарному году, возрасту и региону, а также 16 дозовых страт (нижние границы страт: 0,0001, 0,005, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,07, 0,09, 0,100, 0,110; 0,125; 0,150; 0,175; 0,200; 0,225; 0,250 Гр). При определении страт по возрасту и дозе здесь и далее верхняя граница каждой страты соответствует нижней границе следующей по возрастанию страты, не включая её; последняя страта содержит все значения, равные или больше её нижней границы. Таким образом, таблица для анализа содержала  $5850 \times 16 = 93\ 600$  ячеек.

Для наблюдаемого показателя годовой смертности  $\lambda_i$  в  $i$ -ой ячейке сгруппированного набора данных использовалась модель избыточного относительного риска (Excess Relative Risk, ERR) следующего вида:

$$\lambda_i(c, r, a, d_i) = \lambda_0(c, r, a) \cdot [1 + \beta \cdot d_i], (1)$$

где  $\lambda_0(c, r, a)$  – оцениваемый показатель фоновой (в отсутствии облучения) смертности, зависящий от категориальных переменных: календарного года  $c$ , региона проживания  $r$ , страты по достигнутому возрасту  $a$  – всего 5850 показателей;  $\beta$  – оцениваемый избыточный относительный риск на единицу дозы 1 Гр, ERR/Гр;  $d_i$  – среднее значение (по  $i$ -ой ячейке) индивидуальных, накопленных ликвидаторами за время работ доз облучения.

Логарифмическая функция правдоподобия для этой модели имела следующий вид [4]:

$$l(\lambda_0, \beta) = \sum_{i=1}^N (m_i \cdot \ln(\lambda_i) - \lambda_i \cdot PY_i), (2)$$

где  $N = 93\ 600$  – число ячеек в таблице для сгруппированных данных;  $m_i$  – число случаев смерти в  $i$ -ой ячейке;  $PY_i$  – суммарное время под риском смерти по причине БСК в  $i$ -ой ячейке, в человеко-годах, остальные обозначения соответствуют обозначениям в формуле (1).

Оценки показателей фоновой смертности  $\lambda_0(c, r, a)$  в стратах, параметра  $\beta$ , доверительные границы этих оценок и статистическая значимость модели с избыточным относительным риском ( $\beta \neq 0$ ) получали методом максимального правдоподобия [4].

Проводились также непараметрические оценки относительного радиационного риска (Relative Risk, RR) по дозовым группам. В качестве контрольной мало облучённой группы использовались ликвидаторы с дозой внешнего облучения менее 0,05 Гр. Модель относительного риска имела следующий вид:

$$\lambda_i(c, r, a, \mu_n) = \lambda_0(c, r, a) \cdot \exp(\mu_n \cdot D_n), (3)$$

где  $\lambda_0(c, r, a)$  – оцениваемый показатель смертности для контрольной дозовой группы 0–0,05 Гр ( $n = 0$ ), зависящий от календарного года  $c$ , региона проживания  $r$ , страты по достигнутому

возрасту  $a$  – всего 5850 показателей;  $D_n$  – категориальная переменная, соответствующая  $n$ -ой дозовой группе,  $n = 0-4$ ;  $RR_n = \exp(\mu_n \cdot D_n)$  – относительный риск для  $n$ -ой дозовой группы:  $n = 1$  для дозовой группы 0,05–0,10 Гр,  $n = 2$  для дозовой группы 0,10–0,15 Гр,  $n = 3$  для дозовой группы 0,15–0,20 Гр,  $n = 4$  для дозовой группы 0,20 Гр и более;  $\mu_n$  – оцениваемый параметр логарифмического относительного риска для дозовой группы  $n$ ,  $n=1-4$ ; для контрольной дозовой группы  $n = 0$ ,  $\mu_0 = 0$  и  $RR_0 = 1$  по определению.

Логарифмическая функция правдоподобия аналогична (2) [4]:

$$l(\lambda_0, \mu_n) = \sum_{i=1}^K (m_i \cdot \ln(\lambda_i) - \lambda_i \cdot PY_i), (4)$$

где  $K = 5850 \times 5 = 29250$  – число ячеек таблицы для сгруппированных данных;  $m_i$  – число случаев смерти в  $i$ -ой ячейке;  $PY_i$  – суммарное время под риском смерти по причине БСК в  $i$ -ой ячейке, в человеко-годах, остальные обозначения соответствуют обозначениям в формуле (3).

Оценки показателей фоновой смертности  $\lambda_0(c, r, a)$  в стратах, относительных рисков  $RR_1, RR_2, RR_3, RR_4$  в дозовых группах и вычисление доверительных интервалов получали также методом максимального правдоподобия [4].

### Результаты и обсуждение

С 1986 г. по 2012 г. в исследуемой когорте российских ликвидаторов было диагностировано 12 400 случаев смерти по причине БСК, из которых: 59,7% – ишемическая болезнь сердца, 18,2% – цереброваскулярные заболевания, 13,1% – кардиомиопатия, 5,5% – гипертоническая болезнь, 3,5% – пр. (в основном – атеросклероз). Средний возраст на дату смерти составил 53 года. В целом смертность ликвидаторов по причине БСК не превышала фоновый национальный уровень. Усреднённое за весь период наблюдения значение стандартизованного отношения смертностей (SMR) [4], вычисленное с использованием повозрастных показателей смертности мужского населения России за каждый год наблюдения [7], составило 0,90 при 95% доверительном интервале (ДИ) (0,88; 0,91). В среднем по всей когорте наблюдался статистически значимый ( $p < 0,001$ ) радиационный риск смертности по причине БСК: ERR/Гр = 0,40 при 95% ДИ (0,17; 0,65).

Для выделения ГПР по БСК анализ радиационных рисков был выполнен в 9 подкогортах ликвидаторов, отличающихся средними накопленными и среднесуточными дозами облучения.

Для ликвидаторов, принимавших участие в работах после 26 апреля 1987 г. («Когорта Б» и «Когорта В»), не выявлено значимой связи между дозой облучения и уровнем смертности от БСК. Не выявлено также статистически значимых радиационных рисков для ликвидаторов с длительностью пребывания в зоне аварии 6 и более недель.

## Original Articles

Напротив, для ликвидаторов первого года въезда в зону аварии («Когорта А») с длительностью работ менее 6 недель наблюдался статистически значимый ( $p < 0,001$ ) избыточный относительный риск смертности по причине БСК: ERR/Гр = 1,55 при 95% ДИ (0,77; 2,33). Результаты оценки ERR в 9 подкогортах ликвидаторов приведены в таблице 2.

В когорте российских ликвидаторов, наблюдаемых в 1986–1998 гг., был впервые обнаружен статистически значимый рост частоты цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и первичной гипертензии, связанный с дозой ионизирующего облучения [8]. Избыточный относительный риск в пересчёте на 1 Гр (ERR/Гр) равнялся 1,17 для ЦВЗ и 0,52 для первичной гипертензии. За время наблюдений с 1986 по 2000 гг. радиационные риски заболеваемости ЦВЗ и первичной гипертензией снизились до значений ERR/Гр = 0,45 и ERR/Гр = 0,36 соответственно; кроме того, наблюдался статистически значимый радиационный риск заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) (ERR/Гр = 0,41) [9]. Было показано, что при ЦВЗ зависимость доза-эффект не укладывается в простую линейную беспороговую модель, а к ГПП по ЦВЗ относятся лица, получившие дозу внешнего облучения более 0,15 Гр менее чем за 6 недель: относительный риск RR = 1,18, при 95% ДИ (1,0; 1,4).

При дальнейшем продлении периода наблюдения (1986 по 2012 гг.), радиационный риск ЦВЗ остался неизменным, на уровне ERR/Гр = 0,45 [10]. Учитывая, что не все ликвидаторы с диагнозами «ЦВЗ» в качестве причины смерти имели БСК, оценка ERR/Гр = 0,40 для смертности по причине БСК согласуется с предыдущими исследованиями авторов.

Непараметрическая оценка RR по модели (3) проводилась только для тех ликвидаторов, для которых по линейной модели (1) выявлена статистически значимая оценка ERR – для ликвидаторов «Когорты А» с длительностью работы в зоне аварии менее 6 недель.

Результаты оценки RR в дозовых группах по модели (3) представлены на рисунке 4. Для сравнения с результатами оценки модели (1) значения RR приведены в точках, представляющих средние значения доз в дозовых интервалах, использованных в модели (3): 0,0186 Гр, 0,0732 Гр, 0,1196 Гр, 0,1754 Гр, 0,2492 Гр.

Линейная по дозе модель радиационного риска (1) с параметром избыточного относительного риска ERR/Гр = 1,55 (табл. 2, первая строка) представлена на рисунке 4.

Оценки RR в двух дозовых интервалах: (0,15–0,20) Гр и для доз 0,20 Гр и более являлись статистически значимыми,  $p < 0,001$ .

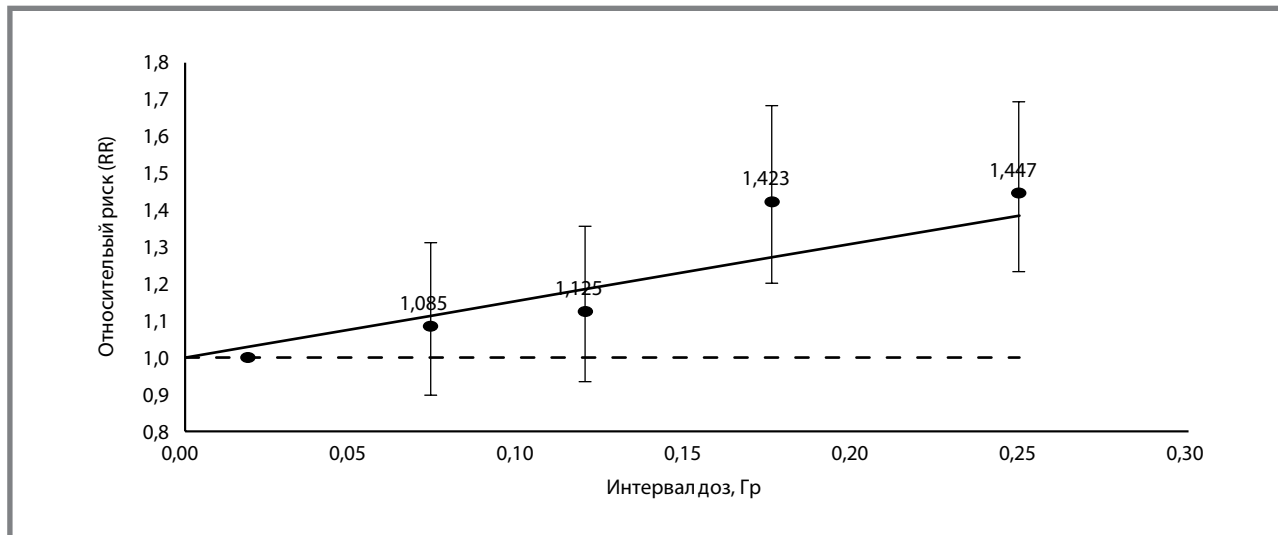
**Таблица 2. Избыточный относительный радиационный риск (ERR) смертности российских ликвидаторов по причине болезней системы кровообращения (БСК), по периодам работ в зоне чернобыльской аварии**  
**Table 2. Excess relative risk (ERR) of mortality from circulatory system diseases (CSD) among Russian liquidators in relation to the period of work inside the Chernobyl exclusion zone**

Даты начала работ (Periods of work)	Длительность работ (Т), недель (Duration of work (T), weeks)	Число случаев (Number of cases)	ERR/Гр (95% ДИ) (ERR/Gy (95% CI))	p
26.04.1986 г. – 25.04.1987 г.	T < 6	1877	1,55 (0,77; 2,33)	< 0,001
	6 ≤ T < 12	2663	0,21 (-0,35; 0,79)	0,48
	T ≥ 12	1868	-0,05 (-0,51; 0,53)	> 0,5
	Все	6408	0,59 (0,24; 0,97)	< 0,001
26.04.1987 г. – 31.01.1988 г.	T < 6	585	1,00 (-0,49; 3,08)	0,22
	6 ≤ T < 12	1868	1,11 (-0,24; 2,90)	0,12
	T ≥ 12	1296	-0,12 (-1,18; 0,95)	> 0,5
	Все	3749	0,51 (-0,21; 1,35)	0,18
1.02.1988 г. – 31.12.1990 г.	T < 6	311	-0,65 (-1,28; 0,98)	> 0,5
	6 ≤ T < 12	619	1,37 (-1,11; 3,84)	0,31
	T ≥ 12	1313	-0,81 (-1,25; 0,54)	0,18
	Все	2243	-0,19 (-1,29; 1,07)	> 0,5
26.04.1986 г. – 31.12.1990 г.	T < 6	2773	1,18 (0,65; 1,79)	< 0,001
	6 ≤ T < 12	5150	0,17 (-0,22; 0,59)	0,41
	T ≥ 12	4477	0,04 (-0,31; 0,43)	> 0,5
	Все	12400	0,40 (0,17; 0,65)	< 0,001



**Рисунок 4. Относительный риск (RR и 95% ДИ) по модели (3) (точки и вертикальные отрезки) и линейная модель избыточного относительного риска (1) с параметром  $ERR/Gr = 1,55$  (сплошная линия) для смертности от гипертонической болезни ликвидаторов первого года въезда в зону аварии (Когорта А) с длительностью работы в зоне до 6 недель; пунктирная линия соответствует значению  $RR = 1$**

**Figure 4. Relative risk (RR and 95% CI) calculated with the model (3) (points and vertical intervals); and linear model of excess relative risk (1) of mortality from hypertensive disease among liquidators entered the exclusion zone in the first year after the accident (cohort A) and stayed there for no more than 6 weeks, with  $ERR/Gy = 1.55$  (solid line);  $RR = 1$  (dotted line)**



Следует отметить, что основным исходом в данном исследовании являлся случай смерти по причине БСК. В течение периода наблюдения ликвидаторы могли наблюдаться в медицинских организациях по поводу заболеваний системы кровообращения и получать соответствующее лечение, что могло сказаться на продолжительности их жизни. При формировании ретроспективной когорты информация о лечении пациентов не использовалась. Нельзя исключить, что полученные в данном исследовании оценки радиационных рисков изменятся при явном учёте гетерогенности когорты ликвидаторов по наличию или отсутствию лечения БСК.

### Выводы

С учётом доверительных интервалов оценок линейная модель радиационного риска (1) и непараметрические оценки радиационного риска (3) хорошо согласуются, однако только для доз 0,15 Гр и более оценки RR статистически достоверно превышают единицу (нижние границы 95% ДИ превышают 1). Среднее значение оценки RR для доз свыше 0,15 Гр составило 1,44 при 95% ДИ (1,25;

1,66). Среднюю долю радиационно-обусловленных случаев смерти по причине БСК можно оценить как  $(RR - 1)/RR = 0,31$  или 31%.

Таким образом, к ГПР по БСК следует отнести ликвидаторов с накопленными дозами 0,15 Гр и более, прибывших в чернобыльскую зону в течение первого года после аварии и работавших там менее 6 недель. Общая численность ГПР составила 9,5 тыс. человек, т.е. 7% от численности исследованной когорты. Численность ГПР на начало 2013 г. составляла 6155 человек.

Учитывая, что доля смертности по причине БСК в общей структуре смертности российских мужчин составляет около 50% [11,12], в выделенной ГПР пожизненно около 950 случаев смерти можно будет отнести к радиационно-обусловленным случаям смерти от БСК. Адресная профилактика БСК для ГПР могла бы существенно уменьшить радиационно-обусловленные потери лет жизни российских ликвидаторов.

Проведенное исследование подтверждает высокую актуальность работ в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний, обусловленных радиационным воздействием на человека.

### Литература

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 //Annals of the ICRP. 2007. Vol. 37, N 2–4/Ed. J. Valentin. Elsevier; 2007. 332 p.
2. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950–1990 //Radiat. Res. 1996. Vol. 146. P. 1–27.
3. Shimizu Y., Pierce D.A., Preston D.L., et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part II. Noncancer mortality: 1950–1990 //Radiat. Res. 1999. Vol. 152, N 4. P. 374–389.
4. Breslow N., Day N. Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. Scientific Publication 82. Lyon: IARC; 1987. 406 p.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ; 1995. 698 с.
6. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., et al. Epicure user's guide. Sietle, USA: Hirosoft International Corporation; 1993. 330 p.
7. WHO Mortality Database. Доступно по: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/) Ссылка активна на 4.03.2019.
8. Ivanov V.K., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu., et al. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators //Health Phys. 2000. Vol. 78. P. 495–501.

## Original Articles

9. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu., et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers //Health Phys. 2006. Vol. 90, N 3. P. 199–207.
10. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksioutov M.A., et al. Radiation-epidemiological study of cerebrovascular diseases in the cohort of Russian recovery operation workers of the Chernobyl accident //Health Phys. 2016. Vol. 111, N 2. P.192–197.
11. Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России 2015 г. Доступно по: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B15\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm) Ссылка активна на 4.03.2016.
12. Радиационная эпидемиология болезней системы кровообращения человека после радиационных аварий /Под общей ред. чл.-корр. РАН В.К. Иванова. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016. 168 с.

## References

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Annals of the ICRP. 2007; 37(2–4). Valentin J, editor. Elsevier; 2007. 332 p.
2. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950–1990. Radiat. Res. 1996; 146: 1–27.
3. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part II. Noncancer mortality: 1950–1990. Radiat. Res. 1999; 152 (4): 374–389.
4. Breslow N, Day N. Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. Scientific Publication 82. Lyon: IARC; 1987. 406 p.
5. International Statistical Classification of Diseases and Related Health, 10th revision (ICD-10). Vol. 1 (Part 1). Geneva: WHO; 1995. 696 p. (In Russ.).
6. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, et al. Epicure user's guide. Sietle, USA: Hiosoft International Corporation; 1993. 330 p.
7. WHO Mortality Database. Available at: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/) Accessed: 4.03.2019.
8. Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SYu, et al. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators. Health Phys. 2000; 78: 495–501.
9. Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SYu, et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. Health Phys. 2006; 90(3): 199–207.
10. Kashcheev VV, Chekin SYu, Maksioutov MA, et al. Radiation-epidemiological study of cerebrovascular diseases in the cohort of Russian recovery operation workers of the Chernobyl accident. Health Phys. 2016; 111(2): 192–197.
11. Federal State Statistics Service. Demographic annual of Russia 2015. Available at: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B15\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm) Accessed: 4.03.2019. (In Russ.).
12. Radiation epidemiology of the circulatory system diseases in humans following radiological accidents. Ivanov VK, editor. Obninsk: A. Tsyb MRRC; 2016. 168 p. (In Russ.).

## Об авторе

- **Виктор Константинович Иванов** – чл.-корр. РАН, председатель Российской научной комиссии по радиологической защите, заместитель директора Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба, 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. +7 (484) 399-30-79, nrer@obninsk.com.

Поступила: 30.07.2019. Принята к печати: 24.08.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- **Victor K. Ivanov** – Corresponding Member of RAS, chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection, deputy director of Center of Radiology, 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. +7 (484) 399-30-79, nrer@obninsk.com.

Received: 30.07.2019. Accepted: 24.08.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

## На пути к элиминации краснухи и ликвидации синдрома врожденной краснухи в мире

В 2011 г. Всемирная организация здравоохранения обновила руководство по вакцинации против краснухи, вакцинами содержащими краснушный компонент (RCV), и рекомендовала ускорить деятельность по элиминации кори через расширенное внедрение RCV в качестве способа достижения этой цели. Глобальный план действий в отношении вакцинации на 2011–2020 гг. (GVAP) включает в себя задачу достижения элиминации краснухи к 2020 г. как минимум в пяти из шести регионов ВОЗ. В обновленном отчете ВОЗ о прогрессе в элиминации краснухи и ликвидации синдрома врожденной краснухи использовались данные по иммунизации и эпиднадзору за 2000 г. (начало ускоренных мер по борьбе с корью) и с 2012 г. (начало ускоренной борьбы с краснухой) до 2018 г. (самые последние данные).

В отчете отмечается, что выросло число государств-членов ВОЗ, включивших в свои календари профилактических прививок RCV, с 99 (52% из 191 страны) в 2000 г. до 168 (87% из 194 стран) в 2018 г. В 2018 г. 69% детей в мире были вакцинированы против краснухи. Элиминация краснухи подтверждена в 81 (42%) стране.

Очень важна доступность RCV всем странам для достижения поставленной цели. Государствам, внедрившим RCV, необходимо добиваться высокого охвата вакцинацией и осуществлять постоянный эпиднадзор за краснухой и синдромом врожденной краснухи. Два региона ВОЗ, которые не подключились к инициативе элиминировать краснуху и ликвидировать синдром врожденной краснухи (Африканский и Восточное Средиземноморье), должны рассмотреть этот вопрос.

Прогресс в деле элиминации краснухи ускорился с 2011 г., благодаря финансовой поддержке GVAP по внедрению RCV. Разрыв в доступности RCV между странами сократился, но он сохраняется, в том числе и на субнациональном уровне.

Страны, которые внедрили RCV в отдельных группах населения (обычно только среди женщин) для контроля

синдрома врожденной краснухи, имеют низкий уровень охвата RCV в целом и нуждаются в выявлении и защите восприимчивых групп населения для достижения элиминации.

Исследования и инновации помогут улучшить эпиднадзор, повысить эффективность программных мероприятий и разработать новые системы вакцинации для дальнейшего ускорения продвижения к элиминации краснухи и кори.

На выводы этого отчета распространяются как минимум два ограничения. Во-первых, необходимо повысить точность и надежность имеющихся данных эпиднадзора и охвата иммунизацией, чтобы лучше определить пробелы в вакцинации, сосредоточить усилия на охвате RCV и на прерывании передачи вируса краснухи. Во-вторых, влияние недавних внедрений RCV (например, две крупные страны в Юго-Восточной Азии ввели RCV в 2018 г.) может не полностью отражаться в имеющихся данных эпиднадзора.

Число стран, сообщивших об единичных или отсутствии случаев краснухи и синдрома врожденной краснухи, увеличилось соответственно с 102 (53%) в 2000 г. до 176 (91%) в 2012 г. и с 75 (39%) в 2000 г. до 130 (67%) в 2012 г. и до 138 (71%) в 2018 г. По сравнению с 670 894 случаями краснухи, зарегистрированными в 2000 г., их количество снизилось в 2012 г. на 86% и на 96% в 2018 г.

Страны, подтвердившие элиминацию краснухи, служат важными примерами и дают ценные уроки для других стран. Государства во всех группах доходов могут ликвидировать краснуху, внедряя RCV, усиливая эпиднадзор и улучшая доступность иммунизации.

Источник: Grant G. B., Desai Sh., Dumolard L. et al. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination – Worldwide, 2000–2018. Weekly October 4, 2019. 68 (39); 855–859.

[https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6839a5.htm?s\\_cid=mm6839a5\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6839a5.htm?s_cid=mm6839a5_w)

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-33-41>

## Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Сахалинской области на современном этапе

Е. Ю. Сапега\*<sup>1</sup>, Л. В. Бутакова<sup>1</sup>, О. Е. Троценко<sup>1</sup>, О. А. Фунтусова<sup>2</sup>, Г. П. Ковтонюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск

<sup>2</sup>Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, г. Южно-Сахалинск

### Резюме

**Актуальность.** Ежегодные подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Российской Федерации, в том числе в Сахалинской области, определяют необходимость постоянного мониторинга с применением молекулярно-генетических методов и филогенетического анализа. **Цель исследования** – выявить эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеровирусной инфекции в Сахалинской области в 2016–2018 гг. **Материалы и методы.** Анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Сахалинской области проведён на основании статистических форм отчетности. Типовой состав циркулирующих энтеровирусов определён с использованием молекулярно-генетических методов с последующим филогенетическим анализом. **Результаты и обсуждение.** С 2016 г. в Сахалинской области отмечено ухудшение эпидемической обстановки по энтеровирусной инфекции, проявившееся ростом заболеваемости и регистрацией эпидемических очагов в детских учреждениях. Молекулярно-генетическими методами исследования установлено, что в циркуляции преобладали Коксаки А-6 (2016 г.), Коксаки А-10 (2017 г.), Коксаки А-16 и ЕСНО-9 (2018 г.). Филогенетический анализ показал принадлежность нуклеотидных последовательностей вирусов Коксаки А-16 к двум геновариантам геногруппы В (В1а и В1b), длительно циркулирующим в России и Китайской Народной Республике. Кроме того, вирус ЕСНО-9 в 2018 г. обусловил не только спышечные очаги, но и спорадическую заболеваемость в Сахалинской области. **Выводы.** Неблагополучная эпидемическая ситуация в отношении энтеровирусной инфекции, сложившаяся в Сахалинской области в последние три года наблюдения, скорее всего, обусловлена появлением и дальнейшим широким распространением среди населения энтеровирусов Коксаки А 6, 10, 16 типов и эховируса 9 типа, имеющих российское или зарубежное происхождение.

**Ключевые слова:** энтеровирусная инфекция, энтеровирус, эпидемиологический анализ, групповая заболеваемость, молекулярно-генетические исследования, Сахалинская область

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Сапега Е. Ю., Бутакова Л. В., Троценко О. Е. и др. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Сахалинской области на современном этапе. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 33–41. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-33-41>.

### Aspects of Enterovirus Infection Molecular Epidemiology in Sakhalin Region (during years 2016–2018)

E. Yu. Sapega\*\*<sup>1</sup>, L. V. Butakova<sup>1</sup>, O. E. Trotsenko<sup>1</sup>, O. A. Funtusova<sup>2</sup>, G. P. Kovtoniuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Rospotrebnadzor office in the Sakhalin region, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** Annual elevation of enterovirus infection (EVI) incidence in the Russian Federation as well as in the Sakhalin region determine a necessity of continuous surveillance involving molecular-genetic methods and phylogenetic analysis. **Objective:** to highlight epidemiological and molecular-genetic peculiarities of EVI in the Sakhalin region during 2016-2018 years. **Materials and methods.** Analysis of enterovirus incidence were based on official statistical reporting forms. The structure of enterovirus types was evaluated by means of molecular methods and followed by phylogenetic analysis. **Results and discussion.** A deterioration of epidemic situation concerning EVI that began in 2016 in the Sakhalin region included elevation of incidence and registration of enterovirus outbreaks in childcare facilities triggered by introduction of new enterovirus types or those that were not circulating for a long time such

\* Для переписки: Бутакова Людмила Васильевна, научный сотрудник Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии. 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко 2. +7 914-203-67-31, [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru). ©Сапега Е. Ю. и др.

\*\* For correspondence: Butakova Liudmila V., research associate of the Far Eastern Regional Scientific Research Methodological Center for Surveillance on Enterovirus Infection of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Shevchenko str., 2, Khabarovsk, Russian Federation 680610. +7 (421)246-18-52, +7 914-203-67-31, [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru). ©Sapega EYu et al.

as Coxsackievirus A-6, Coxsackievirus A-10, Coxsackievirus A-16, ECHO-9. The phylogenetic analysis of Coxsackievirus A-16 detected in the Sakhalin region revealed their similarities with two genovariants of B genogroup (B1a и B1b) that were continuously circulating in Russia and China. In addition, enterovirus ECHO-9 that was also circulating in other constituent entities of the Russian Federation was isolated in Sakhalin region from patients suffering from viral meningitis including two children from two different infection sites of EVI group incidence. **Conclusion.** An unfavorable epidemic situation concerning EVI was revealed in the Sakhalin region during the last three years of surveillance. It was caused by introduction and further spread among population of Coxsackieviruses A-6, 10, 16 and ECHO-9 that presumably have Russian or foreign origin.

**Key words:** Enterovirus infection, enterovirus, epidemiological analysis, outbreak, molecular genetic studies, Sakhalin region.

No conflict of interest to declare.

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Sapega EYu, Butakova LV, Trotsenko OE et al. Aspects of Enterovirus Infection Molecular Epidemiology in Sakhalin Region (during years 2016–2018). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 33–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-33-41>.

## Введение

Неполиомиелитные энтеровирусные инфекции (ЭВИ) полиморфны по своим клиническим проявлениям и относятся к числу неуправляемых инфекционных болезней с периодической активацией эпидемического процесса и развитием вспышечных очагов, что представляет серьезную проблему для здравоохранения мира [1].

В Российской Федерации эпидемическая ситуация по ЭВИ ежегодно обостряется в летне–осенний период, при этом наибольшее количество случаев инфекции отмечается в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) [2]. Следует отметить, что с начала официальной регистрации ЭВИ (с 2006 г.) среди субъектов ДФО по числу заболевших лидировал Хабаровский край, где показатели заболеваемости в отдельные годы (2006 и 2011 гг.) превышали среднероссийские более, чем в 20,0 раз [3]. С 2016 г. наиболее эпидемически неблагополучной территорией ДФО по ЭВИ стала Сахалинская область, где отмечен значительный рост заболеваемости с регистрацией вспышек [4]. Внедрение в лабораторную диагностику молекулярных методов определения РНК энтеровирусов в биологических пробах от больных ЭВИ, а в последующем и идентификации типов энтеровирусов с помощью секвенирования, позволили установить спектр циркулирующих в Сахалинской области непوليوмиелитных энтеровирусов, а также выявить влияние смены доминирующих типов на течение эпидемического процесса ЭВИ.

**Цель исследования** – выявить эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности ЭВИ в Сахалинской области в период с 2016 г. по 2018 г.

## Материалы и методы

Анализ многолетней динамики заболеваемости ЭВИ в Сахалинской области проведен за весь период официальной регистрации данной инфекции (с 2006 г. по 2018 г.) на основе статистических данных форм отчетности № 1, 2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости».

Мониторинг текущей эпидемической обстановки по ЭВИ проводился путем сбора и обработки еженедельной информации о числе заболеваний в периоды сезонного подъема заболеваемости. Определение продолжительности (начала и конца) сезонных подъемов заболеваемости ЭВИ осуществлялось на основании факта превышения её ежемесячных показателей над верхним пределом круглогодичной заболеваемости [5].

С целью определения типа и последующего филогенетического анализа идентифицированных энтеровирусов материал поступал из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Сахалинской области» в лабораторию ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. В связи с тем, что биологический материал в количестве, достаточном для проведения анализа, стал поступать из Сахалинской области в Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии с 2016 г., молекулярно-генетический анализ исследованных проб осуществлен только за три года наблюдения (с 2016 г. по 2018 г.). В указанный период исследованы 380 проб, из них 294 пробы материала от больных ЭВИ и 36 проб от контактных лиц из эпидемических очагов, а также 50 проб из объектов окружающей среды (ООС; сточная вода).

РНК энтеровирусов выявляли методом ОТ-ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс® Enterovirus-FL» (ЦНИИЭ, Москва). Для амплификации участка VP1 генома энтеровирусов применяли двухраундовое термоциклирование со следующими параметрами праймеров: 222 (5'-CICCGGGIAYRWACAT-3') и 224 (5'-GCIATGYTIGGIACIAYRT-3') – для первого раунда, AN88 (5'-TACTGGACCACCTGGNGGNAYRWACAT-3') и AN89 (5'-CCAGCACTGACAGCAGYNGARAYNGG-3') – для второго раунда [6].

Полученные продукты ПЦР определяли методом электрофореза в агарозном геле, очистку из которого проводили с помощью набора diaGene для элюции ДНК из агарозного геля производства Диа-М, согласно рекомендациям производителя.

Нуклеотидные последовательности были получены с помощью автоматического генетического

анализатора Applied Biosystems 3500 с использованием набора реагентов BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit и праймеров AN 232 (5'-CCAGCACTGACAGCA-3') и AN 233 (5'-TACTGGACCACCTGG-3').

Реконструкцию филогенетических взаимоотношений осуществляли с использованием методов байесовского моделирования, которые позволяют проводить датирование эволюционных событий с достоверностью 95,0%.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программного обеспечения BEAST v.1.8.4, где автоматически рассчитывается байесовский доверительный интервал (БДИ). Были использованы: модель SRD06, Constant size model и uncorrelated relaxed clock. Запуск был сделан для 25 млн генераций. В Tracer v1.6 было оценено качество постановки (ESS > 200). Все запуски были сделаны в двух повторах. Деревья были аннотированы в TreeAnnotator v.1.8.4, первые 10% были отброшены при построении Maximum Clade Credibility (MCC) деревьев. Для визуализации использовалась FigTree v1.4.3 [7,8].

### Результаты и обсуждение

С начала официальной регистрации ЭВИ в Российской Федерации наиболее высокие показатели заболеваемости в Сахалинской области были зафиксированы в 2006, 2010 и 2013 гг. (рис. 1). Абсолютное количество заболевших ЭВИ людей в годы значительного сезонного подъема заболеваемости составляло от 385 (73,2 на 100 тыс. населения в 2006 г.) до 208 человек (40,4 на 100 тыс. населения в 2010 г.), при этом число больных серозновирусным менингитом (СВМ) колебалось от 5 (1,0 на 100 тыс. населения в 2010 г.) до 53 человек (10,1 на 100 тыс. населения в 2006 г.). Подъемы заболеваемости ЭВИ

начинались в июле–августе, достигая максимума в сентябре, и продолжались в среднем 14 недель [5].

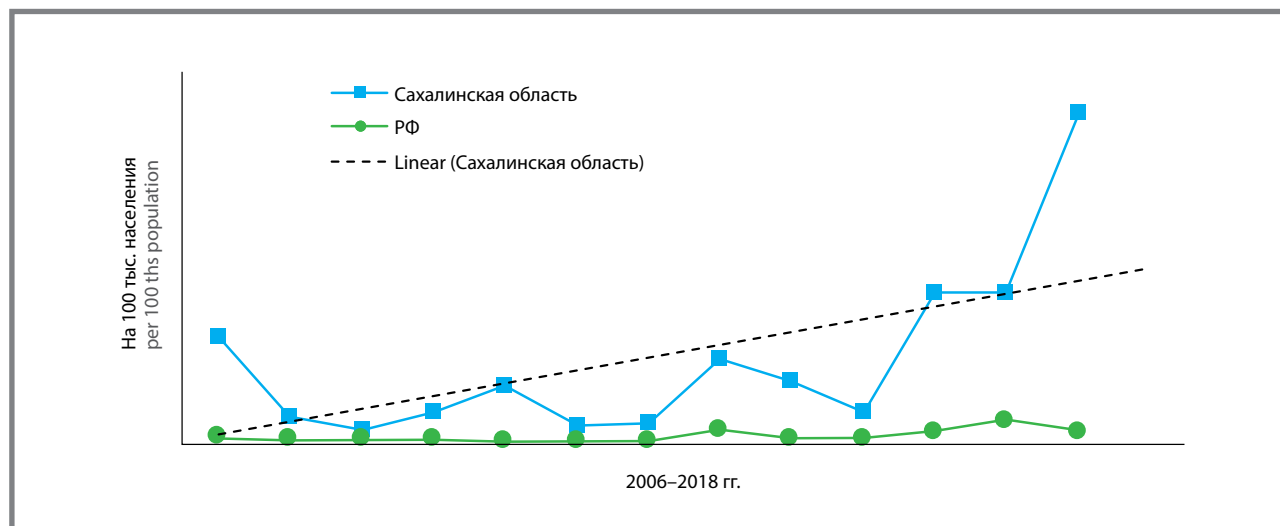
Серозновирусный менингит у больных ЭВИ с 2006 г. по 2015 г. диагностировался ежегодно, но в единичных случаях. В целом за указанный промежуток времени в структуре клинических форм ЭВИ основную долю занимала гастроэнтеритическая – от 41,7 (95% ДИ 36,0–47,4) до 73,6% (95% ДИ 67,5–79,7), явное преобладание которой отмечено в 2009–2011 гг. и в 2012–2013 гг. В остальные годы наибольший удельный вес пришелся на другие малые формы ЭВИ – герпангина в 2008 г. и 2015 г. (37,8%, 95% ДИ 28,8–46,8), экзантема – в 2014 г. (31,4%, 95% ДИ 25,1–37,7), малая болезнь (энтеровирусная лихорадка) – в 2006 г. и 2007 г. (67,8%, 95% ДИ 63,1–72,5).

Заболеваемости населения Сахалинской области энтеровирусной инфекцией присущи возрастные особенности. Так, если в 2006 г. в возрастной структуре заболевших доминировали дети 7–14 лет (178 человек), составившие 50,8% (95% ДИ 43,6–58,0) из числа всех больных детей (0–17 лет), то с 2007 г. по 2015 г. преобладающей возрастной группой были дети дошкольного возраста – 3–6 лет, их удельный вес составил в среднем 38,3% (95% ДИ 35,6–41,0). Преимущественное вовлечение в эпидемический процесс ЭВИ детей дошкольного возраста косвенно свидетельствует об отсутствии у большинства из них иммунитета к возбудителям, циркулировавшим на территории Сахалинской области, и широких контактах детей друг с другом. В то же время очаги групповой заболеваемости ЭВИ с 2006 г. по 2015 г. не регистрировались.

Обострение эпидемической ситуации началось в Сахалинской области с 2016 г., когда заболело 503 человека (103,0 на 100 тыс. населения),

**Рисунок 1. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Сахалинской области с 2006 по 2018 гг. в сравнении с показателями по Российской Федерации**

**Figure 1. The dynamics of the incidence of enterovirus infection in the Sakhalin region from 2006 to 2018, compared with the figures for the Russian Federation**



## Original Articles

превысив показатель заболеваемости предыдущего года в 4,5 раза (22,7 на 100 тыс. населения). В 2017 г. заболеваемость ЭВИ оставалась на прежнем высоком уровне (504 заболевших – 103,3 на 100 тыс. населения), в 2018 г. вновь выросла в 2,2 раза, достигнув 222,6 на 100 тыс. населения (1085 больных ЭВИ) (рис. 1).

Эпидемические сезоны ЭВИ в период наблюдения (2016–2018 гг.) характеризовались рядом особенностей: регистрацией групповой заболеваемости, изменениями в структуре клинических форм ЭВИ и появлением в пейзаже циркулирующих возбудителей ЭВИ относительно новых для населения региона штаммов энтеровирусов. В 2016 г. и 2017 г. в Сахалинской области зафиксировано в разных детских учреждениях по одному очагу групповой заболеваемости ЭВИ с клиническими проявлениями в виде герпангины и экзантемы (в МБДОУ № 45 «Семицветик» г. Южно-Сахалинска и в МБДОУ «Детский сад с. Молодежное» Тымовского района

Сахалинской области, с числом пострадавших – 10 и 5 человек соответственно) [9].

В 2018 г. зарегистрировано два эпидемических очага (в августе – в МБДОУ «Детский сад № 8 «Сказка»» г. Анива Сахалинской области и в сентябре – в МАДОУ «49 «Ласточка» г. Южно-Сахалинска, с числом пострадавших – 4 и 14 детей соответственно). Следует отметить, что в первом эпидемическом очаге 2018 г. ЭВИ проявлялась только в катаральной форме, а во втором очаге – преимущественно в виде серозно-вирусного менингита и в меньшей степени – в катаральной форме.

При молекулярно-генетическом исследовании проб от больных ЭВИ из вспышечных очагов 2016 г. и 2017 г. был выявлен энтеровирус Коксаки А-6, а в 2018 г. – ЕСНО-9, дальнейшее распространение которых среди не иммунных к ним лиц привело к ухудшению эпидемической ситуации в целом по региону (табл. 1). Следует

**Таблица 1. Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, циркулировавших в Сахалинской области в 2016–2018 гг.**  
**Table 1. The spectrum of non-polio enteroviruses circulating in the Sakhalin Region in 2016–2018**

	Тип ЭВ Type of enteroviruses	2016			2017	2018	
		Больные ЭВИ Patients with enterovirus infection	Контактные Contact	ООС Environmental objects	Больные ЭВИ Patients with enterovirus infection	Больные ЭВИ Patients with enterovirus infection	Контактные Contact
Enterovirus A	CA6	26	2		9		
	CA16					18	
	CA5					3	
	CA2	1			1		
	CA4		2		1		
	э/в71	1			3		
	CA8					1	
	CA10				20		
Enterovirus B	E6				1		
	E5	1					
	CB5	1					
	E9				4	5	2
	E3				1		
	E30	3			2		
	CA9				1		
	E25	3					
Enterovirus C	CA1	3					
	CA19			1			
	C116	1					
Всего Total	40	4	1	43	27	2	

отметить, что на территории Сахалинской области энтеровирус Коксаки А-6 был выявлен в 2015 году у большинства лиц (у 6 из 21 человека), обследованных молекулярно-генетическим методом, и совместно с Коксаки А-4 (ещё у 6 из 21 человека) вошел в число лидирующих типов.

В 2016 г. энтеровирус Коксаки А-6 получил еще большее распространение, его удельный вес в этиологической структуре возбудителей ЭВИ составил 62,9% (95% ДИ 54,2–82,4). Данный возбудитель определялся как при спорадической, так и при вспышечной заболеваемости, зарегистрированной в МБДОУ №45 «Семицветик» г. Южно-Сахалинска.

Продолжение циркуляции энтеровируса Коксаки А-6 среди населения Сахалинской области в 2017 г. по всей видимости стало причиной развития групповой заболеваемости в другом детском дошкольном учреждении – в МБДОУ «Детский сад с. Молодежное» Тымовского района. В то же время в этиологическом пейзаже возбудителей ЭВИ, циркулирующих среди населения региона в 2017 г., отмечена смена лидирующего типа энтеровируса с Коксаки А-6 на Коксаки А-10, что отразилось и на структуре клинических проявлений заболевания. Так, если в 2016 г. у большинства больных регистрировались экзантемная форма (28,4%; 95% ДИ 21,0–35,8) и герпангина (27,6%; 95% ДИ 20,2–35,0), то в 2017 г. явно преобладала герпангина (41,6% случаев; 95% ДИ 34,9–48,3). Серозно-вирусный менингит диагностировался лишь у небольшого числа больных, у 9 из 503 человек в 2016 г. и у 16 из 504 в 2017 г.

Эпидемический сезон ЭВИ 2018 г., помимо роста показателей спорадической и вспышечной заболеваемости ЭВИ среди населения Сахалинской области, характеризовался более ранним началом (в 2018 г. – в июле, а в 2017 г. – в августе). Пик

заболеваемости ЭВИ отмечен в сентябре 2018 г., а окончание эпидемического сезона пришлось на ноябрь 2018 г.

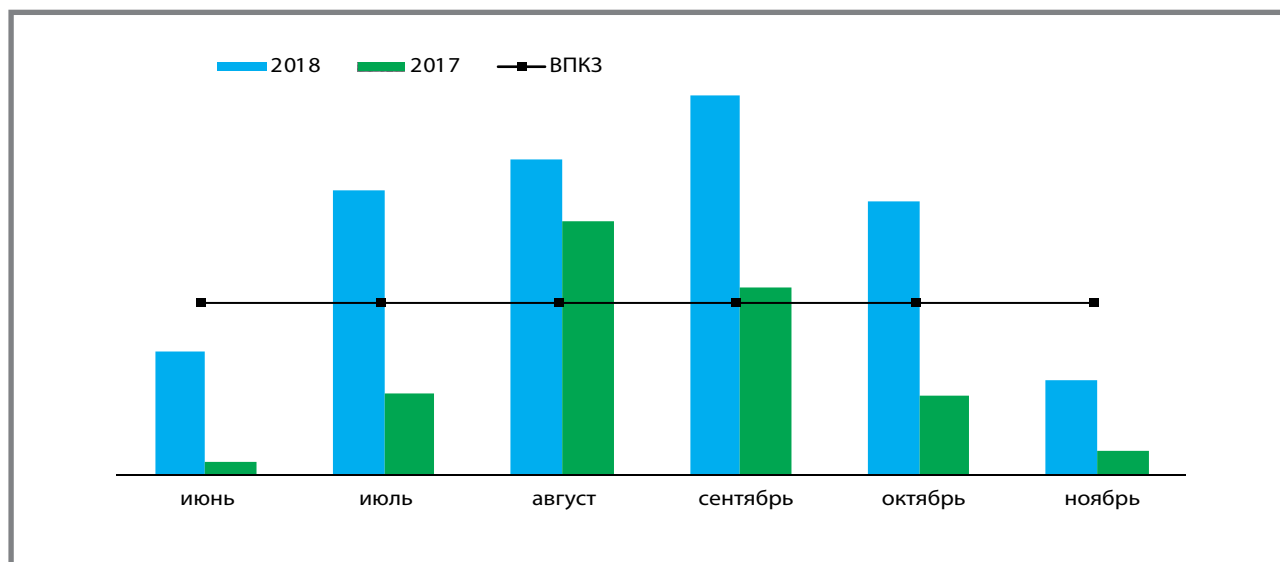
Всего в Сахалинской области в 2018 г. зарегистрировано 1085 случаев ЭВИ, что оказалось в 2,2 раза больше, чем в 2017 г. (рис. 2). Более того, в 2018 г. в данном регионе значительно (почти в 13,0 раз) возросло число случаев СВМ (показатель инцидентности составил 42,9 на 100 тыс. населения), и его удельный вес в структуре клинических проявлений ЭВИ оказался наибольшим (19,3%; 95% ДИ 16,9–21,9) за все годы наблюдения (2006–2018 гг.). Выявленные в 2018 г. особенности эпидемического процесса ЭВИ, скорее всего, были обусловлены появлением в спектре циркулирующих возбудителей ЭВИ энтеровирусов Коксаки А-16 и ЕСНО-9, причем последний из них, отличающийся выраженной нейротропностью, вызывал преимущественно СВМ. В то же время, энтеровирус Коксаки А-16 был обнаружен у большинства больных ЭВИ (62,0%; 95% ДИ 44,3–79,7), обуславливая преимущественно клинику герпангины.

Следует обратить внимание на то, что вирус Коксаки А-16 и ранее циркулировал среди населения региона, но выявлялся лишь в единичных случаях. Так, в 2015 г. он был выделен из материала от 3 больных спорадической заболеваемостью ЭВИ.

Кроме того, начиная с 2006 г., энтеровирус Коксаки А-16 получил широкое распространение во многих субъектах Российской Федерации [10]. Он был идентифицирован у больных ЭВИ, зарегистрированных в разные годы в Нижнем Новгороде, Курске, республике Тыва, а также в субъектах Дальнего Востока: Амурской области, республике Саха (Якутия), Хабаровском и Приморском краях. При построении филогенетического дерева оказалось, что российские штаммы Коксаки А-16,

**Рисунок 2. Ежемесячная динамика заболеваемости ЭВИ в Сахалинской области в 2018 г. (абсолютные числа) в сравнении с 2017 г. и верхний показатель круглогодичной заболеваемости (ВПКЗ)**

**Figure 2. Monthly dynamics of EVI incidence in the Sakhalin region in 2018 (absolute numbers) compared with 2017 and the highest year-round incidence rate (ВПКЗ)**



Original Articles

выявленные в 2006–2018 гг., вошли в состав двух геногрупп (B и D) с уровнем дивергенции нуклеотидных последовательностей 15% и более.

Штамм энтеровируса Коксаки А16 геногруппы D был впервые выделен в 2009 году в Перу и предположительно возник в результате внутритиповой рекомбинации, рисунок 3 [11]. К этой геногруппе нами был отнесен один дальневосточный штамм Коксаки А-16 из Приморского края 2017 г., куда также вошли нижегородские и французские штаммы 2011 г. и 2012 г.

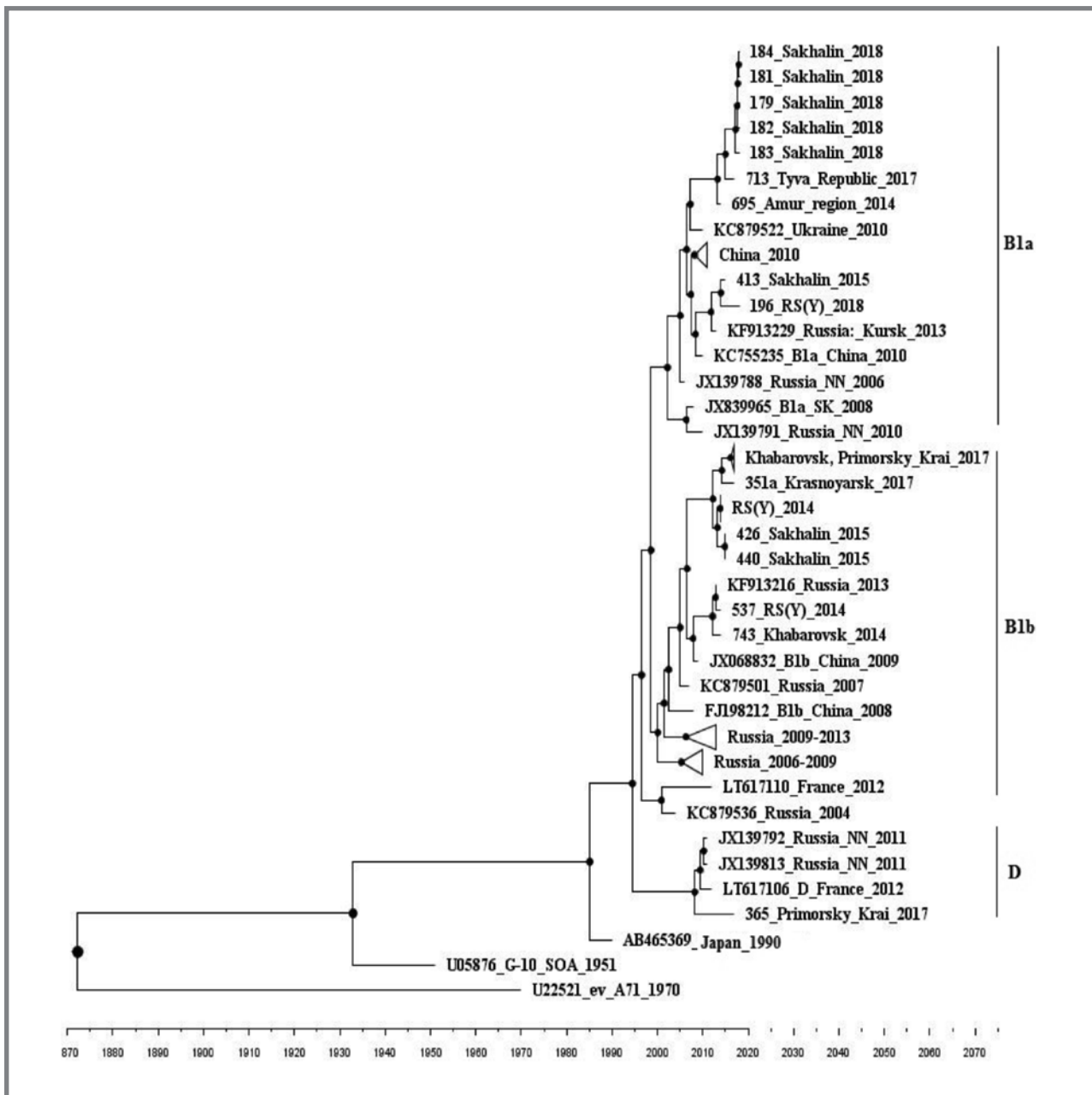
Остальные российские штаммы оказались представителями геногруппы B, разделяющейся

на геноварианты B1a и B1b, отличие между которыми определялось по уровню дивергенции нуклеотидных последовательностей, составлявшему 7,0–12,0%.

В состав геноварианта B1a вошли все идентифицированные нами сахалинские штаммы Коксаки А-16 2018 г., один из трех штаммов 2015 г., также выделенных в Сахалинской области, и ряд вирусов, циркулировавших в других регионах РФ (в г. Нижнем Новгороде в 2006–2010 гг., г. Курске – в 2013 г., Амурской области – в 2014 г., Республике Тыва – в 2017 г.). Два других сахалинских штамма 2015 г. вошли в состав Коксаки

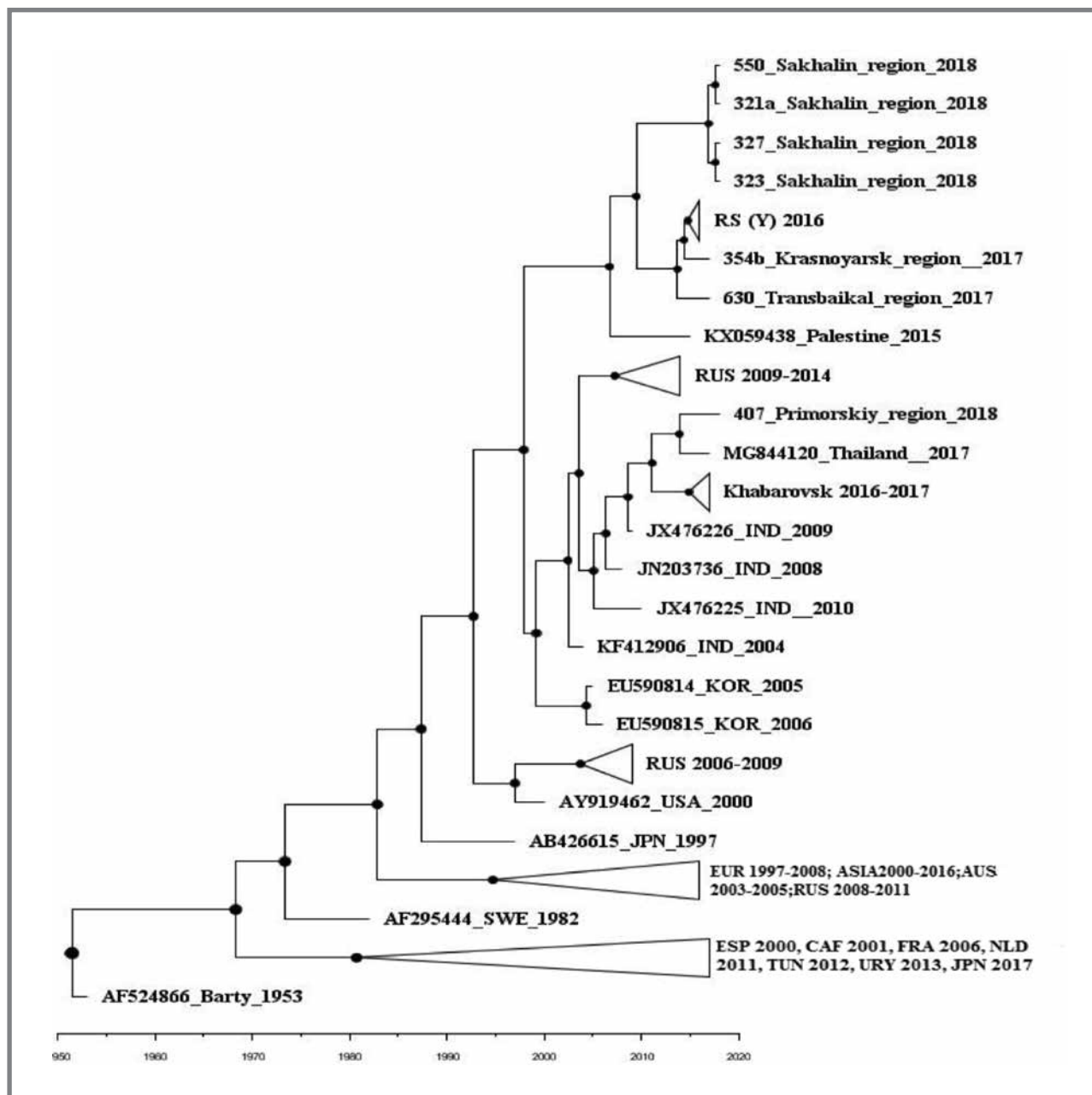
**Рисунок 3. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (315 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А-16, с использованием алгоритма Марков chain Monte Carlo, представленного в версии Beast v 1.8.1. Кружочками отмечены узлы апостериорной вероятности выше 0,95**

*Figure 3. Phylogenetic tree constructed on the basis of an analysis of the partial (315 nd) nucleotide sequence of the VP1 region of the genome of the Coxsackie A-16 virus strains using the Markov chain Monte Carlo algorithm presented in Beast v 1.8.1. The circles mark the nodes of posterior probability above 0.95*





**Рисунок 4. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (317 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса E9, с использованием алгоритма *Marcov chain Monte Carlo*, представленного в версии *Beast v 1.8.1*. Кружочками отмечены узлы апостериорной вероятности выше 0,95**  
**Figure 4. Phylogenetic tree based on the analysis of a partial (317 n.a.) nucleotide sequence of the VP1 region of the E9 virus genome strains using the *Marcov chain Monte Carlo* algorithm presented in *Beast version 1.8.1*. The circles mark the nodes of the posterior probability above 0.95**



A-16 геноварианта В1b, включавшего также вирусы, выделенные в разные промежутки времени в других регионах Дальнего Востока, Сибири и Приволжья (в Нижнем Новгороде в 2006–2013 гг., Хабаровске – в 2014 г., 2017 г., Республике Саха (Якутия) – в 2014 г., Приморском и Красноярском краях – в 2017 г.). Данный факт свидетельствует о довольно длительной и распространенной циркуляции Коксаки А-16 геногруппы В на территории России. Кроме того, вирусы Коксаки А-16 обоих геновариантов геногруппы В широко циркулировали и продолжают циркулировать в Китайской Народной Республике (КНР), имеющей

довольно протяженную границу и тесные социально-экономические отношения с Россией. По данным литературы, именно в КНР вирусы Коксаки А-16, наряду с энтеровирусами А71, Коксаки А-6 и Коксаки А-10, являются этиологической причиной многочисленных вспышек герпангины, экзантемы полости рта и конечностей (HFMD) [12].

Как было показано выше, в 2018 г. в Сахалинской области, кроме энтеровируса Коксаки А-16, у значительной части больных ЭВИ, проявлявшейся преимущественно в форме СВМ, в том числе у детей из 2-х очагов групповой заболеваемости, был выявлен новый для населения субъекта

## Original Articles

энтеровирус ECHO-9. По данным литературы, для данного вируса характерны клинические проявления преимущественно в виде серозного менингита [13]. Циркуляция данного типа энтеровируса была зафиксирована в 2018 г. и в других субъектах ДФО (Приморском и Хабаровском краях, Амурской области).

На реконструируемой нами филограмме дальневосточные вирусы ECHO-9 распределились по двум различным группам. Сахалинские штаммы ECHO-9 2018 года вошли только в первую группу. Для них установлено генетическое родство с вирусами, циркулировавшими в 2016–2017 гг. в других субъектах РФ (Республике Саха-Якутия, Забайкальском и Красноярском краях), а также с палестинскими штаммами 2015 г. Кроме этого, филогенетический анализ выявил идентичность сахалинских вирусов ECHO-9 2018 г., выделенных от больных из очагов инфекции и от пациентов со спорадической заболеваемостью ЭВИ. Вторая группа ECHO-9 представлена вирусами из Приморского края 2018 г. и хабаровскими штаммами 2016–2017 гг., а также таиландским штаммом 2017 года. В эту же группу вошли вирусы, идентифицированные в Индии в 2008–2010 гг. и в других регионах России в 2009–2014 гг. [13].

## Заключение

В последние три года наблюдения (2016-2018) Сахалинская область является одной из неблагополучных территорий России по заболеваемости ЭВИ, уровни которой значительно превышают средние показатели по стране. Наряду с ростом инцидентности, в анализируемый период в Сахалинской области стали ежегодно регистрироваться очаги

групповой заболеваемости в детских образовательных коллективах, возрос удельный вес герпангины, экзантемных форм заболеваний, а в 2018 г. увеличилась и доля серозно-вирусного менингита.

Вполне вероятно, что ухудшение эпидемической обстановки по ЭВИ в Сахалинской области, особенно в 2018 г., было обусловлено широким распространением геноварианта В1а вируса Коксаки А-16, а также не циркулировавшего ранее на территории данного субъекта вируса ECHO-9, к которым у детского населения практически отсутствовал иммунитет. Данное предположение подтверждается преобладанием в 2018 г. в клинической картине ЭВИ проявлений в виде герпангины и экзантемы, характерных для Коксаки А-16, и серозно-вирусного менингита, присущего ECHO-9-инфекции. Тем не менее, для получения достоверных данных о причинах подъема заболеваемости ЭВИ в Сахалинской области также необходим анализ природных и социальных факторов, способствующих передаче возбудителей, что будет являться предметом дальнейшего изучения.

Проведенный в ходе наблюдения филогенетический анализ обоих типов энтеровирусов, циркулировавших в последние три года на территории Сахалинской области, продемонстрировал возможность их российского и зарубежного происхождения.

Для установления причинно-следственных связей при активизации эпидемического процесса ЭВИ и проведения своевременных противоэпидемических мероприятий в Сахалинской области необходим постоянный молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции энтеровирусов среди населения и в объектах внешней среды.

## Литература

1. Лукашев А.Н., Иванова О.Е., Худякова Л.В. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и ее роль в структуре инфекционной патологии в мире // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2010. № 5. С. 113–120
2. Морозова Н.С., Чернявская О.П., Михайлова Ю.М. и др. Энтеровирусная (неполио) инфекция в Российской Федерации в сезон 2013 года // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 10 (259). С. 34–37.
3. Троценко О.Е., Караванская Т.Н., Отт В.А. и др. Многолетний анализ проявлений эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае и основные факторы, определяющие ухудшение эпидемиологической ситуации в условиях наводнения // Проблемы особо опасных инфекций. 2014. № 1. С. 75–78.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году» Доступно на: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=8345](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345)
5. Петрухина М.И., Старостина Н.В. Статистические методы в эпидемиологическом анализе. Москва; 2006.
6. Nix W.A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens // Journal of Clinical Microbiology. 2006. Vol. 44, N 8. P. 2698–2704.
7. Drummond A.J., Suchard M.A., Xie D., et al. Bayesian phylogenetics with BEAUTI and the BEAST 1.7. // Molecular Biology and Evolution. 2012. Vol. 29, N 8. P. 1969–1973.
8. Shapiro B., Rambaut A., Drummond A.J. Choosing appropriate substitution models for the phylogenetic analysis of protein-coding sequences // Molecular Biology and Evolution. 2006. Vol. 23, N 1. P. 7–9.
9. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией, обусловленной вирусом Коксаки А6, среди населения Дальнего Востока Российской Федерации в 2016–2017 гг. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 3. С. 92–97.
10. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Парфенова О.В. и др. Эпидемические варианты непوليوмиелитных энтеровирусов в России // Медицинский альманах. 2015. Т. 40, № 5. С. 136–140.
11. Hassel C., Mirand A., Farkas A., et al. Phylogeography of Coxsackievirus A16 Reveals Global Transmission Pathways and Recent Emergence and Spread of a Recombinant Genogroup // Journal of virology. 2017. Vol. 91, N 18. P. e00630–17.
12. Ji H., Fan H., Lu P.X., et al. Surveillance for severe hand, foot, and mouth disease from 2009 to 2015 in Jiangsu province: epidemiology, etiology, and disease burden // BMC Infectious Diseases. 2019. Vol. 19, N 1. P. 79.
13. Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Новикова Н.А. и др. Молекулярно-генетические варианты вируса ECHO 9, идентифицированные у больных серозным менингитом в России в 2007–2009 гг. // Вопросы вирусологии. 2011. Т. 56, № 6. С. 37–42.

## References

1. Lukashov AN, Ivanova OE, Khudyakova LV. Socio-economic significance of enterovirus infection and its role in the structure of infectious pathology in the world. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2010;5:113–120. (In Russ.).

2. Morozova NS, Chernyavskaya OP, Mikhailova YuM, et al. Enterovirus (non-polio) infection in the Russian Federation in the 2013 season. *Population Health and Environment*. 2014;10(259):34–37. (In Russ.).
3. Trotsenko OE, Karavyanskaya TN, Ott VA, et al. Long-term analysis of the manifestations of the epidemic process of enterovirus infection in the Khabarovsk Territory and the main factors determining the deterioration of the epidemiological situation in flood conditions. *Problems of especially dangerous infections*. 2014;1:75–78. (In Russ.).
4. State report «On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016» Available at: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=8345](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345) Accessed: 25 May 2019. (In Russ.).
5. Petrukina MI, Starostina NV. *Statistical methods in epidemiological analysis*. Moscow; 2006. (In Russ.).
6. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(8):2698–04. doi: 10.1128/JCM.00542-06/.
7. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, et al. Bayesian phylogenetics with BEAUTI and the BEAST 1.7. *Molecular Biology and Evolution*. 2012;29(8):1969–73. doi: 10.1093/molbev/mss075.
8. Shapiro B, Rambaut A, Drummond AJ. Choosing appropriate substitution models for the phylogenetic analysis of protein-coding sequences. *Molecular Biology and Evolution*. 2006;23(1):7–9. doi: 10.1093/molbev/.
9. Butakova LV, Sapega EYu, Trotsenko OE, et al. Molecular and epidemiological features of group incidence of enterovirus infection caused by the Coxsackie A6 virus among the population of the Russian Far East in 2016–2017. *Pacific Medical Journal*. 2018;3:92–96. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.92-96. (In Russ.).
10. Golitsyna LN, Zverev VV, Parfenova OV, et al. Epidemic variants of non-poliomyelitic enteroviruses in Russia. *Medicinskij almanah*. 2015;40(5):136–40. (In Russ.).
11. Hassel C, Mirand A, Farkas A, et al. Phylogeography of Coxsackievirus A16 Reveals Global Transmission Pathways and Recent Emergence and Spread of a Recombinant Genogroup. *Journal of virology*. 2017;91(18):e00630–17. doi: 10.1128/JVI.00630-17.
12. Ji H, Fan H, Lu PX, et al. Surveillance for severe hand, foot, and mouth disease from 2009 to 2015 in Jiangsu province: epidemiology, etiology, and disease burden. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):79. doi: 10.1186/s12879-018-3659-7.
13. Golitsyna LN, Fomina SG, Novikova NA, et al. Molecular genetic echovirus 9 variants identified in patients with aseptic meningitis in Russia in 2007–2009. *Voprosy virusologii*. 2011;56(6):37–42. (In Russ.).

## Об авторах

- **Елена Юрьевна Сапега** – к. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, г. Хабаровск, ул. Шевченко 2, 680610. +7 (421)246-18-52, +7-909-804-33-14, [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4438-6913>
- **Людмила Васильевна Бутакова** – научный сотрудник Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, г. Хабаровск, ул. Шевченко 2, 680610. +7 (421)246-18-52, +7-914-203-67-31, [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7238-3691>.
- **Ольга Евгеньевна Троценко** – д. м. н., директор Хабаровского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, г. Хабаровск, ул. Шевченко 2, 680610. +7 (421) 232-52-28, [trotsenko\\_oe@hniiem.ru](mailto:trotsenko_oe@hniiem.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>.
- **Ольга Алексеевна Фунтусова** – руководитель Управления Роспотребнадзора по Сахалинской области, 693020 г. Южно-Сахалинск, ул. Чехова 30А. +7 (424)249-52-00, [info@sakhnadzor.ru](mailto:info@sakhnadzor.ru)
- **Галина Петровна Ковтониук** – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Сахалинской области, 693020 г. Южно-Сахалинск, ул. Чехова 30А. +7 (424)249-52-00, [info@sakhnadzor.ru](mailto:info@sakhnadzor.ru).

Поступила: 24.05.2019. Принята к печати: 20.08.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Elena Yu. Sapega** – Cand. Sci. (Med), leading research associate, head of the Far Eastern Regional Scientific Research Methodological Center for Surveillance on Enterovirus Infection of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Shevchenko str., 2, Khabarovsk, Russian Federation 680610. +7 (421)246-18-52, +7-909-804-33-14, [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4438-6913>.
- **Liudmila V. Butakova** – research associate of the Far Eastern Regional Scientific Research Methodological Center for Surveillance on Enterovirus Infection of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology Shevchenko str., 2, Khabarovsk, Russian Federation 680610. +7 (421)246-18-52, +7-914-203-67-31, [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7238-3691>.
- **Trotsenko Olga E.** – Dr. Sci. (Med.), of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Shevchenko str., 2, Khabarovsk, Russian Federation 680610. +7 (421)232-52-28, [trotsenko\\_oe@hniiem.ru](mailto:trotsenko_oe@hniiem.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>
- **Olga A. Funtusova** – head of the Regional Rosпотребнадзор office in the Sakhalin region, Chekhova str., 30A, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation, 693020. +7 (424)249-52-00, [info@sakhnadzor.ru](mailto:info@sakhnadzor.ru).
- **Galina P. Kovtoniuk** – head associate of the Regional Rosпотребнадзор office in the Sakhalin region, Chekhova str., 30A, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation 693020. +7 (424)249-52-00, [info@sakhnadzor.ru](mailto:info@sakhnadzor.ru).

Received: 24.05.2019. Accepted: 20.08.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Внутриутробные инфекции новорожденных как маркер эпидемического неблагополучия в учреждениях родовспоможения

С. С. Смирнова\*<sup>1,2</sup>, А. А. Голубкова<sup>1,2</sup>, А. В. Алимов<sup>1</sup>, В. Г. Акимкин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

### Резюме

**Актуальность.** Согласно данным официальной статистики зарегистрированные случаи внутриутробных инфекций (ВУИ) существенно преобладают над случаями гнойно-септических инфекций новорожденных. Клиническая диагностика ВУИ у новорожденных часто основывается лишь на данных анамнеза матери и наличии у неё клинических проявлений инфекции во время беременности, что без дополнительных инструментальных и лабораторных исследований позволяет лишь только предположить возможность внутриутробного инфицирования. Такая тактика ведет к несвоевременной диагностике и лечению ВУИ, а также не позволяет адекватно оценивать эпидемиологическую ситуацию в учреждении родовспоможения. **Цель работы** – дать оценку внутриутробным инфекциям новорожденных как маркеру эпидемического неблагополучия в учреждениях родовспоможения.

**Материалы и методы.** В работе использованы данные официальной регистрации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) новорожденных и дополнительные отчетные формы, разработанные авторами для учета и регистрации случаев ИСМП в медицинских организациях Свердловской области. Период наблюдения составил 26 лет (1991–2016 гг.). Всего проанализирован 26 601 случай инфекций новорожденных, в том числе 6330 – ВУИ. **Результаты и обсуждение.** Чаще всего увеличение числа диагнозов ВУИ связано с ростом заболеваемости сепсисом новорожденных, инфекциями дыхательных путей, инфекциями кожи и ОКИ. Рост зарегистрированных ВУИ коррелирует с низкой укомплектованностью штата акушерок и их высокой производственной нагрузкой, ростом числа осложнений течения родов. Диагноз ВУИ в большинстве случаев является окончательным, без проведения соответствующих исследований, либо выделения патогенов, не относящихся в TORCH-комплексу.

**Выводы.** Внутриутробные инфекции в значительной части случаев являются «маской», под которой скрываются инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Необходимо осуществлять постоянный мониторинг зарегистрированных случаев внутриутробных инфекций и расценивать рост числа их случаев как предвестник осложнения эпидемиологической ситуации в учреждении родовспоможения.

**Ключевые слова:** новорожденные, внутриутробные инфекции, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, маркер эпидемического неблагополучия, эпидемиологическая диагностика

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Смирнова С. С., Голубкова А. А., Алимов А. В. и др. Внутриутробные инфекции новорожденных как маркер эпидемического неблагополучия в учреждениях родовспоможения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 42–49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-42-49>.

### Prenatal Infection of the Newborns as an Epidemic Marker in Maternity Hospitals

S. S. Smirnova\*\*<sup>1,2</sup>, A. A. Golubkova<sup>1,2</sup>, A. V. Alimov<sup>1</sup>, V. G. Akimkin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>Central Scientific and Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

\* Для переписки: Смирнова Светлана Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпид-службы Уральского государственного медицинского университета, руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике ИСМП Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций». 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23, +7 (343) 261-99-47, +7-908-917-59-86, [smirnova\\_ss69@mail.ru](mailto:smirnova_ss69@mail.ru). ©Смирнова С. С. и др.

\*\* For correspondence: Smirnova Svetlana S., Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of Sanitary-Epidemiological Service of Ural State Medical University, head of the Ural-Siberian Scientific-Methodological Center in Control of Health Care-Associated Infections of Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, 23 Letnaya str., Yekaterinburg, Russia, 620030. +7 (343) 261-99-47, +7-908-917-59-86, [smirnova\\_ss69@mail.ru](mailto:smirnova_ss69@mail.ru). © Smirnova SS et al.

**Abstract**

**Relevance.** According to official statistics prenatal infections outweigh neonatal purulent-septic infections. The clinical picture of prenatal infections is not the specifics. Doctors put a newborn diagnosed based on the mother's medical history, additional studies are not carried out. This leads to incorrect treatment of newborns and incorrect assessment of the epidemiological situation in the maternity hospital. We need to study prenatal infections as a marker epidemic in the maternity hospital. **Materials and methods.** The study used data from official statistics and special form developed by researchers. Follow-up was 26 years (1991 to 2016). Total 26601 analyzed the case of newborn infections, including 6330 – prenatal infections. **Results.** Increasing the number of diagnoses prenatal infections coincides with increasing neonatal sepsis diseases, respiratory tract infections, skin infections and intestinal infections. Growth for the prenatal infections correlates with lack midwife and their high production load, the increasing number of complications during childbirth. **Conclusion.** Prenatal neonatal infection is a mask of infections associated with medical care. The medical organization requires constant monitoring of the number of prenatal infections. Growth prenatal infections should be regarded as a marker to the complications of the epidemiological situation in the hospital.

**Key words:** newborn, prenatal infection, infections associated with health care, epidemic marker, epidemiological diagnosis

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Smirnova SS, Golubkova AA, Alimov AV et al. Prenatal Infection of the Newborns as an Epidemic Marker in Maternity Hospitals. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 42–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-42-49>.

**Введение**

Внутриутробные инфекции (далее – ВУИ) в последние годы являются предметом озабоченности неонатологов и эпидемиологов. Общеизвестно, что инфекционные заболевания могут передаваться от матери к ребенку либо до родов, либо в процессе родов. По времени возникновения ВУИ могут быть анте- или интранатальными [1,2].

В период новорожденности значительная часть ВУИ не имеет специфической клинической картины, а этиологический спектр достаточно широк и, зачастую, не ограничивается рамками TORCH-комплекса. Поэтому диагностика внутриутробной инфекции по клиническим проявлениям без использования специфических микробиологических исследований приводит к диагностическим ошибкам в 90–95% случаев [1–3].

Значимость ВУИ в патологии определяется их влиянием на частоту преждевременных родов, возможностью развития синдрома задержки развития плода и неонатальную смертность. Установлено, что острые и хронические ВУИ (краснуха, цитомегаловирусная инфекция, герпес, токсоплазмоз) могут стать причиной невынашивания беременности и летальных исходов у детей в неонатальном периоде. Однако данные о частоте внутриутробных инфекций зависят от срока гестации и массы тела плода при рождении [1,3–5].

По данным годовых отчетов медицинских организаций Свердловской области, внутриутробные инфекции регистрируются с частотой 1 на 120–150 новорожденных, что значительно превышает данные зарубежных авторов (стрептококк группы В – 1 на 350–3000, цитомегалия – 1 на 1000–5000, простой герпес – 1 на 1800–70 000, сепсис или менингит, вызванные энтеробактериями – 1 на 100–3000, токсоплазмоз – 1 на 1000–10 000) [1,2,5].

Клиническая диагностика ВУИ у новорожденных зачастую основывается лишь на данных

анамнеза матери и клинических проявлений инфекции во время беременности, что без дополнительных инструментальных и лабораторных исследований позволяет лишь только предположить возможность внутриутробного инфицирования. Такая тактика ведет, с одной стороны к несвоевременной диагностике и лечению ВУИ, с другой – не позволяет адекватно оценивать эпидемиологическую ситуацию в учреждении родовспоможения [1,4,6].

По данным Роспотребнадзора, в последние годы регистрируется многократное превышение числа случаев ВУИ над количеством учтенных гнойно-септических инфекций (далее – ГСИ) новорожденных, что свидетельствует о сокрытии под диагнозом ВУИ случаев внутрибольничного инфицирования. Так, если соотношение числа внутрибольничных инфекций новорожденных и ВУИ в Российской Федерации в 2006 г. составляло 1 : 4,1, то в 2017 г. оно выросло до 1 : 8,5 [7,8]. Во многих субъектах России количество зарегистрированных случаев ВУИ в десятки раз превышает число гнойно-септических инфекций у новорожденных. Увеличение доли ВУИ в структуре всех инфекционных заболеваний новорожденных на фоне снижения случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (далее – ИСМП) можно расценивать как предвестник осложнения эпидемиологической ситуации в учреждении родовспоможения [9–12].

В отличие от других регионов страны, в Свердловской области на протяжении многих лет количество зарегистрированных ИСМП новорожденных превышало число ВУИ. Однако проблема правильной интерпретации состояния новорожденного, своевременное выявление признаков активизации эпидемического процесса ИСМП по-прежнему актуальна для области и нуждается в углубленном изучении.

**Цель исследования** – дать оценку внутриутробным инфекциям новорожденных как маркеру

## Original Articles

эпидемического неблагополучия в учреждениях родовспоможения.

**Материалы и методы**

Работа выполнена в Урало-Сибирском научно-методическом центре по профилактике ИСМП ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора совместно с кафедрой эпидемиологии, социальной гигиены и организации санэпидслужбы ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. В работе использованы данные как официальной регистрации ИСМП новорожденных, так и дополнительные отчетные формы, разработанные авторами для учета и регистрации случаев ИСМП и ВУИ в медицинских организациях Свердловской области. Период наблюдения составил 26 лет (с 1991 г. по 2016 г.). Исследуемый период был разделен на 3 временных этапа.

1 этап: с 1991 г. по 2002 г. характеризовался организацией работы службы родовспоможения по принципу 1-го и 2-го акушерских отделений с использованием групповой изоляции; отдельным пребыванием матери и ребенка; длительным (в среднем 5–7 дней) нахождением матери и ребенка в послеродовом отделении; отсутствием 2-го этапа выхаживания для новорожденных и родильниц. Общее количество новорожденных в этот период составило 493 329 и среднее число рождавшихся в год – 41 111.

2 этап: с 2003 г. по 2010 г. в Свердловской области шло строительство перинатальных центров; происходил постепенный переход учреждений родовспоможения на систему совместного пребывания матери и ребенка; сокращались сроки нахождения в послеродовом отделении до 4–6 дней; создавались крупные многопрофильные детские больницы 2-го этапа выхаживания новорожденных. Данный этап был завершен с вводом в эксплуатацию областного перинатального центра на базе ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» и 5-ти перинатальных центров в управленческих округах Свердловской области. Общее количество новорожденных за этот период составило 396 034 и среднее число рождавшихся в год – 49 504.

3 этап: с 2011 г. и по настоящее время, связан с функционированием 3-х уровневой системы оказания медицинской помощи матерям и детям с учетом показателей перинатального риска для каждой беременной женщины и соответствующей маршрутизацией. Данный этап характеризовался переходом всех учреждений родовспоможения Свердловской области на новый критерий живорождения (с 22 недель гестации); совместным пребыванием матери и ребенка; сокращением срока нахождения в послеродовом отделении до 3–4 дней; сохранением грудного вскармливания и отказом от рутинных процедур (обработка кожи и глаз новорожденного). Общее

количество новорожденных за этот период составило 333 476 и среднее число рождавшихся в год – 55 579.

Всего проанализированы 26 601 случай инфекций новорожденных, в том числе 6330 случаев ВУИ. Нозологические формы инфекций новорожденных были объединены в следующие группы:

- генерализованные инфекции (менингит, сепсис, остеомиелит);
- инфекции пупочной ранки (омфалит);
- инфекции кожи и подкожной клетчатки (везикулез, пузырьчатка, флегмона, неонатальный мастит);
- инфекции глаз (конъюнктивит, дакриоцистит);
- постинъекционные осложнения;
- прочие инфекции (дыхательных путей, в том числе связанные с искусственной вентиляцией, мочевыводящих путей, кровотока, связанные с катетеризацией);
- острые кишечные инфекции;
- внутриутробные инфекции.

Для проведения мониторинга внутриутробных инфекций, начиная с 2010 г., в формы учета и регистрации были внесены изменения. Все ВУИ были разделены на генерализованные (внутриутробный менингит и внутриутробный сепсис) и локализованные (внутриутробная пневмония и другие клинические формы ВУИ).

В работе были использованы эпидемиологический и статистический методы исследования. Исследование носило ретроспективный описательный характер. Для анализа полученных данных применяли общепринятые статистические приемы, с определением средней арифметической ( $M$ ), стандартной ошибки показателя ( $m$ ). Статистическую взаимосвязь двух или более случайных величин вычисляли с помощью коэффициента линейной корреляции ( $r$ ). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ) и критерию Фишера ( $\phi$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [13].

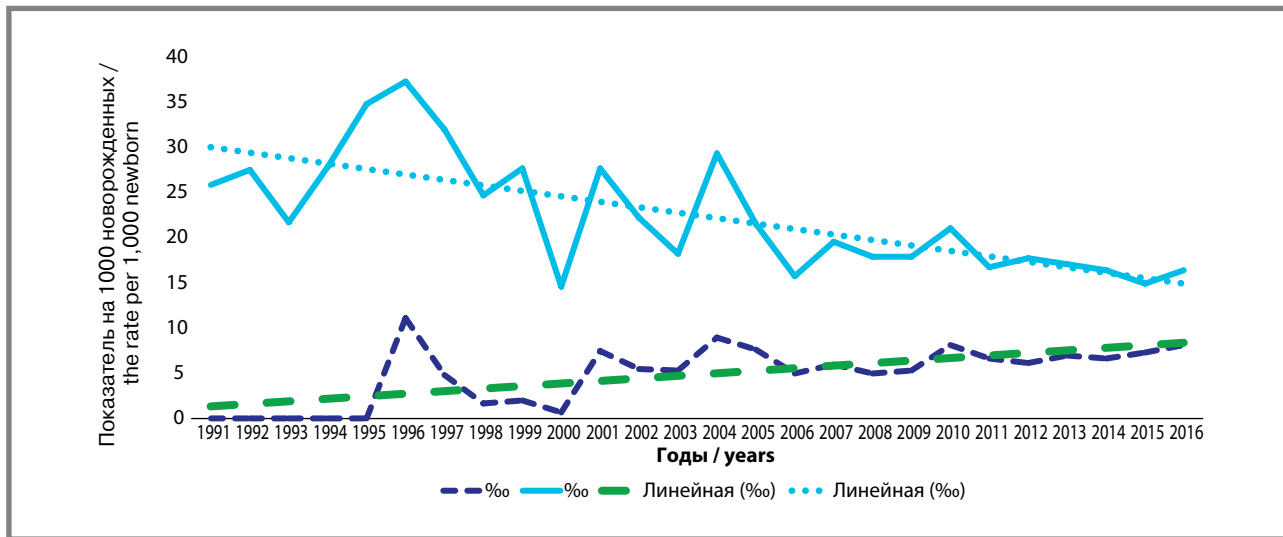
**Результаты и обсуждение**

Свердловская область считается регионом с традиционно высоким уровнем регистрации ИСМП, в том числе у новорожденных. Средне-многолетний уровень заболеваемости ИСМП новорожденных составлял  $21,75 \pm 0,89$  на 1000 новорожденных и значительно превышал аналогичный показатель в Российской Федерации. В то же самое время заболеваемость ИСМП новорожденных в Свердловской области постоянно снижалась с показателя  $37,40 \pm 5,12$  (1996 г.) до  $16,41 \pm 4,25$  на 1000 новорожденных (2016 г.) ( $t = 3,1$ ,  $p < 0,01$ ) со средним темпом снижения – 1,8% в год (рис. 1).

Снижение заболеваемости было зарегистрировано по всем клиническим формам ИСМП новорожденных. Среднегодовой темп снижения варьировал от 1,6% в год для генерализованных

**Рисунок 1. Заболеваемость ВУИ и ИСМП новорожденных в Свердловской области в 1991–2016 гг. (на 1000 новорожденных)**

**Figure 1. Long-term dynamics of incidence of infections associated with the provision of medical care and prenatal infections in newborns in the Sverdlovsk region (per 1000 newborns)**



инфекций, и до 5–6% для малых гнойных форм (табл. 1). Снижение заболеваемости гнойно-септическими инфекциями (ГСИ) и острыми кишечными инфекциями (ОКИ), в первую очередь, было обусловлено модернизацией здравоохранения и внедрением современных технологий, таких как совместное пребывание матери и ребенка в период пребывания в учреждении родовспоможения, раннее прикладывание к груди и грудное вскармливание, контакт «кожа к коже», исключение рутинной обработки кожи и глаз новорожденного.

В тоже время, вследствие выхаживания детей с низкой и экстремально низкой массой тела, закономерно увеличение заболеваемости ГСИ, связанных с катетеризацией сосудов и интубацией.

В Свердловской области регистрация внутриутробных инфекций была введена в 1996 г. после выхода соответствующих нормативных документов. Средний многолетний показатель заболеваемости ВУИ составил  $5,18 \pm 0,90$  на 1000 новорожденных, однако для группы ВУИ, в отличие от ГСИ, был характерен рост заболеваемости со средним темпом

**Таблица 1. Заболеваемость различными формами инфекции новорожденных на разных этапах развития службы родовспоможения, на 1000 новорожденных**

**Table 1. Incidence of various forms of infection of newborns at different stages of development of obstetric service (per 1000 newborns)**

Нозологические формы Nosologies	1 этап Stade 1	2 этап Stade 2	3 этап Stade 3	Темп роста/ снижения Rate of increase/ rate of decline
Генерализованные формы инфекции Infections with generalized form	2,64	0,36	0,67	-1,60%
Инфекции пупочной ранки Infections of the umbilical wound	2,47	1,19	0,91	-4,90%
Инфекции кожи и подкожной клетчатки Infections of skin	4	1,65	1,49	-5,20%
Инфекции глаз Infections of eyes	7,98	5,61	2,92	-5,20%
Прочие гнойно-септические инфекции Other purulent infections	0,9	1,48	1,28	1,30%
Острые кишечные инфекции Intestinal infections	6,17	3,41	2,31	-6,00%
ВУИ Prenatal infections	4,76	6,43	6,97	0,50%
Всего инфекций Infections in total	27,03	20,16	16,56	-1,80%

## Original Articles

прироста +0,5% в год. Одной из причин увеличения заболеваемости ВУИ стал переход Российской Федерации на Европейские критерии оценки живорождения, так как наиболее частой причиной преждевременных родов является инфекционная патология у беременной женщины. И тем не менее, нельзя не согласиться с тем, что произошло перераспределение случаев ИСМП и случаев ВУИ. В связи с чем, начиная с 1997 г., увеличение числа ВУИ приказом Минздрава России было определено в качестве показателя эпидемического неблагополучия родильного дома [9]. В последующем, данный критерий был зафиксирован в санитарно-эпидемиологических правилах и нормативах [10].

За четверть века изменился как уровень заболеваемости ИСМП, так и структура регистрируемых нозологических форм инфекции новорожденных. Так, в 1990-е годы и начале 2000-х (1 этап наблюдения) в основном регистрировали инфекции глаз (29,8%), ОКИ (22,8%) и инфекции кожи и подкожной клетчатки (15,2%). Доля сепсиса была значительна (9,5%). В этот период на ВУИ приходилась лишь десятая часть от всех зарегистрированных инфекций новорожденных.

В последующие годы (2 и 3 этапы наблюдения) при снижении доли других нозологий, ВУИ заняли лидирующие позиции и составили 31,8 и 42,3% соответственно (табл. 2).

При детальном анализе внутригодовой динамики ВУИ было установлено, что, несмотря на её монотонность, имели место два подъема заболеваемости в сентябре и декабре, по времени совпадавшие с подъемом заболеваемости 3-мя формами

гноино-септических инфекций (сепсис, инфекции дыхательных путей и кожи) и острыми кишечными инфекциями. Заболеваемость ВУИ в месяцы подъема составила около 7% прибавки к ординару.

Всего за анализируемый период в Свердловской области были зарегистрированы 6330 случаев ВУИ, две трети из которых (70,2%) были выявлены в родильных домах, 23,5% – на втором этапе выхаживания и 6,3% – в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Диагноз «ВУИ» значительной доле детей был установлен в роддоме на 1–3 сутки после рождения, либо на 1–5 сутки после перевода на 2-й этап выхаживания (74,2%). Однако в целом процесс постановки данного диагноза на 2-м этапе выхаживания затягивался до 10 (14,9%), 15 (4,8%), а в ряде случаев до 20 и более суток пребывания в детском стационаре (6,1%). Безусловно, это может быть связано с длительностью выполнения ряда лабораторных исследований, но может быть и косвенным признаком сокрытия случаев ИСМП.

В этой связи эпидемиологу также следует обращать особое внимание на случаи ВУИ, выявленные и зарегистрированные в поликлинических учреждениях. В этих случаях отдаленность постановки диагноза ВУИ (6–10 сутки после выписки из роддома – 21,8% случаев, 11–15 сутки – 11,3%, 16–20 сутки – 3,9%, более 20 суток – 5,3%), отсутствие специфического обследования и лечения новорожденного напрямую свидетельствуют о перераспределении случаев ИСМП новорожденных и регистрации их в качестве ВУИ.

При изучении структуры зарегистрированных ВУИ за последние 7 лет (2011–2016 гг.)

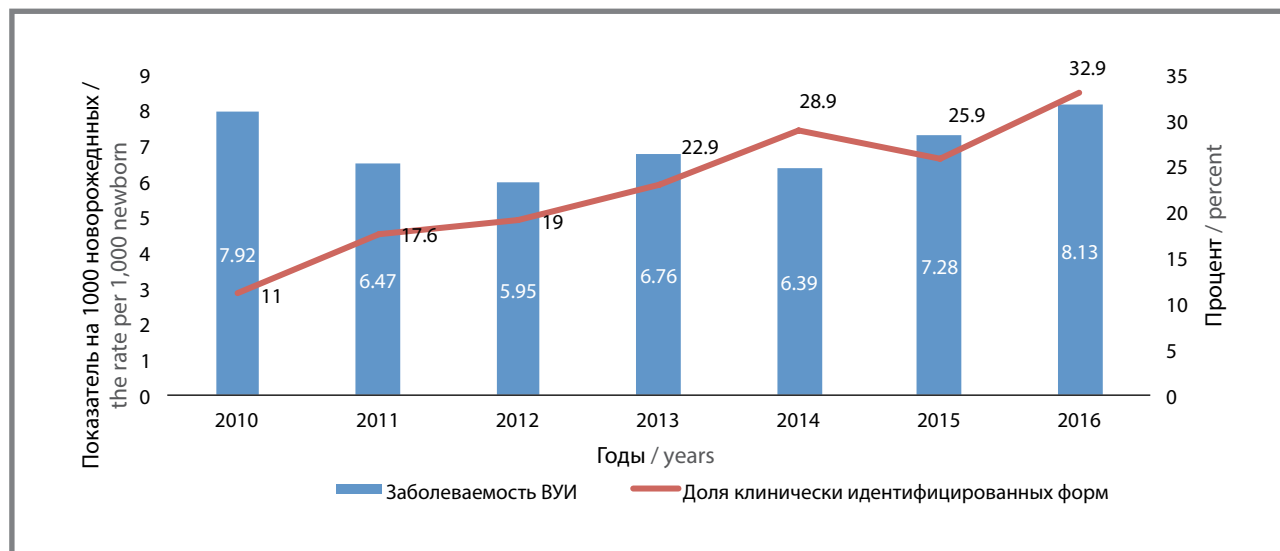
**Таблица 2. Структура нозологических форм инфекций новорожденных на разных этапах развития службы родовспоможения, процент**

**Table 2. Structure of various forms of infection of newborns at different stages of development of obstetric service (per 1000 newborns)**

Нозологии Nosologies	1 этап Stage 1	2 этап Stage 2	3 этап Stage 3
Генерализованные формы инфекции Infections with generalized form	9,5	1,7*	4,1**
Инфекции пупочной ранки Infections of the umbilical wound	8,9	5,9*	5,5**
Инфекции кожи и подкожной клетчатки Infections of skin	15,2	8,1*	9,1**
Инфекции глаз Infections of eyes	29,8	28,0*	17,6**
Прочие гнойно-септические инфекции Other purulent infections	3,4	7,4*	7,8**
Острые кишечные инфекции Intestinal infections	22,8	16,8*	13,7**
ВУИ Prenatal infections	9,9	31,8*	42,3**
Всего инфекций Infections in total	100	100	100

Примечания: различия достоверны \* между 2 и 1 этапом,  $p < 0,01$ ; \*\* между 3 и 1 этапом,  $p < 0,01$ .  
Notes: differences are significant \*between stage 2 and 1,  $p < 0.01$ ; \*\*between stage 3 and 1,  $p < 0.01$ .



**Рисунок 2. Заболеваемость ВУИ новорожденных в Свердловской области в 2010–2016 гг.****Figure 1. Dynamics of incidence of perinatal infections in newborns in Sverdlovsk region, 2010–2016**

установлено, что доля клинически идентифицированных случаев составила 23,2%, среди которых преобладал сепсис (13,1%), пневмонии (9,4%) и менингит (0,7%). Отмечено увеличение доли клинически идентифицированных форм с 11,0% (2010 г.) до 32,9% (2016 г.) (у  $\phi_{\text{эм}} = 7,512$ ,  $p < 0,01$ ). В тоже время значительная доля зарегистрированных случаев ВУИ новорожденных (76,8%) не имела однозначной клинической картины (рис. 2).

В процессе исследования была установлена общность причин, влияющих на частоту возникновения ВУИ и ИСМП. Так, рост зарегистрированных ВУИ коррелирует с нехваткой акушерок и их высокой производственной нагрузкой ( $r = 0,9075$  и  $r = 0,8101$  соответственно,  $p < 0,05$ ), а также с ростом осложненного течения родов ( $r = 0,6162$ ,  $p < 0,05$ ). Отрицательная корреляционная зависимость заболеваемости ВУИ с общей заболеваемостью новорожденных ( $r = 0,8256$ ,  $p < 0,01$ ), в том числе с отдельными патологическими состояниями, возникающими в перинатальном периоде ( $r = 0,7582$ ,  $p < 0,05$ ), дыхательными расстройствами ( $r = 0,6332$ ,  $p < 0,05$ ), свидетельствует о том, что детям с диагнозом «внутриутробная инфекция» не выставляют другой, в том числе и соматический диагноз. В официальной статистике такие состояния дефинируются как ВУИ без клинической и этиологической расшифровки.

Еще одним серьезным аргументом для эпидемиолога должны быть результаты лабораторных обследований детей с диагнозом «ВУИ». В Свердловской области в течение ряда лет доля новорожденных с диагнозом ВУИ, обследованных на инфекции TORCH-комплекса и другие возбудители, не претерпела существенных изменений и составила в среднем 81,6%. Данный показатель варьировал от 90,0 до 92,0% при таких клинически формах как сепсис и пневмония, при менингитах – до 65,0%. Доля обследованных новорожденных

с диагнозом «ВУИ», не имеющих выраженной клинической картины, составила 78,6% (табл. 3).

При этом доля случаев ВУИ, при которых из патологических очагов был выделен какой-либо патоген составляла 31,9%. Наиболее высок уровень лабораторного подтверждения при обследовании новорожденных с генерализованными формами инфекции: менингит – 53,9%, сепсис – 45,3%.

При анализе соответствия полученных результатов лабораторных исследований диагнозу «ВУИ», было установлено, что среди выделенных возбудителей лишь 32,1% можно было отнести к TORCH-агентам. В предыдущем исследовании [14] этот показатель составлял 44,0%. Однако структура выделенных возбудителей не изменилась: 11,5% – вирусы (вирусы простого герпеса и цитомегалии), 13,6% – передающиеся преимущественно половым путем (токсоплазма, уреоплазма, микоплазма, бледная трепонема и гонококк), 3,6% – грибы рода Кандида. У 7,0% новорожденных был выделен стрептококк группы В агалактис, который этиологически может быть связан с развитием ВУИ, однако данные обследования матерей в анализируемых в исследовании отчетах не были представлены.

В 67,9% при лабораторных исследованиях выделяли грамположительную (27,1%) и грамотрицательную микрофлору (18,3%). В группе грамположительных микроорганизмов преобладали стафилококки, в группе грамотрицательных – клебсиеллы и кишечная палочка. Отмечено, что ряд инфекционных патогенов известных как возбудители ИСМП (ацинетобактер, серрация, устойчивые формы стафилококков) были расценены в качестве этиологического агента ВУИ.

Столь незначительная доля этиологически расшифрованных случаев ВУИ, с одной стороны, может свидетельствовать о дефектах в организации и проведении лабораторных исследований, о несоблюдении ряда основополагающих принципов

**Таблица 3. Результаты лабораторного обследования новорожденных с диагнозом «ВУИ» в Свердловской области, 2011–2016 гг.****Table 3. Results of laboratory examination of newborns diagnosed with prenatal infection in the Sverdlovsk region, 2011–2016**

Пренатальные инфекции новорожденных Prenatal infections	Всего случаев Total cases	Из них обследовано Survey conducted		Из них выделено возбудителей Isolated pathogens	
		абс. abs.	%	абс. abs.	%
ВУИ всего, в том числе Total prenatal infections	2657	2168	81,6	693	31,9
Генерализованные формы Infections with generalized form	368	333	90,5	152	45,7
Менингит Meningitis	20	13	65	7	53,9
Сепсис Sepsis	348	320	91,9	145	45,3
Локализованные Local forms	2289	1835	80,2	541	29,5
Пневмония Pneumonia	249	231	92,8	61	26,4
Другие формы Other forms of infection	2040	1604	78,6	480	29,9

диагностики ВУИ, таких как: исследование пары «мать и дитя», использование дублирующих методов исследования и в динамике. С другой стороны, у части детей, с диагнозом «ВУИ» имели место клинические проявления гнойно-септических инфекций с выделением соответствующих микроорганизмов.

Расчет частоты встречаемости патогенов TORCH-комплекса с учетом результатов лабораторных исследований показал: стрептококк группы В – 1 на 6 900 новорожденных, цитомегалия – 1 на 4 600, простой герпес – 1 на 65 000, сепсис или менингит, вызванные энтеробактериями – 1 на 15, что в целом соответствует литературным данным.

### Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о том, что внутриутробные инфекции в значительной

части случаев не являются таковыми и могут быть отнесены к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи. Чаще всего увеличение числа случаев ВУИ коррелирует с ростом заболеваемости сепсисом новорожденных, инфекциями дыхательных путей, инфекциями кожи и ОКИ.

2. Диагноз «ВУИ» в большинстве случаев является окончательным, даже без проведения соответствующих клинико-лабораторных исследований и зачастую сопровождается выделением патогенов, не относящихся в TORCH-комплексу.

3. Необходим постоянный мониторинг регистрируемых случаев ВУИ, увеличение числа их расценивать как предвестник осложнения эпидемической ситуации в медицинской организации.

### Литература

1. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: Учебное пособие для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное. Под ред. Ю.В. Лобзина. Санкт-Петербург: Тактик-Студио. 2013. 104 с.
2. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: в 2 т. – 3-е изд. исправ. и доп. – М.: МЕД пресс-информ, 2004. – 640 с.
3. Шакина И.А. Оптимизация диагностики и врачебной тактики при внутриутробных инфекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Шакина Ирина Александровна; Омская государственная медицинская академия. Омск. –2010.
4. Ткаченко А.К., Романова О.Н., Марочкина Е.М. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. 1(57). с. 103–109.
5. Catherine S. Peckham. Инфекции в период беременности. Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение. Под ред. Мари-Луис Ньюэлл и Джэймса Мак-Интайра. Перевод с англ. проф. А.В. Михайлова. Санкт-Петербург. 2004. С. 12–26.
6. Иванова М. В., Миндлина А. Я., Серебряный А. Б. О необходимости изменения подходов к регистрации инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи, и внутриутробных инфекций // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 104–112.
7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://rosпотреbnadzor.ru/documents/> (дата обращения 29.04.2019).
8. Дарьина М.Г., Техова И.Г., Мовчан К.Н. со автор. Нерешенные задачи статистического учета данных о внутриутробных инфекциях // Медицинский альманах. 2015. 5(40). с. 71–74.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.11.1997 № 345 «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах».
10. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18.05.2010 № 58 «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». Доступно на: <http://rosпотреbnadzor.ru/documents/> (дата обращения 29.04.2019).

11. Захаров Н.И., Петрухина М.И., Малиютина Л.В. и др. Инфекционный контроль и здоровье-сберегающие технологии в лечении и выхаживании новорожденных детей // Менеджер здравоохранения. 2012. № 9, с. 20–26.
12. Романенко В.В., Смирнова С.С. Голубкова А.А. и др. Оптимизация системы эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями новорожденных и родильниц в учреждениях родовспоможения // Сборник научно-практических работ «Актуальные аспекты вирусных инфекций в современный период» – Екатеринбург, 2008.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Э. Вагнер. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – пер. с англ. – М. Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
14. Смирнова С.С. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроль за внутрибольничными инфекциями новорожденных в учреждениях родовспоможения: автореф. дис. ... к.м.н. Пермский научный центр РАМН. Пермь. – 2006.

## Reference

1. Congenital infections: clinic, diagnosis, treatment, prevention: A manual for doctors. 2nd edition, revised and amended. Ed. Honored Scientist of the Russian Federation, academician of RAMS Yu.V. Lobzin. St. Petersburg: Tactic Studio. 2013: 104. (In Russ.).
2. Shabalov N.P. Neonatology: Tutorial- Moscow. MED press-inform, 2004: 640. (In Russ.).
3. Shakina I.A. Optimization of diagnosis and medical tactics for intrauterine infections: abstract. dis. ... cand. medical science. Omsk State Medical Academy. Omsk 2010. (In Russ.).
4. Tkachenko A.K., Romanova O.N., Marochkina E.M. To the concept of «intrauterine infection and intrauterine infection». Journal of Grodno State Medical University. 2017; 1 (57): 103–109. (In Russ.).
5. Catherine S. Peckham. Infections during pregnancy. Congenital and perinatal infections: prevention, diagnosis and treatment. Ed. Marie-Louis Newell and James McIntyre. Translation from english prof. A.V. Mikhailova. St. Petersburg. 2004: 12–26. (In Russ.).
6. Ivanova M. V., Mindlina A. Ya., Serebriy A. B. On the need to change approaches to the registration of infections of newborns associated with the provision of medical care, and intrauterine infections // Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019 18 (2): 104–112. (In Russ.).
7. State report «On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017» Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/documents/> (accessed April 29, 2019). (In Russ.).
8. Darina M.G., Tekhova I.G., Movchan K.N. co author. Unsolved problems of statistical accounting of data on intrauterine infections // Medical almanac. 2015. 5 (40): 71–74. (In Russ.).
9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 26, 1997 No. 345 «On improving measures for the prevention of nosocomial infections in obstetric hospitals». (In Russ.).
10. Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated May 18, 2010 No. 58 «On the Enactment of Sanitary and Epidemiological Rules and Norms of SanPiN 2.1.3.2630-10» Sanitary and Epidemiological Requirements for Organizations Performing Medical Activities». Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/documents/> (accessed April 29, 2019). (In Russ.).
11. Zakharov N.I., Petrukhnina M.I., Malyutina L.V. et al. Infection control and health-saving technologies in the treatment and nursing of newborns // Health Care Manager. 2012; 9: 20–26. (In Russ.).
12. Romanenko V.V., Sмирнова S.S. Golubkova A.A. et al. Optimization of the system of epidemiological surveillance of nosocomial infections of newborns and puerperas in obstetric institutions // Collection of scientific and practical works «Actual aspects of viral infections in the modern period» Yekaterinburg, 2008. (In Russ.).
13. Fletcher R., Fletcher S., E. Wagner. Clinical Epidemiology. The basics of evidence-based medicine. Translate from English. Moscow. Media Sphere, 1998: 352. (In Russ.).
14. Sмирнова S.S. Improvement of epidemiological surveillance and control of nosocomial infections of newborns in obstetric institutions: author. dis. ... cand. medical science. Perm Scientific Center of RAMS. Permian. 2006. (In Russ.).

## Об авторах

- **Светлана Сергеевна Смирнова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3; руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике ИСМП Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций. 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23. +7 (343) 261-99-47, +7-908-917-59-86, [smirnova\\_ss69@mail.ru](mailto:smirnova_ss69@mail.ru). SPIN-код: 3127-4296, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-4611>.
- **Алла Александровна Голубкова** – д. м. н., профессор, профессор кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3; сотрудник Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике ИСМП Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций. 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23. +7 (343) 214-86-90, +7-912-617-39-85, [allagolubkova@yandex.ru](mailto:allagolubkova@yandex.ru). SPIN-код 6133-2572. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4812-2165>.
- **Александр Викторович Алимов** – к. м. н., директор Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23. +7 (343) 261-99-47, +7-912-243-66-30, [alexalimov@yandex.ru](mailto:alexalimov@yandex.ru). SPIN-код: 1759-3987.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор Центрального НИИ эпидемиологии, 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (495) 974-96-46, [vgakimkin@yandex.ru](mailto:vgakimkin@yandex.ru). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Поступила: 17.06.2019. Принята к печати: 20.09.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Svetlana S. Smirnova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of Sanitary-Epidemiological Service of Ural State Medical University, head of the Ural-Siberian Scientific-Methodological Center in Control of Health Care-Associated Infections of Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, Letnaya str. 23, Yekaterinburg, Russia, 620030. +7 (343) 261-99-47, +7-908-917-59-86, [smirnova\\_ss69@mail.ru](mailto:smirnova_ss69@mail.ru). SPIN-код: 3127-4296, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-4611>.
- **Alla A. Golubkova** – Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of Sanitary-Epidemiological Service of Ural State Medical University, 3 Repina St. Yekaterinburg, Russian Federation, 620028; worker of the Ural-Siberian Scientific-Methodological Center in Control of Health Care-Associated Infections of Yekaterinburg Research Institute of Viral Infection, 23 Letnyaya st., Yekaterinburg, Russian Federation 620030. +7 (343) 214-86-90, +7-912-617-39-85, [allagolubkova@yandex.ru](mailto:allagolubkova@yandex.ru). SPIN-код 6133-2572. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4812-2165>.
- **Alexandr V. Alimov** – Cand. Sci. (Med.), Director of Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, 23 Letnyaya st. Yekaterinburg, Russian Federation 620030. +7 (343) 261-99-47, +7-912-243-66-30, [alexalimov@yandex.ru](mailto:alexalimov@yandex.ru). SPIN-код: 1759-3987.
- **Vasily G. Akimkin** – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Central Scientific and Research Institute of Epidemiology, 3A Novogireevskaya str, Moscow, Russian Federation 111123. +7 (495) 974-96-46, [vgakimkin@yandex.ru](mailto:vgakimkin@yandex.ru). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Received: 17.06.2019. Accepted: 20.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ВИЧ в пенитенциарной системе региона с высоким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией (на примере Тюменской области)

С. Е. Кондратова\*<sup>1</sup>, А. Н. Марченко<sup>2</sup>, Э. А. Кашуба<sup>2</sup>,  
А. А. Бельтикова<sup>2</sup>, О. А. Нестерова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 72» Федеральной службы исполнения наказания России, г. Тюмень

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет»

### Резюме

**Актуальность.** ВИЧ-инфекция представляет собой медленно прогрессирующую болезнь, оказывающую крайне негативное влияние на демографическую и экономическую ситуацию в мире в целом и в Российской Федерации, в частности. В настоящее время в России, по данным официальной статистики, зарегистрировано около 1 млн инфицированных ВИЧ. **Цель** – проведение статистического анализа развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции за многолетний период в местах лишения свободы, расположенных в Тюменской области. **Материалы и методы.** В работе использованы статистические данные ГБУЗ ТО «Центр по борьбе со СПИД» Тюменской области, Управления Роспотребнадзора по Тюменской области. Применены методы эпидемиологического наблюдения: аналитический и описательно-оценочный с применением метода статистического наблюдения и расчётом корреляционных связей, средних величин динамического ряда, средней ошибки, оценена значимость отличия между сравниваемыми показателями. **Результаты и обсуждение.** В Тюменской области число живущих с ВИЧ превысило 1% населения, к 2018 г. показатель пораженности инфекцией составил 1129,5 на 100 тыс. населения. Заключенные в местах лишения свободы входят в группу повышенного риска заражения ВИЧ (среднемноголетняя доля в структуре ВИЧ-инфицированных – 16,3%. Максимальный темп прироста ВИЧ-инфекции среди заключенных составил +44,0%, минимальный – -27,0%. Среднемноголетняя доля не зарегистрированных на территории Тюменской области ВИЧ-инфицированных заключенных – 40,6 ± 0,65% среди всех ВИЧ-положительных заключенных, зарегистрированных – 59,4 ± 0,65%. Места лишения свободы необходимо рассматривать в качестве одного из основных мест с высокой вероятностью заражения ВИЧ. **Выводы.** Интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в местах заключения обусловлены условиями ограничения свободы и пораженностью населения, что требует разработки комплексных профилактических мер с участием органов здравоохранения, служб исполнения наказания и социальных ведомств.

**Ключевые слова:** ВИЧ/СПИД, заболеваемость, пораженность, ВИЧ-инфицированные заключенные

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Кондратова С. Е., Марченко А. Н., Кашуба Э. А. и др. ВИЧ в пенитенциарной системе региона с высоким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией (на примере Тюменской области). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 50–55. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-50-55>.

### HIV in the Penitentiary System of the Region with High Level of Prevalence of HIV-infection over a Period of Years (on the Example of Tyumen Region)

S. Ye. Kondratova\*\*<sup>1</sup>, A. N. Marchenko<sup>2</sup>, E. A. Kashuba<sup>2</sup>, A. A. Bel'tikova<sup>2</sup>, O. A. Nesterova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical and sanitary part № 72 of the Federal penitentiary service of Russia, Tyumen, Russian Federation

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>3</sup>Tyumen state University, Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** HIV infection has a negative impact on the demographic and economic situation. Despite the slowdown in prevalence, incidence and prevalence rates remain. **Aim.** Analysis of the development of the HIV epidemic process in the risk group of prisoners of

\* Для переписки: Кондратова Светлана Евгеньевна, врач-инфекционист филиала «Больница» МСЧ-72 ФСИН России, Тюменская область г. Тюмень, ул. Автoremонтная, д. 23 а. [sardykosvetlana@mail.ru](mailto:sardykosvetlana@mail.ru). ©Кондратова Светлана Е и др.

\*\* For correspondence: Kondratova Svetlana, infectious diseases physician of branch «Hospital» of Medical and sanitary part № 72» of the Federal Penitentiary Service of Russia, 23 a Avtoremontnaya st., Tyumen, Tyumen Region, Russia 625018, [sardykosvetlana@mail.ru](mailto:sardykosvetlana@mail.ru) ©Kondratova SYe et al.

the Tyumen region over a period of many years. **Materials and methods.** The work used statistical data from the Center for the Fight against AIDS of the Tyumen Oblast State Budgetary Health Institution, the Office of the Federal Service for Supervision of Human Welfare in the Tyumen Region. The work uses analytical, epidemiological methods, research methods, statistical evaluation methods, average errors, average errors, estimated significance, differences between comparison factors. **Results.** In the region, HIV-infection affects more than 1% of the population. The group of prisoners occupies a leading position. Prisoners in prisons are at increased risk of infection in the structure of HIV-infected region with an average multiyear share of 16.3%. The maximum rate of increase in HIV among prisoners was + 44.0%, the minimum – -27.0%. The average long-term share of nonresident prisoners was  $40.6 \pm 0.65\%$ , and among those registered in the region –  $59.4 \pm 0.65\%$ . Places of deprivation of liberty must be considered as one of the main places with a high degree of probability of contracting HIV due to the contact of a healthy population with HIV infected, like in no other location. **Conclusions.** In 2001, the share of prisoners of all identified HIV – positive in the region amounted to 30.3%. The nature of the generalized course of HIV infection has acquired in prisons since 2005. The intensity of the HIV epidemic process in the region is supported, among other things, by the continuity of the formed connection between the special contingent and the law-abiding population, which requires targeted attention from the sanitary and preventive services.

**Key words:** HIV/AIDS, morbidity, prevalence, HIV-infected prisoners

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Kondratova SYe, Marchenko AN, Kashuba EA. HIV in the Penitentiary System of the Region with High Level of Prevalence of HIV-infection over a Period of Years (on the Example of Tyumen Region). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 50–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-50-55>.

## Введение

ВИЧ-инфицированный в современном обществе – это преимущественно асоциальный тип человека, нигде не работающего, с девиантным поведением, употребляющего наркотические вещества, свободного сексуального поведения [1–3]. Наиболее подвержены инфицированию ВИЧ наркоманы, работники коммерческого секса и мужчины, имеющие половую связь с мужчинами [5–6]. Одной из самых многочисленных групп, сочетающих в себе обозначенные характеристики, составляют лица, находящиеся в местах заключения [7–9]. Нельзя отрицать, что ситуация с инфекцией, обусловленной ВИЧ, в местах лишения свободы в значительной степени определяется особенностями эпидемиологической ситуации в конкретном регионе [10,11]. В Тюменской области на фоне достигнутых успехов в сфере здравоохранения в 2016–2017 гг. уровень пораженности ВИЧ составил более 1% от живущего на территории области населения. С момента регистрации первого случая ВИЧ-инфекции в 1997 г., заключенные входят в группу риска по заражению ВИЧ, что вызывает большую озабоченность.

**Цель данной работы** – проведение статистического анализа развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе Тюменской области с момента регистрации первого случая ВИЧ-инфекции в области (без учета автономных округов).

## Материалы и методы

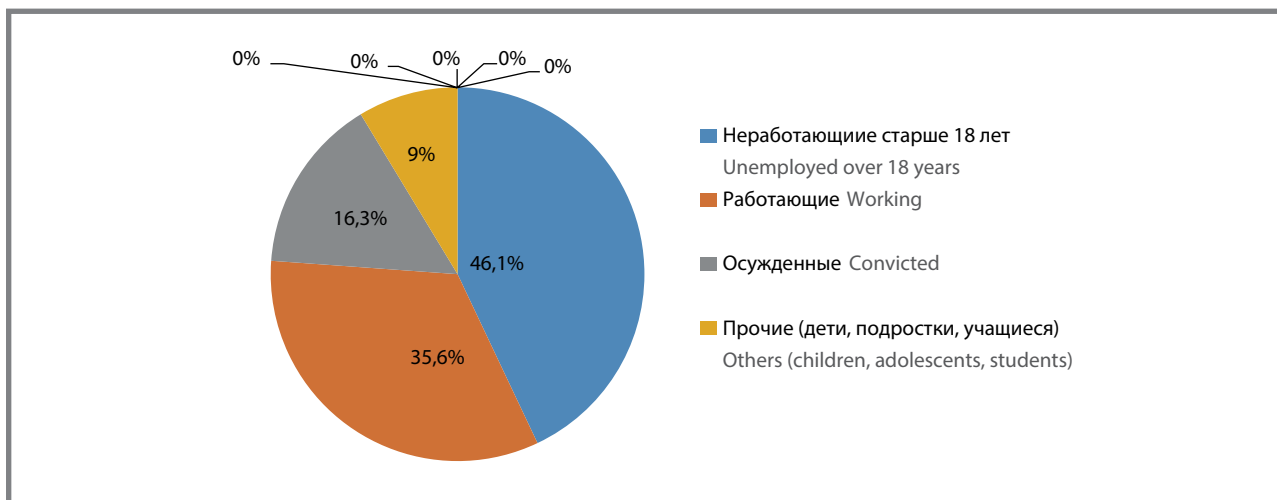
В работе использовались официальные статистические данные ГБУЗ ТО «Центр по борьбе со СПИД» Тюменской области, Управления Роспотребнадзора по Тюменской области за 1993–2018 гг. Полученные при исследовании материалы

проанализированы и статистически обработаны в программе Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 21.0. В работе использованы методы эпидемиологического наблюдения: аналитический и описательно-оценочный с применением метода статистического наблюдения и расчета интенсивных (заболеваемость, пораженность) и экстенсивных показателей (соотношение, доля). Применены методы описательной статистики с вычислением средних величин динамического ряда, средней ошибки ( $p \pm m$ ), а так же двухфакторный анализ с вычислением непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона для оценки значимости отличия между сравниваемыми показателями. Достоверность полученных результатов при сравнении двух выборок оценивалась по коэффициенту достоверности  $p$ . Силу и достоверность влияния факторов определяли, используя статистический коэффициент линейной корреляции Пирсона ( $r_{xy}$ ), шкалу тесноты связи Чеддока. Статистические результаты вычисления линейной корреляции считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Кумулятивно с 1993 г. в области зарегистрировано 23 369 ВИЧ-инфицированных – это 1,94% от общего числа зарегистрированных в РФ ВИЧ-инфицированных лиц. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 114,8 в 2018 г. (2017 г. – 128,9, 2016 г. – 129,1), к концу 2018 г. зарегистрировано живущих в области 16 928 ВИЧ-инфицированных (1,2% населения области). Показатель пораженности достиг 1129,5 на 100 тыс. населения, что превысило в 1,7 раза аналогичный показатель по РФ (679,5 на 100 тыс. населения). Среднемноголетний темп прироста ВИЧ в регионе за исследуемый период составил +259,9% (в 2018 г. – 10,9%; в 2017 г. – 0,2%).

**Рисунок 1. Среднемноголетняя структура ВИЧ-инфицированных по социальному составу в 1993–2018 гг. (%)**  
**Figure 1. Average long-term structure of HIV-infected by social composition in 1993–2018 (%)**



Социальная структура ВИЧ-инфицированных представлена тремя основными группами риска: неработающие (или не указавшие место работы) – 10185 человек (среднемноголетняя доля 46,1%), работающие (рабочие, служащие и работники индивидуальных предприятий) – 7753 человек (35,6%), осужденные – 3372 человек (16,3%) (рис. 1).

Группа риска заключенных вносит свой значительный вклад в устойчиво высокий показатель заболеваемости и пораженности населения области, и заслуживает не менее пристального внимания, чем другие социальные группы. ВИЧ-инфекция у осужденных в большинстве случаев выявляется методом иммуноблоттинга по прибытию осужденного в исправительное учреждение, при обследовании в следственном изоляторе, в некоторых случаях – при госпитализации. Развитию и интенсификации эпидпроцесса способствует постоянная смена контингента осужденных и то, что на замкнутой ограниченной по площади территории концентрируются потребители инъекционных наркотиков, работники коммерческого секса, мужчины, имеющие секс с мужчинами. Часто один заключенный относится сразу к нескольким группам риска. Многие из них до помещения под стражу находились вне поля зрения представителей здравоохранения и узнавали о своем диагнозе только при освидетельствовании на ВИЧ медицинской службой в исправительном учреждении.

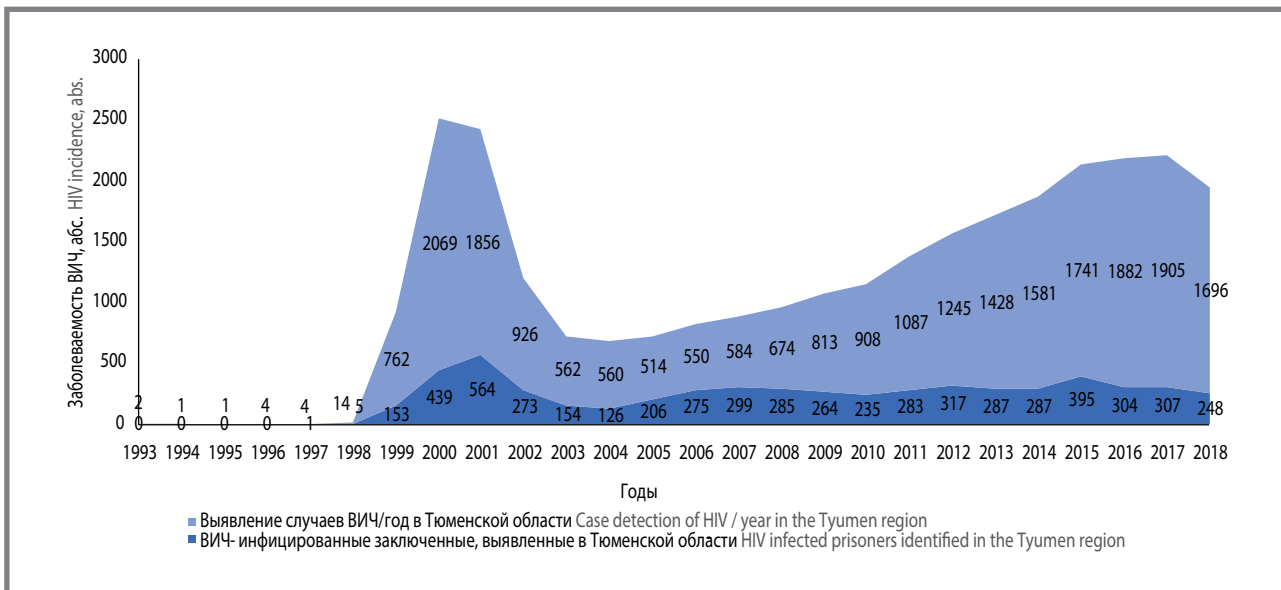
Первый случай ВИЧ-инфекции среди заключенных в регионе был выявлен в период медленного распространения ВИЧ среди населения (1997 г.) – мужчина, местный житель. В 1999 г. впервые среди ВИЧ-инфицированных появились заключенные, не являющиеся жителями области – 4 человека. С 1999 г. наблюдался резкий подъем заболеваемости ВИЧ-инфекцией в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС) региона. В целом динамика заболеваемости ВИЧ среди заключенных до двутысячных годов является отражением активности распространения ВИЧ-инфекции в области (рис. 2).

До 2001 г. включительно количество регистрируемых случаев ВИЧ-инфекции в УИС составляло в среднем 19,4 новых случаев в месяц. В 2001 г. в области зарегистрирован пик регистрации случаев ВИЧ-инфекции среди заключенных – 564 человек (30,3% от всех случаев), что фактически на 1 год позже регистрации максимального подъема заболеваемости ВИЧ-инфекцией за исследуемый период в области (2069 случаев). В дальнейшем видимое снижение регистрации случаев ВИЧ фиксируется спустя 1 год после снижения регистрации случаев ВИЧ в области. В 2004 г. количество выявленных ВИЧ-инфицированных среди заключенных приблизилось к минимуму за 21 год регистрации – 126 человек (3,8% от всех выявленных). С 2005 г. до 2017 г. распространение ВИЧ в исправительных учреждениях имело тенденцию к росту.

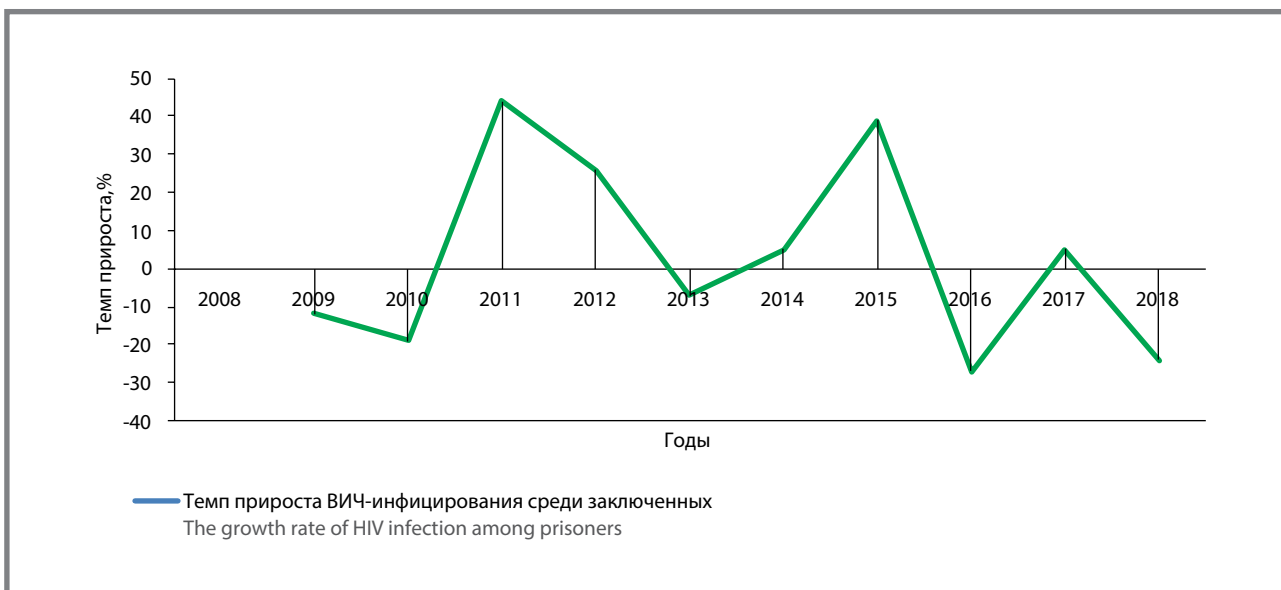
Корреляционный анализ показал, что между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией населения области и заключенными имеется прямая, сильная, высокой тесноты связь по шкале Чеддока ( $r_{xy} = 0,8$ ). Также было установлено отсутствие статистически значимой взаимосвязи между наличием судимости и фактом заражения ВИЧ у заключенных в любой год (по результатам двухфакторного анализа критерия  $\chi^2$  Пирсона в отношении влияния на показатель заболеваемости ВИЧ одновременно регистрации заболевания и наличия факта судимости,  $p > 0,05$ ).

Особого внимания заслуживает неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в 2008–2018 гг. Среднемноголетний показатель заболеваемости ВИЧ в этот период среди заключенных составил 3113,2 на 100 тыс. контингента, превысив аналогичный показатель среди населения области (96,5 на 100 тыс. населения) в 32,3 раза. Максимальное значение показателя заболеваемости было достигнуто в 2015 г. случаев ВИЧ среди заключенных – 4711,9 на 100 тыс. заключенных. Примечательно, что на этот неблагоприятный период (2010, 2013, 2015 гг.) пришлось

**Рисунок 2. Регистрация случаев ВИЧ-инфекции в Тюменской области и среди заключенных в 1993–2018 гг. (абс.)**  
**Figure 2. Registration of HIV cases in the Tyumen region and among prisoners in 1993–2018 (abs.)**



**Рисунок 3. Темп прироста ВИЧ среди заключенных в регионе в 2008–2018 гг. (%)**  
**Figure 3. The growth rate of HIV among prisoners in the region in 2008–2018 (%)**



амнистия в честь 70-летия окончания Великой отечественной войны, когда было освобождено более 150 тыс. человек, осуждённых по нетяжким статьям УК РФ или находящихся под следствием и обвиняемым по аналогичным статьям<sup>1</sup>. Досрочно освобожденные ВИЧ-инфицированные интегрировались в общество за пределами колоний и тюрем.

К окончанию 2018 г. в исправительных учреждениях области кумулятивно зарегистрировано 5707 случаев ВИЧ-инфекции среди заключенных, из них 2335 случаев среди не жителей области

(мужчин – 2011, женщин – 324), среди заключенных с регистрацией в регионе – 3372 (мужчин – 2972, женщин – 400). Среднемноголетняя доля заключенных, не зарегистрированных на территории области, составила  $40,6 \pm 0,65\%$ , зарегистрированных –  $59,4 \pm 0,65\%$ , а среднемноголетний темп прироста соответственно  $+102,1\%$  и  $+158,3\%$ .

Анализ показал, что заболевание среди заключенных распространяется интенсивно, но более медленными темпами, чем среди законопослушного населения региона: среднемноголетний темп прироста ВИЧ в 2008–2018 гг. в местах лишения свободы составляет  $+3,0\%$  против  $+9,4\%$  в регионе в целом. Максимальный темп прироста ВИЧ-инфекции среди заключенных зарегистрирован в 2011 г. ( $+44,0\%$ ), а минимальный в 2016 г. ( $-27,0\%$ ) (рис. 3).

<sup>1</sup> Постановление Государственной Думы от 24 апреля 2015 года г. № 6578-6 ГД «О порядке применения Постановления Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации «Об объявлении амнистии в связи с 70-летием Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов».

## Original Articles

На основании ниже приведенных фактов можно прогнозировать дальнейший неизбежный рост числа ВИЧ-инфицированных, как внутри пенитенциарной системы, так и среди законопослушного населения под влиянием эпидпроцесса, идущего в местах заключения:

- 1) После окончания срока отбывания наказания ВИЧ-инфицированные обязаны встать на диспансерный учет в Центре по борьбе со СПИД по месту жительства с целью диспансерного наблюдения<sup>2, 3</sup>. Не всегда освобожденные добровольно обращаются за медицинской помощью, они способны прервать противовирусную терапию и вернуться к прежнему образу жизни и, следовательно, стать источником распространения ВИЧ среди населения, как парентеральным (инъекционным), так и половым путем;
- 2) Употребление алкогольных напитков, психотропных препаратов, инъекционных наркотических веществ, в том числе «первый раз», могут иметь место в период отбывания срока заключения. Некоторые из заключенных прекращают употреблять наркотики, находясь в тюрьме, во время как другие начинают.
- 3) В качестве элемента субкультуры в исправительных учреждениях распространена практика нанесения многочисленных татуировок подручными средствами. Как правило, применяются нестерильные и изготовленные кустарным способом инструменты, часто используют один инструмент для нескольких человек, что несет в себе риск заражения ВИЧ. Ежегодно в исправительных учреждениях регистрируется около трех случаев вероятного инфицирования в результате нанесения татуировки [12].
- 4) Незащищенные половые контакты в тюрьмах, в том числе мужчин с мужчинами, могут происходить на основе обоюдного согласия или с применением насилия, принуждения. Секс может также использоваться в местах отбывания наказания в качестве своеобразного платежного средства и обмениваться на деньги или предоставление защиты. При интенсивных

незащищенных анальных или вагинальных половых контактах, включая случаи изнасилования, возникает максимальный риск передачи ВИЧ, особенно для пассивного партнера, который может получить повреждения или разрывы.

- 5) Социальные связи осужденных, как в учреждении, так и за его пределами – длительные свидания с родственниками, контакты по месту исправительных работ или производственной деятельности (рабочие места) и др. В зависимости от режима содержания каждому осужденному принадлежит право на определенное количество длительных свиданий. Согласно ч. 2 ст. 89 Уголовно-исполнительного кодекса России, «длительные свидания предоставляются с правом совместного проживания с супругом (супругой), родителями, детьми, усыновителями, усыновленными, родными братьями и сестрами, дедушками, бабушками, внуками, а с разрешения начальника исправительного учреждения – с иными лицами».
- 6) В силу особенностей характера и психики ВИЧ-инфицированного осужденного (особенно в случае первичного выявления или при прогрессировании заболевания), он может намеренно заражать сокамерников из мести за свое состояние, проявлять приступы необоснованной агрессии в адрес сотрудников УИС, медицинского персонала.
- 7) ВИЧ-инфицированные заключенные находятся в одной камере с другими осужденными. Такое же положение и в стационаре. Такая ситуация увеличивает риск передачи ВИЧ и пагубна для ВИЧ-инфицированного, для которого любое инфекционное заболевание может стать фатальным.

### Заключение

Приведенные выше причины ведут к осложнению эпидемической ситуации в исправительных учреждениях и непосредственным образом влияют на увеличение риска заражения ВИЧ, как внутри зоны отчуждения, так и за ее пределами. Определенно учреждения УИС необходимо рассматривать в качестве одного из основных мест с высокой долей вероятности заражения ВИЧ вследствие контакта здорового населения с ВИЧ – инфицированными, как ни в какой другой локации.

Интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в местах заключения обусловлены условиями ограничения свободы и пораженностью населения, что требует разработки комплексных профилактических мер с участием органов здравоохранения, служб исполнения наказания и социальных ведомств.

2 Совместный приказ Управления исполнения наказаний Минюста России по Тюменской области и Департамента здравоохранения Тюменской области от 16.09.2003 года № 461/431 «О порядке информирования о лицах, освобождающихся из мест лишения свободы, ранее получавших принудительное лечение от алкоголизма, наркомании, туберкулеза, сифилиса и подлежащих клинико – серологическому контролю, а также о ВИЧ – инфицированных».

3 Государственной программой Тюменской области «Комплексная программа по профилактике правонарушений, проявлений терроризма и усилению борьбы с преступностью» до 2020 года (Постановление Правительства Тюменской области от 30.12.2014 года № 704-п (в редакции 03.06.2015 № 219-п)).

### Литература

1. Решетников А.В., Павлов С.В., Присяжная Н.В. Социально-конструированный образ ВИЧ-инфицированного. // Социологические исследования. 2018. № 6. С. 134–140. Доступно на: <https://www.libnauka.ru/item.php?doi=10.7868/S0132162518060120>. DOI: 10.7868/S0132162518060120.
2. Иванец Н.Н., Куклин А.А., Кошкиной Е.А. (ред.). Социальная стоимость наркомании в Уральском Федеральном округе. М.: Институт экономики УроПАН, Екатеринбург. 2005. 195 с.
3. Broz D, Pham H, Spiller M. et al. Prevalence of HIV infection and risk behaviors among younger and older injecting drug users in the United State. 2009. *AIDS Behav.* 2014 Apr; 18 (Suppl. 3): 284–296. DOI: 10.1007/s10461-013-0660-4.



4. Мазус А.И., Зеленева В.В., Левен И.И. Социально-экономическая характеристика лиц с рискованным поведением в контексте угрозы распространения ВИЧ/СПИД. // Проблемы управления здравоохранением. 2008. № 5. С. 78–81.
5. Сидоров П.И., Новикова И.А. Системный мониторинг социальных недугов. // Наркология. 2007. № 8. С. 11–20.
6. Duff P, Shoveller J, Dobrer S, et al. The relationship between social, policy and physical venue features and social cohesion on condom use for pregnancy prevention among sex workers: a safer indoor work environment scale. *J Epidemiology Community Health*. 2015; 69 (7): 666–72. DOI: 10.1136/jech-2014-204427.
7. Голушов А.Т., Волова Л.Ю., Григорьев О.В. и др. Результаты социологических исследований по проблеме ВИЧ/СПИД среди осужденных, отбывающих наказание в Ямало-Ненецком АО. // Микробиология. 2011. № 5. С. 89–93.
8. Михайлова Н.Р., Ермак Т.Н. Вторичные заболевания у больных ВИЧ инфекцией: особенности эпидемического процесса в пенитенциарных учреждениях. // Инфекционные болезни. 2013. Т. 11. № 4. С. 52–59.
9. Рафиев Х.К., Рузиев М.М. ВИЧ-инфекция в пенитенциарных учреждениях Республики Таджикистан // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 15–17.
10. Информационный бюллетень ООН. Управление по наркотикам и преступности. Профилактика ВИЧ/СПИДа, уход, лечение и поддержка в условиях тюрьмы. Нью-Йорк, 2006. Доступна на: [www.unodc.org/russia/ru/publications/hiv-aids.html](http://www.unodc.org/russia/ru/publications/hiv-aids.html).
11. Boily M.C., Baggalby R.F., Wang L. et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. // *Lancet Infect. Dis*. 2009 Feb; 9(2): 118–129. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70021-0.
12. Теохаров А. К. Факторы, влияющие на ВИЧ-обстановку в исправительных учреждениях. // *Виктимология*. 1 (15). 2018. С. 76–85.

## References

1. Reshetnikov AV, Pavlov SV, Prisyazhnaya NV. Socially-constructed image of HIV-infected. *Sociological studies*. 2018; 6: 134–140. Available at: <https://www.libnauka.ru/item.php?doi=10.7868/S0132162518060120>. Accessed: 12.12.2018. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0132162518060120.
2. Ivanets N.N., Kuklin A.A., Koshkina E.A. (ed.). *The social value of drug addiction in the Ural Federal District*. M.: Institute of Economics, Uralan, Yekaterinburg. 2005:195. (In Russ.).
3. Broz D, Pham H, Spiller M. et al. Prevalence of HIV infection and risk behaviors among younger and older injecting drug users in the United State. 2009. *AIDS Behav*. 2014 Apr; 18 (Suppl 3): 284–296. DOI: 10.1007/s10461-013-0660-4.
4. Mazus A.I., Zeleneva V.V., Leven I.I. Socio-economic characteristics of people with risky behavior in the context of the threat of the spread of HIV/AIDS. // *Problems of healthcare management*. 2008. No. 5. P. 78–81. (In Russ.).
5. Sidorov PI, Novikova IA. Systematic monitoring of social ailments. *Narcology*. 2007; 8: 11–20. (In Russ.).
6. Duff P, Shoveller J, Dobrer S, et al. The relationship between social, policy and physical venue features and social cohesion on condom use for pregnancy prevention among sex workers: a safer indoor work environment scale. *J Epidemiology Community Health*. 2015; 69 (7): 666–72. (In Engl.). DOI: 10.1136/jech-2014-204427.
7. Golusov A.T., Volova L.Yu., Grigoryev O.V. et al. Results of sociological research on HIV/AIDS among convicts serving sentences in the Yamal-Nenets Autonomous Region. *Microbiology*. 2011; 5: 89–93. (In Russ.).
8. Mikhailova N.R., Ermak T.N. Secondary diseases in patients with HIV-infection: features of the epidemic process in prisons. *Infectious diseases*. 2013; 11: 52–59. (In Russ.).
9. Rafiev HK, Ruziev MM. HIV infection in prisons of the Republic of Tajikistan. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2011; 1: 15–17. (In Russ.).
10. UN Newsletter. Office of Drugs and Crime. HIV/AIDS prevention, care, treatment and support in prison settings. New York, 2006. Available at: [www.unodc.org/russia/publications/hiv-aids.html](http://www.unodc.org/russia/publications/hiv-aids.html). (In Russ.).
11. Boily MC, Baggalby RF, Wang L et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis*. 2009 Feb; 9(2): 118–129. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70021-0.
12. Teoharov AK. Factors affecting the HIV situation in HIV in correctional facilities *Victimology*. 1 (15). 2018. С. 76–85.

## Об авторах

- **Светлана Евгеньевна Кондратова** – врач-инфекционист филиала «Больница» МСЧ-72 ФСИН России, Тюменская область г. Тюмень, ул. Автотремонтная, 23 а. [sardykosvetlana@mail.ru](mailto:sardykosvetlana@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-7624>.
- **Александр Николаевич Марченко** – заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии Тюменского государственного медицинского университета, 625023 г. Тюмень, ул. Одесская, 54. [marchenkoan@tyumsmu.ru](mailto:marchenkoan@tyumsmu.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8286-0279>.
- **Эдуард Алексеевич Кашуба** – профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета, 625023 г. Тюмень, ул. Одесская, 54. [kashuba.ed@gmail.com](mailto:kashuba.ed@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9832-7623>.
- **Анна Александровна Бельтикова** – доцент кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета, 625023 г. Тюмень, ул. Одесская, 54. [anna\\_beltikova@mail.ru](mailto:anna_beltikova@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5714-8642>
- **Ольга Андреевна Нестерова** – доцент кафедры информационной безопасности Тюменского государственного университета, 625003, г. Тюмень, ул. Володарского, 6. [o-nesterova@mail.ru](mailto:o-nesterova@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-0885>.

Поступила: 10.07.2019. Принята к печати: 6.09.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Svetlana Kondratova Ye.** – infectious diseases physician of branch «Hospital» of Medical and sanitary part № 72» of the Federal Penitentiary Service of Russia, 23 a Avtoremontnaya st., Tyumen, Tyumen Region, Russia, 625018, [sardykosvetlana@mail.ru](mailto:sardykosvetlana@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-7624>.
- **Alexandr N. Marchenko** – head of the Department of Hygiene, Ecology and Epidemiology of Tyumen State Medical University, 54 Odessa st., Tyumen, Russia, 625023. [marchenkoan@tyumsmu.ru](mailto:marchenkoan@tyumsmu.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8286-0279>.
- **Eduard A. Kashuba** – professor, head of the Department of Infectious Diseases with Courses of Children's Infections, Dermatovenerology and Cosmetology of Tyumen State Medical University, 54 Odessa st., Tyumen, Russia, 625023. [kashuba.ed@gmail.com](mailto:kashuba.ed@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9832-7623>.
- **Anna A. Bel'tikova** – associate professor of the Department of Infectious Diseases with Courses of Children's Infections, Dermatovenerology and Cosmetology of Tyumen State Medical University, 54 Odessa st., Tyumen, Russia, 625023. [anna\\_beltikova@mail.ru](mailto:anna_beltikova@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5714-8642>.
- **Olga A. Nesterova** – associate professor of the Department Information Security of Tyumen state University, 6 Volodarsky st., Tyumen, Russia, 625003. [o-nesterova@mail.ru](mailto:o-nesterova@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-0885>.

Received: 10.07.2019. Accepted: 6.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-56-62>

## Комплексная оценка эпидемической ситуации в Гвинейской Республике

М. И. Буаро<sup>1</sup>, Е. Г. Симонова<sup>\*2,3</sup>, В. И. Покровский<sup>2</sup><sup>1</sup> Исследовательский институт прикладной биологии Гвинеи, г. Киндия Гвинейская Республика<sup>2</sup> ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

**Актуальность.** Сложные социально-экономические и природно-климатические условия определяют характер эпидемической ситуации в Гвинее, требующей углубленного изучения и объективной оценки. **Цель.** Комплексная оценка ситуации по инфекционным и паразитарным болезням в Гвинее с выделением факторов риска. **Материалы и методы.** Материалами исследования явились данные научных публикаций, официальной статистики и результаты собственных исследований. Применялся комплекс эпидемиологических, бактериологических, иммунологических, серологических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования. **Результаты и обсуждение.** Представлены структура и уровни заболеваемости и смертности населения Гвинеи. Получены новые данные об этиологии острых гнойных отитов, о распространенности и эпидемиологических проявлениях кишечных гельминтозов, брюшного тифа, энтеральных и парентеральных гепатитов, инфекций с половым путем передачи возбудителей. Оценена современная ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу. Обобщены данные о характере вспышечной заболеваемости, установлены основные причины ее возникновения. **Выводы.** Выявлено эпидемическое неблагополучие по ряду инфекционных и паразитарных болезней, а также комплекс факторов эпидемиологического риска, способствующих осложнению ситуации.

**Ключевые слова:** Гвинейская Республика, инфекционные и паразитарные болезни, заболеваемость, смертность, распространенность, факторы риска

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Буаро М. И., Симонова Е. Г., Покровский В. И. Комплексная оценка эпидемической ситуации в Гвинейской Республике. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 56–62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-56-62>.

### Comprehensive Assessment of the Epidemic Situation in the Republic of Guinea

М. I. Buaro<sup>1</sup>, E. G. Simonova<sup>\*\*2,3</sup>, V. I. Pokrovsky<sup>2</sup><sup>1</sup> Guinea Research Institute of Applied Biology (IRBAG), Kindia, Republic of Guinea<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow<sup>3</sup> Sechenov University, Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** Socioeconomic and climatic conditions determine the nature of the epidemic situation in the Republic of Guinea, which requires further study and objective assessment. **Materials and Methods.** The research materials were the official statistics, the data from scientific publications, as well as the results of own researches. A complex of epidemiological, bacteriological, immunological, serological, molecular genetic and statistical research methods was applied. **Conclusions.** The structure and levels of morbidity and mortality in the Republic of Guinea were presented. New data were obtained on the etiology of acute suppurative otitis media, on the prevalence and epidemiological manifestations of intestinal helminthiases, typhoid fever, enteric and parenteral hepatitis, as well as sexually transmitted infections. The current situation of HIV and tuberculosis was assessed. A complex of epidemiological risk factors for a number of infectious and parasitic diseases contributing to complicated situations was revealed.

**Key words:** Republic of Guinea, infectious and parasitic diseases, incidence, mortality, prevalence, risk factors.

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Buaro MI, Simonova EG, Pokrovsky VI. Comprehensive Assessment of the Epidemic Situation in the Republic of Guinea. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (5): 56–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-56-62>.

\* Для переписки: Симонова Елена Геннадиевна, д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Сеченовского Университета. 105064, Москва, М. Казенный пер., 5а. +7 495-916-22-03. +79250276121, [simonova\\_e\\_g@mail.ru](mailto:simonova_e_g@mail.ru). ©Симонова Е. Г и др.

\*\* For correspondence: Simonova Elena G., Dr. Sci. (Med.), professor of Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Sechenov University, 5a M. Kazennyj per., Moscow, Russia, 105064. +7 495-916-22-03. +79250276121, [simonova\\_e\\_g@mail.ru](mailto:simonova_e_g@mail.ru). ©Simonova EG et al.

## Введение

Гвинейская Республика (Гвинея) является крупным государством, расположенным в Западной Африке, площадь которого составляет 245 857 км<sup>2</sup>. По данным демографической статистики численность населения Гвинеи неуклонно растёт и в настоящее время составляет более 12 млн человек [1]. При этом Гвинея – одна из экономически слабо развитых стран. Наметившийся здесь в конце прошлого века экономический рост значительно затормозили военные конфликты в соседних государствах. К 2010 г. из 18 стран Западной и Центральной Африки Гвинея занимала последнее место в рейтинге политического и экономического развития [2]. Более 40% населения Гвинеи, ежегодный доход которого составляет менее 300 долларов США, проживает за чертой бедности [3].

Следствием тяжелого экономического состояния является низкий уровень развития системы здравоохранения. По данным ВОЗ, на 2014 г. общие расходы здравоохранения на душу населения составили в среднем 68 долларов США [4]. Недоступность медицинской помощи и низкое качество медицинского обслуживания приводит к сохранению высокой смертности населения, в том числе материнской и младенческой, и влияет на продолжительность жизни, которая в среднем составляет менее 60 лет.

Географическое положение страны определяет ее природно-климатические особенности: Гвинея находится на границе между субэкваториальным и тропическим климатом, между влажным лесом и саванной [5]. Данные условия благоприятны для поддержания активности эпизоотического процесса, прежде всего, за счет существования природных очагов разнообразных вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций, в том числе и мало изученных, вызывающих заболевания различной степени тяжести со сходной клинической симптоматикой. В этой связи сохраняется опасность возникновения вспышечной, в том числе и эмерджентной заболеваемости с высоким эпидемическим потенциалом. Наглядный пример – крупнейшая эпидемия лихорадки Эбола, возникшая на территории Гвинеи в 2014–2016 гг. и унесшая жизни 11 310 человек [6].

Таким образом, социально-экономические и природно-климатические условия определяют характер эпидемической ситуации в Гвинеи, особенности которой требуют углубленного изучения и объективной оценки.

**Цель исследования** состояла в комплексной оценке ситуации по инфекционным и паразитарным болезням в Гвинеи на основе анализа и систематизации данных об эпидемических процессах с выделением факторов эпидемиологического риска.

## Материалы и методы

Материалами исследования явились данные научных публикаций по изучаемой проблеме,

информация ВОЗ, МЭБ и других официальных источников, статистические данные министерства здравоохранения и других министерств и ведомств Гвинеи, а также результаты собственных исследований, проведенных на базе института Пастера Гвинеи (до 2005 г.), а позднее (с 2005 г. по 2018 г.) – на базе Исследовательского института прикладной биологии Гвинеи (IRBAG) и российско-гвинейского научно-исследовательского центра (НИЦ) эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней.

Для оценки эпидемической ситуации применялся комплекс эпидемиологических (ретроспективные и проспективные исследования), лабораторно-диагностических (бактериологические, иммунологические, серологические и молекулярно-генетические исследования) и статистических методов. Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности различий было определено значение вероятности  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В результате изучения структуры, уровня и динамики инфекционной и паразитарной заболеваемости и смертности населения Гвинеи по данным статистического наблюдения установлено, что бремя инфекционных болезней остается чрезвычайно высоким. Из 74-х нозологических форм, а также синдромов, подлежащих официальной регистрации, около половины (1,9–2,5 млн) ежегодно приходилось на инфекционные болезни, из них треть – на заболевания детей в возрасте до 5 лет.

В структуре заболеваемости в 2008–2014 гг. наиболее распространёнными были малярия (40%), острые респираторные инфекции (ОРИ) (20%), кишечные гельминтозы (12%), а также диареи без геморрагических проявлений (6%). Малярия, ОРИ и диарейные болезни являлись также ведущими причинами смертности населения.

Малярией болеет практически каждый десятый житель страны. Число случаев малярии с тяжелой формой течения, ежегодно составляло от 11 до 20 на 1000 госпитализированных лиц, а доля в структуре зарегистрированных заболеваний достигает 17%.

Второе место по частоте регистрации случаев приходилось на ОРИ, число которых составляет в среднем 575 тыс. в год (48–56,8 на 1000 человек). ОРИ нередко осложнялись пневмониями и острыми гнойными отитами, ведущими этиологическими факторами которых, как показали собственные исследования, являлись *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *H. influenzae* (около 90%). Частота отитов, обусловленных *S. pneumoniae*, – 4,2%.

Третью позицию в структуре заболеваемости населения занимали кишечные гельминтозы, заболеваемость которыми также характеризуется повсеместным распространением и составляла

273–352 тыс. в год или 29–35 на 1000 населения. Около 50% от числа зарегистрированных случаев приходилась на детей в возрасте от 1 года до 14 лет и 18% – на взрослых 25–49 лет. По результатам изучения данной патологии среди школьников столицы Гвинеи (г. Конакри) установлено, что пораженность детей составила 40,5%. Случаи чаще выявлялись среди школьников в возрасте от 6 до 14 лет ( $\chi^2 = 3,89$ ,  $p < 0,05$ ), что связано с отсутствием у них гигиенических навыков. В структуре кишечных гельминтозов преобладали аскаридоз (45,%) и анкилостомоз (22,7%). В 92,6% случаев был выявлен бипаразитизм, в 7,4% – трипаразитизм.

Низкий уровень жизни и санитарной культуры населения, а также активность основных факторов передачи возбудителей явились определяющими причинами, обуславливающими высокую заболеваемость диарейными болезнями. В связи с отсутствием возможностей для проведения этиологической расшифровки в официальной отчетности принят синдромальный учет случаев с отдельной регистрацией геморрагической и негеморрагической диареи. Большая часть регистрируемых случаев связана с негеморрагической диареей, при этом заболеваемость диарейми детей в возрасте до 5 лет в 2,5–3 раза превышает заболеваемость взрослых. Единственной нозологией из группы кишечных инфекций, учитываемой системой эпидемиологического наблюдения, являлся брюшной тиф, заболеваемость которым в последние годы также имела выраженную тенденцию к росту. Ежегодно регистрировалось около 20 тыс. случаев брюшного тифа, причем, основная их доля приходилась на возрастные группы 25–49 и 5–14 лет. При этом установлено, что высокие уровни заболеваемости связаны с гипердиагностикой в результате применения низкоспецифичных лабораторных методов (реакция Видаля). В сложившейся ситуации треть диагнозов «брюшной тиф» обратившимся за медицинской помощью лицам ставится ошибочно. В действительности эти случаи заболеваний вызваны сальмонеллами других серотипов.

Вместе с тем, из числа подтвержденных случаев брюшного тифа большая часть приходилась на домохозяек ( $\chi^2 = 7,38$ ,  $p = 0,007$ ), которые чаще, чем другое население Гвинеи подвергались воздействию факторов эпидемиологического риска (уборка, мытье посуды загрязненной водой и стирка в ней и т.д.).

По данным исследователей, серьезную проблему для стран Африканского континента, в т.ч. находящихся южнее Сахары, представляют вирусные гепатиты [7,8]. Существующая система учета и регистрации заболеваемости населения Гвинеи вследствие отсутствия возможности этиологической расшифровки случаев не позволяет объективно оценить реальную распространенность инфекционной патологии, в том числе и вирусных

гепатитов. Так, по данным статистики, несмотря на тенденцию к росту, регистрируемая заболеваемость вирусными гепатитами до 2014 г. не превышала 0,1 на 1000 населения. Примерно на таком же уровне выявлялась среди населения желтуха.

Первые данные об истинной распространенности инфекций, в т.ч. энтеральных вирусных гепатитов получены благодаря скрининговым исследованиям с применением тест-систем, разработанных российскими специалистами. По результатам установлено, что отдельные провинции Гвинеи (Боке, Киндиа) в соответствии с классификацией ВОЗ можно отнести к регионам со средней интенсивностью эпидемического процесса гепатита А (ГА) (75–90% – в возрастной группе 0–15 лет и 66,6–87,5% – 0–10 лет) и низкой серопревалентностью гепатита Е (ГЕ) (доля серопозитивных лиц варьировала от 3,2 до 4,6%). Полученные данные частично согласуются с опубликованными ранее результатами [9,10]. Так, имеются многочисленные подтверждения наличия рисков возникновения вспышек, которые в условиях Африки могут приобретать значительные масштабы [11,12]. Вспышки ГЕ, например, чаще всего связывают с употреблением инфицированной свинины, которую, в том числе по религиозным соображениям, использует в качестве продукта питания лишь ничтожно малая часть населения Гвинеи.

Отсутствие выявленных острых форм энтеральных гепатитов свидетельствует о возможной связи желтушного синдрома с прочими инфекциями, такими как лептоспироз, геморрагические лихорадки и другие и для выявления причин заболеваемости требует лабораторного подтверждения каждого случая.

Проведенные в последние годы в Гвинеи исследования подтвердили высокую интенсивность скрыто протекающего эпидемического процесса гепатита В (ГВ), на которую указывали ранее [13]. Частота обнаружения серологических маркеров среди населения Гвинеи достигала 70% и более. Достоверно чаще маркеры обнаруживались среди лиц в возрасте от 23 до 40 лет – 79,7%, а также в группе детей до 18 лет – 70,4% ( $p < 0,001$ ). Среди условно здоровых лиц HBsAg выявлялся с частотой 17,5%, реконвалесценция после перенесенного острого ГВ (HBsAg–, HBcorIgG+) выявлена более чем у половины обследованных, наличие контакта с возбудителем установлено у 70% обследованных [14]. Нашел подтверждение активный контактно-бытовой путь передачи возбудителя среди детей, реализуемый через порезы и ссадины, на который ранее указывали исследователи [15], а также наличие рисков инфицирования, связанных с переливанием крови и ее препаратов.

Исследование по изучению распространенности гепатита С (ГС) показало, что маркеры инфицирования выявлялись среди обследуемой группы населения с частотой 3,6%, что несколько ниже опубликованных ранее результатов [16,17]

и требует дальнейших наблюдений с расширением изучаемых выборок. При этом следует учитывать, что сложность оценок серологического скрининга на маркеры парентеральных гепатитов, по мнению ряда авторов, связана с наличием большого числа ложноположительных результатов, возникающих из-за кросс-реакций, ассоциированных с *Schistosoma mansoni*, широко распространенной на Африканском континенте [18,19].

Значительно чаще в сравнении с парентеральными гепатитами среди населения Гвинеи выявлялись другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). Так, частота выявления *Neisseria gonorrhoeae* среди пациентов с урогенитальными инфекциями составила в среднем 36,6%. Гонорея чаще встречалась среди мужчин старшего возраста (> 40 лет), а также женщин в возрасте 20–39 лет, в т.ч. среди беременных, что нередко приводило к осложнениям. Продемонстрирована высокая эпидемиологическая значимость хламидиоза, частота выявления которого среди пациентов с жалобами на клинические проявления ИППП и бесплодных пар составляла соответственно 15,8% и 14,2%, а также цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. Доля серопозитивных к ЦМВ женщин, обследованных в родильном отделении, достигала 62%.

Отдельного внимания заслуживает оценка ситуации по ВИЧ-инфекции. Приходится констатировать, что, несмотря на пристальное внимание к данной инфекции в Африканском регионе, разработку, финансирование и внедрение профилактических программ, рост числа регистрируемых случаев остановить не удается [20]. По данным официальной статистики, в 2014 г. в Гвинее выявлено 10 871 ВИЧ-инфицированных (0,58 случаев на 100 тыс. населения). В структуре заболеваемости ВИЧ-инфекция занимала 9-е место по количеству регистрируемых случаев, однако в структуре общей смертности на долю этой инфекции приходилось 5% (4 место). Несмотря на несовершенство статистического учета, число выявляемых случаев неуклонно возрастало и к 2012 г., по данным госпиталей и центров здоровья, заболеваемость по сравнению с началом века выросла более чем в 16 раз. К современным эпидемиологическим особенностям ВИЧ-инфекции в Гвинее относится преобладание в общей структуре заболеваемости женщин, доля которых приближается к 70%. Среди вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции доминирует возрастная группа 25–49 лет – наиболее активная в социальном плане (33–37% от всех зарегистрированных случаев). В этой же группе населения отмечается максимальная летальность, которая в 2013 г. составила 9,3%.

На основании лабораторного обследования выборки из 5 566 человек выявлена средняя пораженность ВИЧ населения, обратившегося за медицинской помощью в 2015–2017 гг., которая составила 3,6% (3,3% – среди мужчин и 4,3% – среди женщин).

Изучение проявлений эпидемического процесса туберкулеза в связи с широким его распространением в сочетании с ВИЧ-инфекцией (в 2008 г. – 17,2%, в 2017 г. – 9,6%) позволило установить, что случаи чаще выявляются у мужчин (в среднем 6,8%) в возрасте 20–29 лет (9,0–21,2%). Контингентами риска являются коммерсанты (5,8–35,4%), учащиеся (7,9–35%) и водители (1,4–26,3%). С использованием современных лабораторных методов установлена видовая принадлежность циркулирующего возбудителя. В 20% случаев туберкулез связан с *M. bovis*, что может свидетельствовать об эпизоотическом неблагополучии среди домашних животных, а также реализации фекально-орального и контактного механизмов передачи возбудителя.

Синдромальный подход к регистрации заболеваемости в Гвинее не учитывает такого эпидемиологически значимого синдрома как экзантемный. С ним связано клиническое течение многих инфекций, включая корь, ситуация с которой в мире в последние годы характеризуется выраженным неблагополучием [21]. По данным официальной статистики, максимальная заболеваемость корью в Гвинее была отмечена в 2014 г. (6282 случая или 0,6 на 1000 населения). Результаты серологического скрининга свидетельствуют о сохранении высокой активности эпидемического процесса кори в последние годы. Так, 70–80% обследованных лиц имели подтверждения перенесенной ранее инфекции. Выявленное отсутствие или низкие титры антител к вирусу кори у большинства лиц в возрасте до 22 лет демонстрируют отсутствие плановой вакцинации детей, проводимой в Гвинее однократно в возрасте 9 месяцев.

На фоне действия в Гвинеи социальных факторов риска, благоприятных природно-климатических условий для циркуляции возбудителей, а также изменений их свойств поддерживаются эпидемические процессы особо опасных нетрансмиссивных и трансмиссивных инфекций. Доказательством является крупнейшая за последние десятилетия вспышка болезни, вызванной вирусом Эбола (БВВЭ), возникшая в 2013 г. и стремительно распространившаяся на территории прилегающих государств. Только на территории Гвинеи было выявлено 2628 случаев заболевших, при этом летальность составила более 60%. Одна из причин распространения эпидемии – невозможность проведения своевременной диагностики, связанная в т.ч. с отсутствием средств специфической индикации возбудителя. Разработка российскими специалистами соответствующей тест-системы позволила обеспечить высокий уровень этиологической расшифровки случаев (88%) и локализовать эпидемию в Гвинее [22].

Применение высокоспецифичных и чувствительных диагностических методов также способствовало выявлению новых эпидемиологических особенностей БВВЭ. Среди них – установление

## Original Articles

длительности заразительного периода и опасности передачи возбудителя половым путем, а также от матери к ребенку во время грудного вскармливания. При отсутствии клинических признаков заболевания вирус способен сохраняться до 92 дней в семенной жидкости рековалесцентом и до 58 дней в грудном молоке [23].

Эпидемиологический анализ заболеваемости холерой в Гвинее за длительный период (1970–2014 гг.) позволил установить общее число заболевших (94 302 чел.) и умерших (3495 чел.), а также выявить причины и условия развития вспышек. Установлено, что вспышки были связаны с завозом возбудителя, его укоренением, усилением патогенных свойств на фоне действия множества социальных факторов риска: низкий уровень жизни населения; недостаток квалифицированной медицинской помощи; частые гражданские войны, приводящие к массовой миграции населения; проживание в лагерях беженцев в условиях высокой плотности населения; недостаток воды и отсутствия санитарно-гигиенических средств; низкий уровень санитарной культуры населения и отсутствие элементарных гигиенических навыков; отсутствие систем централизованного водоснабжения, канализации и др., а также географическими и природными особенностями Гвинеи – близость к экватору, влажный тропический климат, наличие протяженной морской береговой линии [24].

Несмотря на сохранение рисков инфицирования людей, обязательная вакцинация населения, проводимая в стране с 2007 г., а также реализация профилактических программ эпидемический процесс желтой лихорадки претерпел значительные изменения. В настоящее время отмечается тенденция к сокращению заболеваемости и прекращению регистрации летальных случаев. Последняя крупная вспышка желтой лихорадки на территории Гвинеи была зарегистрирована в 2013 г. Вместе с тем, проблемы в области организации специфической и неспецифической профилактики, связанные с имеющимися ресурсными ограничениями, не позволяют полностью предотвратить случаи заражения населения.

Проведенные исследования показали, что практически на всей территории Гвинеи сохраняются условия для широкой циркуляции возбудителей других арбовирусных инфекций, а также риккетсиозов. Так, маркеры геморрагических лихорадок обнаруживались среди населения с частотой 82%. При этом чаще всего выявлялись антитела к вирусам лихорадки денге (ЛД) – 40,7%, а также лихорадки Западного Нила (ЛЗН) – 36,8%, причем преимущественно среди лиц в возрасте от 25 до 35 лет (11,3% и 10,1% соответственно) и независимо от пола и места проживания. Среди доноров крови частота встречаемости маркеров острого инфекционного процесса составляла от 1% (ЛД) до 3,5% (ЛЗН и Крымская-Конго геморрагическая лихорадка – ККГЛ).

Использование современных лабораторно-диагностических методов и средств показало, что в сыворотках крови практически здоровых людей иммуноглобулины класса G к вирусу ЛЗН обнаруживались в 36% случаев, к вирусу ЛД – в 26,4%, к вирусу Чикунгунья – в 16,1%, к вирусу ККГЛ – в 2,4% случаев. Также у населения выявлялись IgG к вирусу Батаи (5,8%), вирусу Бханджа (2,4%) и вирусу Синдбис (1,5%). Широкую циркуляцию данных возбудителей в природе подтвердили результаты исследования переносчиков – комаров на вирусы ЛД (3,7% в ИФА) и Синдбис (1,5% в ИФА), клещей на вирус ККГЛ (1,1% положительных образцов в ИФА и 3,7% – в ПЦР).

При повсеместном распространении риккетсиозов выявлены территории риска, относящиеся к префектурам, расположенным в Верхней и преимущественно Средней Гвинее, где в большей степени развито животноводство. Так, на территории провинции Киндиа иммунная прослойка к антигену *Rickettsia africae* у населения варьировала от 1 до 19% ( $6,8 \pm 0,5\%$ ), у скота – от 1 до 12% ( $5,8 \pm 0,6\%$ ). Иммунная прослойка к антигену *S. burnetii* у населения составляла в среднем  $2,4 \pm 0,3\%$ , у домашнего скота –  $8,0 \pm 0,6\%$ . В 2015–2017 гг. антитела класса G к *S. burnetii* у людей были выявлены в 4,4% случаев, у иксодовых клещей ДНК возбудителя выявлены в 12,5%, антиген возбудителя – в 12,9%.

На фоне благоприятных для поддержания существования эпизоотического и эпидемического процессов природно-климатических условий выявлены наиболее значимые для Гвинеи социальные факторы риска. В настоящее время к их числу относятся особенности демографической структуры и активная внешняя и внутренняя миграция населения, низкий уровень и качество жизни граждан, особенности поведения населения и национальные традиции, низкая санитарная культура и информированность населения, а также отсутствие доступности и низкое качество медицинского обслуживания населения.

К числу биологических факторов риска отнесены выявленные в отношении ряда патогенов измененные структура и генетические свойства, нарастание генетического разнообразия и появлении рекомбинантных вариантов возбудителей. Немаловажным фактором риска следует признать высокую восприимчивость населения к возбудителям инфекционных болезней, связанную с широко распространенной иммуносупрессией, связанной с первичными и вторичными иммунодефицитами.

### Заключение

В настоящее время инфекционные и паразитарные болезни продолжают оставаться главной угрозой здоровью населения Гвинеи, однако их бремя по-прежнему недооценивается. Ежегодно около 200 тыс. случаев инфекционных и паразитарных болезней остаются нерасшифрованными,

а большая часть инфекций учитывается по ведущему синдрому, что значительно снижает объективность оценки эпидемической ситуации и требует проведения специальных исследований.

В действующих профилактических программах особое внимание уделяется инфекциям, имеющим широкое эпидемическое распространение – малярии, а также таким социально-значимым инфекциям как ВИЧ-инфекция, туберкулез и ИППП. Это связано с высокой активностью трансмиссивного и контактного механизмов передачи возбудителей. При этом недооценивается эпидемиологическая значимость инфекций, реализуемых аспирационным, фекально-оральным и вертикальными механизмами передачи.

Осложнения эпидемической ситуации в Гвинее связаны со вспышками особо опасных болезней, возникающих на фоне изменения свойств циркулирующих возбудителей, возможности их завоза и заноса с неблагополучных территорий, а также действия природных и множественных социальных факторов риска.

Эпидемическое неблагополучие в Гвинее обусловлено также высокой восприимчивостью населения и низким качеством реализуемых мероприятий по надзору и контролю за инфекционными и паразитарными болезнями. Одним из условий изменения ситуации является российско-гвинейское сотрудничество, позволяющее укрепить ресурсное, научное и кадровое обеспечение здравоохранения Гвинеи.

## Литература

1. *Annuaire Statistique 2017*. Доступно на: <http://www.stat-guinee.org>. Просмотрено 20 сентября 2019.
2. Баседо М. Западная и Центральная Африка. Свободная мысль. 2010; (7): 193–210.
3. Санкон Аллассори. Территориальная организация населения и расселения Гвинеи: дис. ... канд. геогр. наук: 25.00.24. – Воронеж, 2001. – 216 с.
4. Всемирная организация здравоохранения. Статистические данные. Гвинея. Доступно на: <https://www.who.int/countries/gin>. Просмотрено 20 сентября 2019.
5. Калинина Л.П. Гвинея. Справочник. М.: Наука; 1994. 243 с.
6. Всемирная организация здравоохранения. Ситуация с лихорадкой Эбола: архив. Доступно на: <http://apps.who.int/ebola/ebola-situation-reports>. Просмотрено 20 сентября 2019.
7. World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017*. Доступно на: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>. Просмотрено 20 сентября 2019.
8. Teshale E.H., Hu D.J. Hepatitis E: epidemiology and prevention. *World J. Hepatol.* 2011; 3 (12): 285–291. doi: 10.4254/wjh.v3.i12.285.
9. Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Сухорук А.А. и др. Эпидемиология энтеральных гепатитов в странах Африканского континента. В кн: Актуальные инфекции в Гвинейской Республике: эпидемиология, диагностика и иммунитет / под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера; 2017: 216–224.
10. Aggarwal R., Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology*. 2011; 54: 2218–2226. doi: 10.1002/hep.24674.
11. Kim J.H., Nelson K.E., Panzner U., Kasture Y., Labrique A.B., Wierzbica T.F. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 308. doi: 10.1186/1471-2334-14-308.
12. Kmush B., Wierzbica T., Krain L., Nelson K., Labrique A.B. Epidemiology of hepatitis E in low-and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin. Liver Dis.* 2013; 33 (1): 15–29. doi: 10.1055/s-0033-1338111.
13. Ladepe N.G., Lesi O.A., Mark P., Lemoine M., Onyekwere C., Afi hene M., Crossey M.M., Taylor-Robinson S.D. Problem of hepatocellular carcinoma in West Africa. *World J. Hepatol.* 2014; 6 (11): 783–792. doi: 10.4254/wjh.v6.i11.783.
14. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Эсауленко Е.В. и др. Распространенность маркеров вируса гепатита В среди пациентов Российско-Гвинейского госпиталя г. Киндия Гвинейской Республики. В кн: Актуальные инфекции в Гвинейской Республике: эпидемиология, диагностика и иммунитет / под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера; 2017: 256–263.
15. Bernier R.H., Sampliner R., Gerety R., Tabor E., Hamilton F., Nathanson N. Hepatitis B infection in households of chronic carriers of hepatitis B surface antigen: factors associated with prevalence of infection. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 116: 199–211.
16. Gower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 1 (suppl. 1): S45–S57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
17. Mora N., Adams W.H., Kliethermes S., Dugas L., Balasubramanian N., Sandhu J., Nde H., Small C., Jose J., Scaglione S., Layden J.E. A Synthesis of Hepatitis C prevalence estimates in Sub-Saharan Africa: 2000–2013. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, pp. 283. doi: 10.1186/s12879-016-1584-1.
18. Mullis C.E., Laeyendecker O., Reynolds S.J. et al. High frequency of false-positive hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assay in Rakai, Uganda. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57 (12): 1747–1750. doi: 10.1093/cid/cit602.
19. Tagny C.T., Mbanya D., Murphy E.L. et al. Screening for hepatitis C virus infection in a high prevalence country by an antigen/antibody combination assay versus a rapid test. *J. Virol. Meth.* 2014; 199: 119–123. doi: 10.1016/j.jviromet.2014.01.002.
20. UNAIDS. Глобальная статистика по ВИЧ и СПИДу – фактологический бюллетень за 2019 год. Доступно на: [www.unaids.org](http://www.unaids.org). Просмотрено 20 сентября 2019.
21. Dabbagh A., Lawis RL, Steulet C, et al. Progress toward regional measles elimination –worldwide, 2000–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67: 1323–1329. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6747a6>
22. Попова А.Ю., Сафронов В.А., Лопатин А.А. et al, Проблемы научно-практического обеспечения противоэпидемических мероприятий при ликвидации эпидемии болезни, вызванной вирусом Эбола, в Западной Африке. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; (3): 10–12. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-3-10-12>.
23. Лопатин А.А., Найденова Е.В., Сафронов В.А. et al, Изучение сохранения вируса Эбола в биологических жидкостях пациента на поздних стадиях выздоровления. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; (3): 73–76. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-3-73-76>.
24. Карнаухов И.Г., Челдышова Н.Б., Гражданов А.К. et al, Эпидемиологический анализ ситуации по холере на территории Африки и проблемы профилактики. В кн: Актуальные инфекции в Гвинейской Республике: эпидемиология, диагностика и иммунитет / под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера; 2017: 172–180.

## References

1. *Annuaire Statistique 2017*. Available at: <http://www.stat-guinee.org>. Accessed September 20, 2019.
2. Basedo-M.-Zapadnaya-i-Centralnaya-Afrika.-Svobodnaya-mysl. 2010; (7): 193–210. (In Russ.).
3. Sancon Allassori. The territorial organization of the population and resettlement of Guinea: the dissertation ... candidate of geographical sciences. 25 00 24. Voronezh, 2001. – 216 p. (In Russ.).
4. World Health Organization. *Statistical data. Guinea*. Available at: <https://www.who.int/countries/gin>. Accessed September 20, 2019.
5. Kalinina L.P. Guinea. Directory. Moscow: Science; 1994. 243 p. (In Russ.).
6. World Health Organization. *The situation with Ebola: archive*. Available at: <http://apps.who.int/ebola/ebola-situation-reports>. Accessed September 20, 2019.
7. World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017*. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>. Accessed September 20, 2019.
8. Teshale E.H., Hu D.J. Hepatitis E: epidemiology and prevention. *World J. Hepatol.* 2011; 3 (12): 285–291. doi: 10.4254/wjh.v3.i12.285.
9. Esaulenko E.V., Semenov A.V., Sukhoruk A.A. et al, [Epidemiology of enteric hepatitis in the countries of the African continent. In: Actual infections in the Republic of Guinea: epidemiology, diagnosis and immunity, ed. A.Yu. Popova]. St. Petersburg: FBUN NIIEM named after Pasteur, 2017: 216–224. (In Russ.).
10. Aggarwal R., Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology*. 2011; 54: 2218–2226. doi: 10.1002/hep.24674.
11. Kim J.H., Nelson K.E., Panzner U., Kasture Y. et al, A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 308. doi: 10.1186/1471-2334-14-308.

## Original Articles

12. Kmush B., Wierzba T., Krain L. et al, *Epidemiology of hepatitis E in low-and middle-income countries of Asia and Africa. Semin. Liver Dis.* 2013; 33 (1): 15–29. doi: 10.1055/s-0033-1338111.
13. Ladeb N.G., Lesi O.A., Mark P. et al, *Problem of hepatocellular carcinoma in West Africa. World J. Hepatol.* 2014; 6 (11): 783–792. doi: 10.4254/wjh.v6.i11.783.
14. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Esaulenko E.V. et al, *Prevalence of hepatitis B virus markers among patients of the Russian-Guinean hospital in the city of Kindia of the Guinean Republic. In: Actual infections in the Republic of Guinea: epidemiology, diagnosis and immunity, ed. A.Yu. Popova. St. Petersburg: FBUN NIIEM named after Pasteur, 2017: 256–263. (In Russ.).*
15. Bernier R.H., Sampliner R., Gerety R. et al, *Hepatitis B infection in households of chronic carriers of hepatitis B surface antigen: factors associated with prevalence of infection. Am. J. Epidemiol.* 1982; 116: 199–211.
16. Gower E., Estes C., Blach S. et al, *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J. Hepatol.* 2014; 1 (suppl. 1): S45–S57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
17. Mora N., Adams W.H., Kliethermes S. et al, *Synthesis of Hepatitis C prevalence estimates in Sub-Saharan Africa: 2000–2013. BMC Infect. Dis., 2016, vol. 16, pp. 283. doi: 10.1186/s12879-016-1584-1.*
18. Mullis C.E., Laeyendecker O., Reynolds S.J. et al, *High frequency of false-positive hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assay in Rakai, Uganda. Clin. Infect. Dis.* 2013; 57 (12): 1747–1750. doi: 10.1093/cid/cit602.
19. Tagny C.T., Mbanya D., Murphy E.L. et al, *Screening for hepatitis C virus infection in a high prevalence country by an antigen/antibody combination assay versus a rapid test. J. Virol. Meth.* 2014; 199: 119–123. doi: 10.1016/j.jviromet.2014.01.002.
20. UNAIDS. *Global HIV and AIDS statistics - fact sheet for 2019. Available at: www.unaids.org. Accessed September 20, 2019.*
21. Dabbagh A., Laws R.L., Steulet C. et al. *Progress toward regional measles elimination – worldwide, 2000–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1323–1329. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6747a6>.
22. Popova A.Yu., Safronov V.A., Lopatin A.A. et al, *Problems of scientific and practical support of anti-epidemic measures in the elimination of the epidemic of the disease caused by the Ebola virus in West Africa. Problemy osobo opasnykh infekcij.* 2015; (3): 10–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-3-10-12>.
23. Lopatin A.A., Naydenova E.V., Safronov V.A. et al, *The study of the conservation of Ebola virus in biological fluids of a patient in the late stages of recovery. Problemy osobo opasnykh infekcij.* 2015; (3): 73–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-3-73-76>.
24. Karnaukhov I.G., Cheldyshova N.B., Grazhdanov A.K., Kritsky A.A. et al, *Epidemiological analysis of the situation of cholera in Africa and the problems of prevention. In: Actual infections in the Republic of Guinea: epidemiology, diagnosis and immunity, ed. A.Yu. Popova. St. Petersburg: FBUN NIIEM named after Pasteur, 2017: 172–180. (In Russ.).*

## Об авторах

- **Мамату Иеро Буаро** – к. б. н., профессор, генеральный директор Исследовательского института прикладной биологии Гвинеи, г. Киндия, Гвинейская Республика. myboiro@yahoo.fr. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3339-9380>.
- **Елена Геннадиевна Симонова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Сеченовского Университета. 105064, Москва, М. Казенный пер., 5а. +7-495-916-22-03; ведущий научный сотрудник ЦНИИ эпидемиологии. +79250276121, simonova\_e\_g@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>.
- **Валентин Иванович Покровский** – академик РАН, д. м. н., профессор, Советник директора по инновациям ЦНИИ эпидемиологии, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А, +74956721069, crie@pcr.ru

**Поступила:** 6.09.2019. **Принята к печати:** 8.10.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Mamadou Iero Buaro** – Cand. Sci. (Biol.), professor, Director General of Guinea Research Institute of Applied Biology, Kindia, Republic of Guinea. myboiro@yahoo.fr. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3339-9380>.
- **Elena G. Simonova** – Dr. Sci. (Med.), professor of Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Sechenov University, 5a M. Kazennyj per., Moscow, Russia, 105064. +7-495-916-22-03; leading researcher of Central Research Institute of Epidemiology. +79250276121, simonova\_e\_g@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>
- **Valentin I. Pokrovsky** – Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), professor, advisor director of Innovation of Central Research Institute of Epidemiology, 3A Novogireevskaya st., Moscow, Russia, 111123. +74956721069, crie@pcr.ru.

**Received:** 6.09.2019. **Accepted:** 8.10.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-63-69>

## Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла

Д. М. Даниленко<sup>\*1</sup>, А. А. Соминина<sup>1</sup>, А. Б. Комиссаров<sup>1</sup>, М. М. Писарева<sup>1</sup>  
 Д. А. Гужов<sup>2</sup>, Е. А. Дондурей<sup>1</sup>, Е. В. Образцова<sup>1</sup>, Е. Г. Рожкова<sup>1</sup>, В. Ф., Суховецкая<sup>3</sup>,  
 В. С. Тимонина<sup>4</sup>, К. А. Столяров<sup>1</sup>, Д. В. Петров<sup>1</sup>, Е. А. Смородинцева<sup>1</sup>, М. И. Бакаев<sup>1</sup>,  
 Т. П. Леванюк<sup>1</sup>, О. И. Афанасьева<sup>1</sup>, Д. А. Лиознов<sup>1,5</sup>, А. А. Яковлев<sup>3,4</sup>, А. В. Васин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», Санкт-Петербург

<sup>4</sup> СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», Санкт-Петербург

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

### Резюме

**Актуальность.** Вакцинация от гриппа признана наиболее эффективным средством профилактики этой инфекции. В прошедший эпидемический сезон в России основную долю вакцин против гриппа составили отечественные препараты. **Цель.** Оценить эффективность вакцинации от гриппа (ЭГВ) в предотвращении развития тяжелых форм инфекции, требующих госпитализации.

**Материалы и методы.** Для сбора клинико-эпидемиологических данных в эпидсезон 2018–2019 гг. был использован подход активного проспективного надзора. В исследование было включено 6 отделений трех инфекционных больниц Санкт-Петербурга.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что ранняя оценка ЭГВ, проведенная на высоте эпидемии, составила 66,4% для детей и 64,7% для взрослых. При оценке ЭГВ за весь период исследования (с 52 недели 2018 г. по 13 неделю 2019 г.) этот показатель снизился и общая эффективность составила 48,4%. **Выводы.** Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о выраженной защитной роли вакцинации в предотвращении развития тяжелых форм гриппа, требующих госпитализации.

**Ключевые слова:** грипп, вакцина, вирус, эффективность, госпитализация, диагностика, эпидемия, полимеразная цепная реакция

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Даниленко Д. М., Соминина А. А., Комиссаров А. Б. и др. Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 63–69. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-63-69>.

### Influenza Vaccine Effectiveness Assessed at Different Stages of the Epidemic Cycle in Reducing the Frequency of Hospitalization with Influenza

D. M. Danilenko<sup>\*1</sup>, A. A. Sominina<sup>2</sup>, A. B. Komissarov<sup>1</sup>, M. M. Pisareva<sup>1</sup>, D. A. Guzhov<sup>2</sup>, E. A. Dondurey<sup>1</sup>, E. V. Obratsova<sup>1</sup>, E. G. Rozhkova<sup>1</sup>, V. F. Sukhovetskaya<sup>3</sup>, V. S. Timonina<sup>4</sup>, K. A. Stolyarov<sup>1</sup>, D. V. Petrov<sup>1</sup>, E. A. Smorodintseva<sup>1</sup>, M. I. Bakaev<sup>1</sup>, T. P. Levanyuk<sup>1</sup>, O. I. Afanasyeva<sup>1</sup>, D. A. Lioznov<sup>1,5</sup>, A. V. Vasin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Smorodintsev Research Institute, St. Petersburg Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical Infectious Diseases Hospital named after S. P. Botkin, St. Petersburg Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

<sup>4</sup> Children's City Hospital of St. Olga, St. Petersburg Russian Federation

<sup>5</sup> First St. Petersburg Pavlov State Medical University, Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** Influenza vaccination is considered as the most effective way to prevent this infection. In the past epidemic season in Russia, the main share of influenza vaccines comprised domestically produced vaccines. **Aims** was to assess the vaccine effectiveness (VE) in preventing severe forms of influenza that require hospitalization. **Materials & Methods.** To collect clinical and epidemiological

\* Для переписки: 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](mailto:daria.baibus@gmail.com). © Даниленко Д. М. и др.

\*\* For correspondence: Danilenko Daria M., 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](mailto:daria.baibus@gmail.com). © Danilenko DM et al.

data for the epidemic season 2018–2019. an active prospective surveillance approach was used. The study included 6 departments of three infectious diseases hospitals in St. Petersburg. **Results** It was established that early VE, estimated during the epidemic, was 66.4% for children and 64.7% for adults. Evaluation of VE for the entire study period from week 52 of 2018 to week 13 of 2019, showed that it decreased, the total VE for this period was 48.4%. **Conclusions** The data obtained in the course of the study indicate a pronounced protective role of vaccination in preventing the development of severe forms of influenza with subsequent hospitalization.

**Key words:** influenza, vaccine, virus, efficacy, hospitalization, diagnosis, epidemic, polymerase chain reaction

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Danilenko DM, Sominina AA, Komissarov AB et al. Influenza Vaccine Effectiveness Assessed at Different Stages of the Epidemic Cycle in Reducing the Frequency of Hospitalization with Influenza. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 63–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-63-69>.

## Введение

В структуре всех инфекционных заболеваний человека острые респираторные инфекции занимают ведущую роль. Особое место в группе респираторных инфекций принадлежит вирусам гриппа – возбудителям зооантропонозной природы с опасным пандемическим потенциалом. Вирусы гриппа характеризуются чрезвычайно высоким уровнем изменчивости, обусловленной сегментированной природой генома вируса и его способностью к реассортации, а также накоплением точечных мутаций, в первую очередь, в генах гемагглютинаина и нейраминидазы. Такая вариабельность свойств вируса приводит к тому, что меры, направленные на борьбу с возбудителем, нуждаются в регулярной корректировке. Это касается как противовирусных препаратов, к которым вирусы гриппа со временем приобретают резистентность, так и средств специфической профилактики, и, прежде всего, штаммового состава гриппозных вакцин.

Грипп, в отличие от ряда других вирусных инфекций, контролируемых вакцинацией (корь, краснуха, полиомиелит), остается нерешенной проблемой. Вместе с тем, вакцинация признана ВОЗ наиболее эффективным способом предупреждения гриппозной инфекции. Массовое применение гриппозных вакцин показало практическую необходимость непрерывного контроля изменчивости антигенных свойств вирусов поскольку соответствие штаммов в составе вакцин реально циркулирующим вирусам является первоочередным условием их эффективности. В 1948 г. ВОЗ инициировал создание Глобальной системы по надзору за гриппом, которая в настоящий момент включает в себя 145 лабораторий в 118 странах мира. Совещания по выбору штаммов-кандидатов в состав вакцин проводятся два раза в год, однако даже такой мощный круглогодичный надзор за гриппом в глобальном масштабе не всегда успевает отследить изменчивость вирусов, которая иногда проявляется скачкообразно. В результате неверного выбора штаммов эффективность современных гриппозных вакцин в некоторые годы резко падала. Так, за последние 10 лет наиболее частое несоответствие между штаммами, введенными в состав вакцин и штаммами, циркулирующими в эпидемический сезон,

отмечалось для гриппа В. Такие «провалы» связаны с тем, что до настоящего времени в мире, включая Россию, преимущественно применяются тривалентные вакцины, содержащие лишь одну из двух разновидностей вируса гриппа В, в то время как циркулируют (в разных пропорциях) обе, и точно определить смену доминирующей линии до сих пор не представляется возможным. Решением этого вопроса стало внедрение в практику квадринагентных гриппозных вакцин, которые в настоящее время широко применяются в США, Канаде, ряде стран Европы и Австралии. В России отечественную квадринагентную гриппозную вакцину впервые использовали в эпидемический сезон 2019–2020 гг. (в группе лиц от 18 до 60 лет). Серьезную проблему представляет также вакцинный компонент подтипа А(Н3N2) в силу высокой эпидемической активности возбудителя и гетерогенности циркулирующей популяции. Несоответствие по компоненту А(Н3N2) приводило к тому, что в сезон, когда вирусы данного подтипа доминировали, эффективность гриппозных вакцин резко снижалась.

В настоящее время исследования эффективности гриппозных вакцин проводят многие развитые страны мира (США, Австралия, Канада) или консорциумы стран (Европейские страны, страны Латинской Америки) для того, чтобы оценить не только эффективность вакцинации в предотвращении случаев гриппозной инфекции, но и с тем, чтобы определить экономическую целесообразность сезонной вакцинации от гриппа. Ряд зарубежных работ убедительно показывает, что даже при умеренной эффективности вакцин их использование имеет выраженную медико-социальную значимость и обеспечивает экономическую эффективность в результате существенного снижения заболеваемости и госпитализации больных гриппом.

Вместе с тем, в нашей стране в последние годы исследования, посвященные гриппозным вакцинам, ограничивались оценкой их безопасности и иммуногенности, и фактические доказательные данные об их эффективности отсутствуют, что делает данную работу востребованной и подтверждает ее актуальность.

**Цель данной работы** – оценить эффективность вакцинации от гриппа (ЭГВ) в предотвращении

**Таблица 1. Предварительная оценка защитной роли гриппозных вакцин (на высоте эпидемии) в предупреждении развития острой респираторной инфекции, требующих госпитализации (по данным на 8 неделю 2019 г.)**  
**Table 1. Preliminary assessment of the protective role of influenza vaccines (at risen to the epidemic) in preventing the development of acute respiratory infections requiring hospitalization (according to data for week 8, 2019)**

Возрастная группа (года) Age	Число госпитализированных с диагнозом грипп и ОРВИ The number of hospitalized with a diagnosis of influenza and ARVI	Из них вакцинировано Of which vaccinated		ПЦР-детекция вирусов гриппа PCR detection of influenza viruses				Отношение шансов Odds Ratio (OR) ad/bc	ЭГВ* Vaccine effectiveness* (1-OR) x 100
				Вакцинированные больные Vaccinated patients		Не вакцинированные больные Non vaccinated patients			
		Число N	%	(+) a	(-) b	(+) c	(-) d		
0–2	277	1	0,36	0	1	117	159		
3–6	154	2	1,3	1	1	85	67	0.79	21.2
7–17	129	3	2,3	0	3	66	60		
Дети Children (всего total)	560	6	1,07	1	5	268	286	0.21	78.7
Взрослые Adults (≥ 18)	306	9	2.94	3	6	174	123	0.35	64.7
Всего Total	866	15	1,73	4	11	442	409	0.34	66.4

Примечание: \*показатель ЭГВ рассчитан по методу отношения шансов.  
 Note: \*vaccine effectiveness indicator is calculated by the method Odds Ratio.

**Таблица 2. Оценка эффективности вакцинации против гриппа в предотвращении госпитализации применительно к отдельным субтипам вируса гриппа (по данным на 8 неделю 2019 г.)**  
**Table 2. Evaluation of the effectiveness of influenza vaccines in preventing hospitalization, taking into account the different subtypes of the influenza virus (according to data for week 8, 2019)**

Число вакцинированных/обследованных больных Number vaccinated / examined patients	Вирус гриппа – возбудитель заболевания Flu virus – the causative agent of the disease	ПЦР-детекция вирусов гриппа PCR detection of influenza viruses				Отношение Шансов Odds ratios (OR) ad/bc	ЭГВ* (1-OR) x100
		Вакцинированные больные Vaccinated patients		Не вакцинированные больные Non vaccinated patients			
		(+) a	(-) b	(+) c	(-) d		
15/866	A(H1N1)pdm09	2	13	247	604	0.38	62.4
	A(H3N2)	2	13	169	682	0.62	37.9
	B/Yam	0	15	0	851		

Примечание: обозначения как в таблице 1.  
 Note: \*vaccine effectiveness indicator is calculated by the method Odds Ratio.

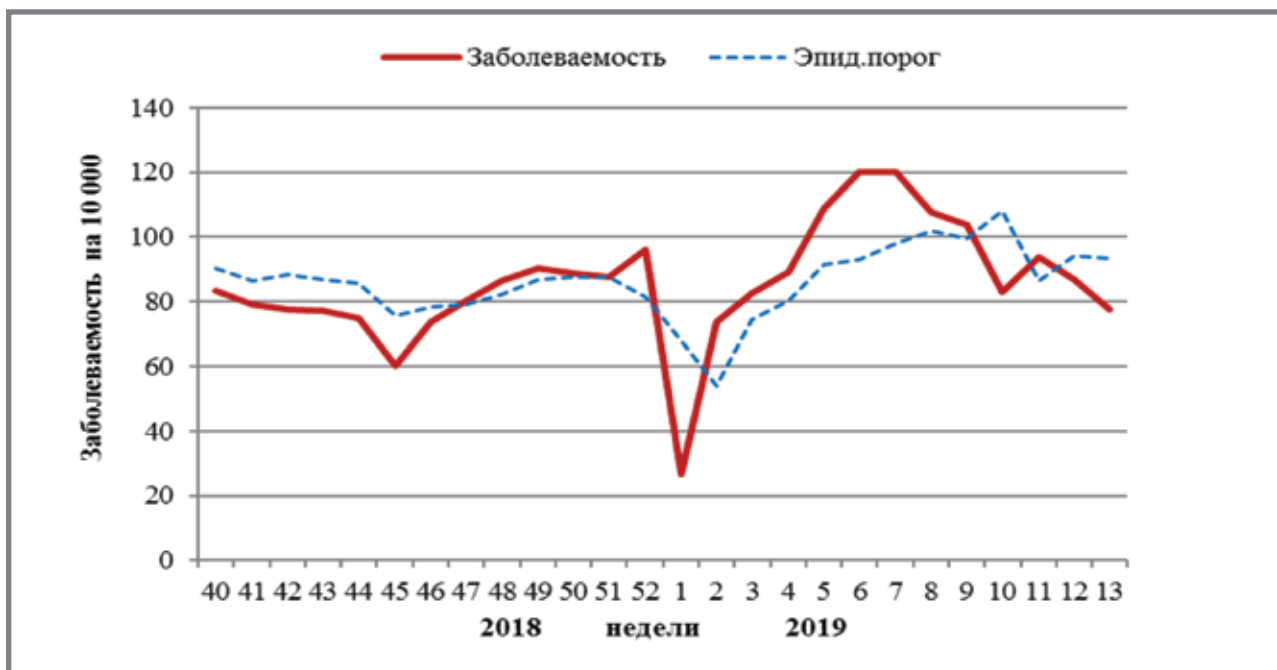
развития тяжелых форм инфекции, требующих госпитализации.

**Материалы и методы**

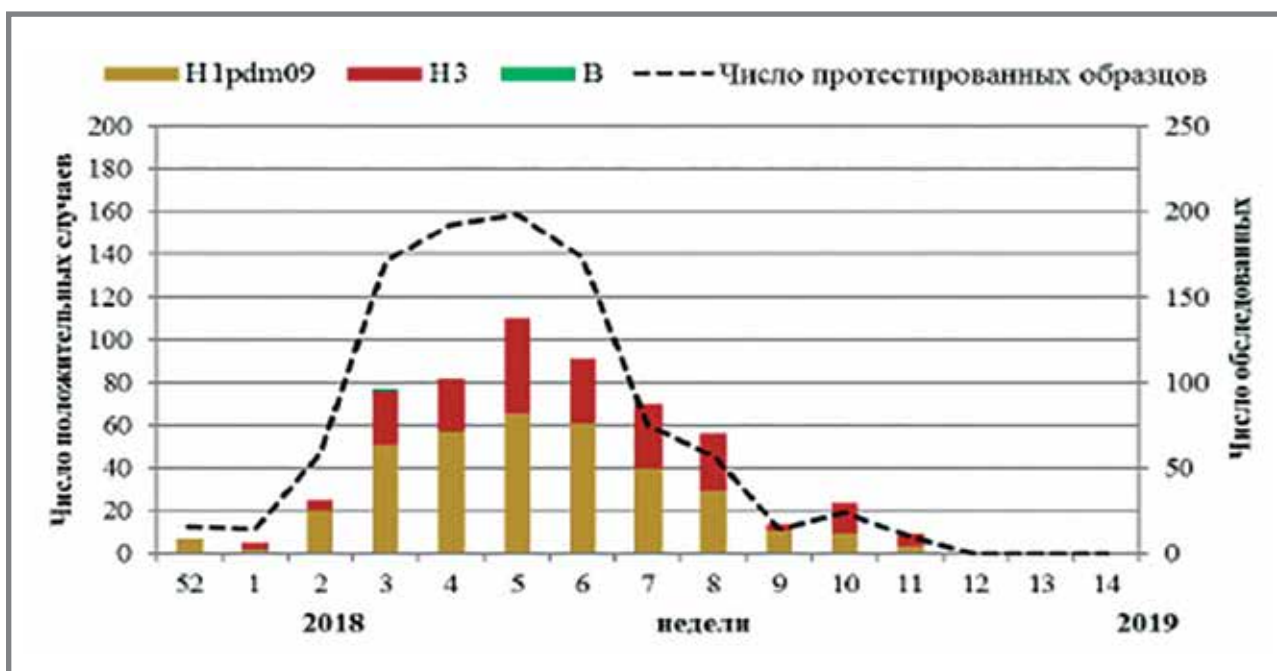
**Дизайн исследования и участники.** Для сбора клиничко-эпидемиологических данных в эпидсезон 2018–2019 гг. был использован подход активного проспективного надзора. В исследование было включено 6 отделений трех инфекционных больниц Санкт-Петербурга: СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им.

С. П. Боткина», детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова, СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». В работе применены методы, описанные ранее [1, 2]. В исследование включали больных, проживающих в Санкт-Петербурге не менее 6 месяцев, госпитализированных в течение предшествующих 48 ч с симптомами гриппоподобных заболеваний (ГПЗ). Исследование проводили только в период эпидемической активности вирусов гриппа: с 52 недели 2018 г., когда в городе с помощью ПЦР были

**Рисунок 1. Мониторинг заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Санкт-Петербурга в сезон 2018–2019 гг.**  
 Figure 1. Monitoring the incidence of influenza and ARVI in the population of St. Petersburg in the 2018–2019 season.



**Рисунок 2. Мониторинг гриппа среди госпитализированных больных в трех стационарах Санкт-Петербурга**  
 Figure 2. Influenza monitoring among hospitalized patients in three hospitals in St. Petersburg



впервые лабораторно подтверждены 5 случаев гриппа, и завершены на 13 неделе 2019 г. по окончании эпидемии в городе. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России (далее НИИ гриппа). Все пациенты, включенные в исследование (или их законные представители), дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения в исследование.** Пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, отбирались обученным персоналом в соответствии с протоколом исследования. Пациенты должны были иметь симптомы ГПЗ, включающие, как минимум, один из системных симптомов (лихорадка, недомогание, головная боль или миалгия) и, по меньшей мере, один из респираторных симптомов (кашель, боль в горле или одышка) [3].

**Таблица 3. Оценка эффективности гриппозных вакцин в предотвращении госпитализации применительно к отдельным подтипам вируса гриппа (за период с 52 недели 2018 г. по 13 неделю 2019 г.)**

**Table 3. Evaluation of the effectiveness of influenza vaccines in preventing hospitalization for individual subtypes of influenza virus (from 52 weeks of 2018 to 13 weeks of 2019)**

Число вакцинированных/обследованных больных Number vaccinated / examined patients	Вирус гриппа – возбудитель заболевания Flu virus – the causative agent of the disease	ПЦР-детекция вирусов гриппа PCR detection of influenza viruses				Отношение шансов Odds ratios (OR) ad/bc	ЭГВ* (1-OR)x100
		Вакцинированные больные Vaccinated patients		Не вакцинированные больные Non vaccinated patients			
		(+) a	(-) b	(+) c	(-) d		
54/1719	A(H1N1)pdm09	7	47	449	1216	0.40	59.7
	A(H3N2)	7	47	333	1332	0.6	40.4
	B/Yam	0	54	0	1665		

Примечание: обозначения как в таблице 1.

Note: \*vaccine effectiveness indicator is calculated by the method Odds Ratio.

Допустимые сроки госпитализации – не более 7 дней с момента появления симптомов ГПЗ. В исследование не включали пациентов, которые ранее были госпитализированы и выписаны в предшествующие 30 дней из стационаров города.

**Отбор клинических образцов.** После получения информированного согласия у больных в возрасте 14 лет и старше вельюровыми тампонами (Сорап, Италия) брали мазки из носоглотки и глотки, у больных младше 14 лет – из носоглотки и носа. Оба мазка помещали в одну пробирку с универсальной транспортной средой (Сорап, Италия) и отправляли в лабораторию для ПЦР-анализа. Допустимые сроки хранения материалов в стационаре не превышали 24 ч при температуре +4 °С или 72 ч при температуре не выше -20 °С.

**Ковариаты.** Демографическая, клиническая и эпидемиологическая информация была получена от всех включенных в исследование пациентов, как описано ранее [4]. Собранные базовые данные вводили в индивидуальную карту больного (ИКБ). Они включали: даты появления симптомов, госпитализации и взятия образцов, пол и возраст больного, наличие хронических заболеваний, ожирения, статус беременности, курения, госпитализации в последние 12 месяцев, амбулаторные консультации в предыдущие 3 месяца, социально-экономический статус, определенный по профессии больного, функциональный статус пациентов для лиц старше 65 лет (индекс Бартеля). Указывали время между началом заболевания и взятием мазка, статус вакцинации от гриппа в предыдущем и текущем сезоне (со слов пациента или по истории болезни) [5]. Кроме того, в ИКБ вносили данные о нахождении больного в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), дату выписки с указанием основного и сопутствующих диагнозов.

**Лабораторные методы.** ПЦР-диагностику проводили в лаборатории молекулярной вирусологии НИИ гриппа, где поступившие материалы

до исследования хранили при температуре –86 °С. Наличие гриппозной инфекции подтверждали с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени на грипп А (подтипы H3N2 и H1N1pdm09) и В (линии Ямагата и Виктория). Для типирования вирусов гриппа и субтипирования вирусов гриппа А использовали наборы АмплиСенс (Интерлабсервис, Москва), для определения линии вирусов гриппа В – наборы собственного изготовления с использованием праймеров, рекомендованных CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, Джорджия США). По результатам ПЦР проводили распределение случаев госпитализации по группам риска, по подтипам вируса гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и линиям гриппа В/Виктория и В/Ямагата. Часть поступивших материалов (или выделенных из них вирусов) подвергали полногеномному генетическому анализу с использованием NGS технологии [6].

**Регистрация случаев.** Все заполненные ИКБ вводили в электронную базу данных (ЭБД) НИИ гриппа, снабженную фильтрующим модулем, отсекающим некорректно или не полностью заполненные карты. Специально разработанные программы обеспечивали возможность извлечения запрашиваемых данных за указанный период времени с их сортировкой в соответствии с заданными параметрами, введенными в ИКБ.

**Оценка эффективности вакцинации.** Пациентов считали вакцинированными в случае, если вакцинация была проведена не позднее, чем за 14 дней до появления симптомов ГПЗ. В противном случае больные в исследование не включались. Эффективность вакцин оценивали по снижению случаев гриппа среди вакцинированных по сравнению с не вакцинированными больными по формуле, изложенной в руководстве Центра по контролю заболеваний [7,8] и использованной Европейской группой по оценке эффективности гриппозных вакцин в странах Европейского союза по программе I-MOVE [9].

**Таблица 4. Эффективность вакцинации против гриппа в предупреждении госпитализации пациентов разного возраста в Санкт-Петербурге (с 52 недели 2018 г. по 13 неделю 2019 г.**

**Table 4. The effectiveness of influenza vaccines in preventing the hospitalization of patients of different ages in St. Petersburg from 52 weeks of 2018 to 13 weeks of 2019**

Возрастная группа (года) Age	Число госпитализированных с диагнозом «грипп и ОРВИ» The number of hospitalized with a diagnosis of flu and ARVI	Число вакцинированных The number of vaccinated	ПЦР-детекция вирусов гриппа PCR detection of influenza viruses				Отношение шансов Odds ratios (OR) ad/bc	ЭГВ* (1-OR) x100
			Вакцинированные больные Vaccinated patients		Не вакцинированные больные Non vaccinated patients			
			(+) a	(-) b	(+) c	(-) d		
0–2	580	14	6	8	270	296	0.82	17,8
3–6	321	13	5	8	187	121	0.40	59,6
7–17	208	13	3	10	108	87	0.24	75,8
Дети Children (всего total)	1109	40	14	26	565	504	0.48	51,9
Взрослые Adults (≥ 18)	610	14	6	8	322	274	0.64	36,2
Всего Total	1719	54	20	34	887	778	0.52	48,4

Примечание: обозначения как в таблице 1.

Note: \*vaccine effectiveness indicator is calculated by the method Odds Ratio.

Статистический анализ проводили с использованием программы Stata, версия 10.0.

### Результаты и обсуждение

Исследования ЭГВ в системе госпитально-го надзора (ГН) в сезон 2018–2019 были начаты на 52 неделе 2018 г. и завершены на 13 неделе 2019 г. Первичная (ранняя) оценка ЭГВ с январь–февраль 2019 г. была дана на высоте развития эпидемии (8 неделя 2019), когда в исследование были включены 866 пациентов с клиническим диагнозом гриппа и ОРВИ, из числа которых 15 больных были привиты от гриппа. Среди 560 госпитализированных детей доминировала возрастная группа 0–2 лет, затем в убывающей последовательности шли группы детей 3–6, 7–14 и 15–17 лет (табл. 1). Анализ повозрастного распределения госпитализированных с диагнозом гриппа и ОРВИ и вакцинированных среди них больных показал, что среди детей доля вакцинированных увеличивалась с возрастом – с 0,36% в группе детей 0–2 лет до 3,3% среди детей 15–17 лет. Последние значения приближались к данному показателю взрослых (2,94%). С использованием метода «случай-контроль» проведена ранняя оценка эффективности вакцинации против гриппа у детей и взрослых в предотвращении случаев гриппа, требующих госпитализации. Показатель общей ЭГВ (суммарно для взрослых и детей) в предупреждении случаев госпитализации больных ГПЗ, рассчитанный по формуле [(1-OR) x 100], составил 78,7%, ЭГВ отдельно для детей и взрослых – 66,4 и 64,7% соответственно (табл. 1).

В связи с отсутствием лабораторно подтвержденных случаев гриппа среди вакцинированных детей возрастных групп 0–2, 7–14 и 15–17 лет (в отличие от не вакцинированных детей), объективно оценить «раннюю» эффективность вакцинации в зависимости от возраста на этом этапе не представилось возможным.

Существенный интерес представляла оценка ЭГВ в предотвращении госпитализации больных гриппом применительно к отдельным подтипам возбудителя. Проведенный анализ по всей совокупности больных показал достаточно высокий уровень защиты от заболеваний, вызванных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, который составил 62,4%. ЭГВ в отношении весьма гетерогенной по составу циркулирующей популяции вирусов гриппа A(H3N2) была в ниже (37,9%) (табл. 2).

Крайне низкий уровень циркуляции вирусов гриппа В в России, так же, как и других странах мира, в настоящем сезоне не позволил оценить ЭГВ по этому компоненту.

Повторный анализ данных провели после окончания эпидемии за более длительный период (с 52 недели 2018 г. по 13 неделю 2019 г.), в соответствии с данными о снижении заболеваемости (рис. 1) и регистрации случаев лабораторно подтвержденного гриппа в системе Госпитального надзора (рис. 2). Показатели эффективности вакцинации существенно не изменились и составили для подтипа A(H1N1)pdm09 – 59,7%, а подтипа A(H3N2) – 40,4% (табл. 3).

Число обследованных госпитализированных больных на этом этапе увеличилось до 1719,

а число вакцинированных среди них – до 54 пациентов. Это позволило провести оценку эффективности вакцинации по отдельным возрастным группам детей. Предварительные данные свидетельствуют о существенном увеличении ЭГВ среди вакцинированных детей с возрастом. ЭГВ по всему массиву данных (для взрослых и детей) составила 48.4% и была выше у детей дошкольного и школьного возраста (59.6% и 75.8%, соответственно), но оказалась существенно ниже (17,8%) у детей ≤ 2 лет (табл. 4).

### Заключение

Полученные результаты носят предварительный характер и могут измениться при анализе данных за весь сезон 2018–2019 гг. В тоже время, они согласуются с предварительными результатами оценки эффективности вакцинации против гриппа, полученными в США с ноября 2018 г. по февраль 2019 г. [8], которая составила 47% по совокупности данных предупреждения госпитализации и была выше у детей (61%),

но существенно ниже в возрастной группе ≥ 50 лет (24%).

Последние данные комплексного исследования в шести странах Европейского союза по программе I-MOVE в эпидемический сезон 2018–2019 гг. показали, что эффективность вакцинации в предупреждении госпитализации больных гриппом A(H1N1)pdm09 в возрасте ≥ 65 лет составила 29%, 18–64 лет – 49%. ЭВ по компоненту A(H3N2) в возрастной группе ≥ 65 лет достигала 47% [9]. Данные по другим возрастным группам пока не приведены.

В целом результаты оценки ЭГВ, полученные нами в системе госпитального надзора, свидетельствуют о достаточно выраженной защитной роли вакцинации ротив гриппа в предупреждении развития тяжелой формы инфекции и последующей госпитализации в разных возрастных группах населения.

Особый интерес, на наш взгляд, представляет данные о соответствии показателей ранней оценки эффективности вакцинации (на высоте развития эпидемии) результатам, полученным на этапе завершения эпидемического сезона.

### Литература

1. Puig-Barberà J., Natividad-Sancho A., Mira-Iglesias A., et al. Epidemiology of hospital admissions with influenza during the 2013/2014 northern hemisphere influenza season: results from the global influenza hospital surveillance network // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, N 5. P. e0154970.
2. Puig-Barberà J., Natividad-Sancho A., Launay O., et al. 2012–13 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness against Influenza Hospitalization: Results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN) // *PLOS*. 2014. Vol. 9, N 6. P. e100497.
3. WHO Regional Office for Europe guidance for influenza surveillance in humans; 2011. 144 p.
4. Соминина А.А., Писарева М.М., Бузицкая Ж.В. и др. Особенности этиологии респираторных вирусных инфекций у госпитализированных больных в зависимости от демографических, социально-экономических факторов и предшествующей вакцинации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14, № 3 (82). С. 74–83.
5. Puig-Barberà J., Tormos A., Sominina A., et al. First-year results of the Global Influenza Hospital Surveillance Network: 2012–2013 Northern hemisphere influenza season // *BMC Public Health*. 2014. Vol. 14. P. 564.
6. Komissarov A., Fadeev A., Sergeeva M., et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint Petersburg (Russian Federation) // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016, Vol. 4. P. 247–53.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Self-study Course SS1978, 3<sup>rd</sup> Edition, DHHS/CDC, updated May 2012. 511 p.
8. Doyle J.D., Chung J.R., Kim S.S., et al. Interim Estimates of 2018–19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2019 // *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2019. Vol. 68, N 6. P. 135–139.
9. Kissling E., Rose A., Emborg H., et al. European IVE group. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Eurosurveillance*, accepted 21 February 2019. Доступно по: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121> Ссылка активна на 10 июня 2019.

### References

1. Puig-Barberà J., Natividad-Sancho A., Mira-Iglesias A., et al. Epidemiology of hospital admissions with influenza during the 2013/2014 northern hemisphere influenza season: results from the global influenza hospital surveillance network. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0154970
2. Puig-Barberà J., Natividad-Sancho A., Launay O., et al. 2012–13 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness against In-fluenza Hospitalization: Results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *PLOS*. 2014;9(6):e100497.
3. WHO Regional Office for Europe guidance for influenza surveillance in humans; 2011. 144 p.
4. Sominina AA, Pisareva MM, Buzitskaya ZhV, et al. Peculiarities of the etiology of respiratory viral infections in hospitalized patients depending on demographic, socio-economic factors and previous vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(3):74–83. (In Russ.)
5. Puig-Barberà J., Tormos A., Sominina A., et al. First-year results of the Global Influenza Hospital Surveillance Network: 2012–2013 Northern hemisphere influenza season. *BMC Public Health*. 2014;14:564. doi: 10.1186/1471-2458-14-564
6. Komissarov A, Fadeev A, Sergeeva M, et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint Petersburg (Russian Federation). *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016;4:247–53.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Self-study Course SS1978, 3<sup>rd</sup> Edition, DHHS/CDC, updated May 2012. 511 p.
8. Doyle JD, Chung JR, Kim SS, et al. Interim Estimates of 2018–19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2019;68(6):135–139.
9. Kissling E, Rose A, Emborg H, et al. European IVE group. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Eurosurveillance*, accepted 21 February 2019. Available at: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121> Accessed: 10 June 2019.

### Об авторах

- **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](mailto:daria.baibus@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6174-0836>.
- **Дмитрий Александрович Гужов** – врач Клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина. +7-921-978-74-71, [dimas1992@list.ru](mailto:dimas1992@list.ru).
- **Вера Федотовна Суховецкая** – ассистент кафедры Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, +7-981-149-07-97, [verafedotovna@mail.ru](mailto:verafedotovna@mail.ru).
- **Вероника Сергеевна Тимонина** – врач Детской городской больницы Святой Ольги. +7-921-575-39-97, [karina8888888@list.ru](mailto:karina8888888@list.ru).
- **Дмитрий Анатольевич Лioznov** – д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. +7 (812) 499-15-38, [dmitry.lioznov@influenza.spb.ru](mailto:dmitry.lioznov@influenza.spb.ru).

Поступила: 2.07.2019. Принята к печати: 22.07.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

### About the Authors

- **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](mailto:daria.baibus@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6174-0836>.
- **Dmitry A. Guzhov** – doctor of Clinical Infectious Diseases Hospital named after S. P. Botkin. +7-921-978-74-71, [dimas1992@list.ru](mailto:dimas1992@list.ru).
- **Vera F. Sukhovetskaya** – assistant of the department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, +7-981-149-07-97, [verafedotovna@mail.ru](mailto:verafedotovna@mail.ru)
- **Veronika S. Timonina** – doctor of Children's City Hospital of St. Olga. +7-921-575-39-97, [karina8888888@list.ru](mailto:karina8888888@list.ru).
- **Dmitry A. Lioznov** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director on Scientific of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of First St. Petersburg Pavlov State Medical University +7 (812) 499-15-38, [dmitry.lioznov@influenza.spb.ru](mailto:dmitry.lioznov@influenza.spb.ru).

Received: 2.07.2019. Accepted: 22.07.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения

Е. П. Харченко\*

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

### Резюме

**Актуальность.** При несомненной полезности регулярной сезонной вакцинации эффективность противогриппозных вакцин (ПГВ) варьирует в зависимости от соответствия вакцинальных штаммов гриппа циркулирующим в эпидсезоне штаммам, т.е. по существу используемые ПГВ являются штаммоспецифичными и не способны формировать длительный иммунитет к разным штаммам вируса гриппа. **Цель** продемонстрировать, используя методы биоинформатики, что доминантные последовательности гемагглютинаина (НА) предшествующих эпидсезонов содержат в себе практически все протяженные консервативные, идентичные для всех штаммов последующего сезона последовательности и соответственно могут служить в качестве УПГВ на уровне подтипов для будущих эпидсезонов, а также обсудить в широком аспекте возможности и ограничения в поисках УПГВ. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы доступные в Интернете базы данных первичных структур НА штаммов H1N1 и H3N2, выделенных у человека в эпидсезон гриппа 2009-2019 гг. Для каждого эпидсезона строили доминантную и инвариантную последовательности НА, представляющие собой обобщенные образы НА циркулирующих штаммов, и по ним сравнивали эпидсезоны друг с другом. В качестве характеристик НА десятилетнего периода использовали доминантную последовательность доминантных последовательностей НА и инвариантную последовательность доминантных последовательностей НА составляющих эпидсезонов. **Результаты.** Доминантные последовательности НА эпидсезонов в течение последних 10 лет мало отличались друг от друга, т.е. их структуры обладали устойчивостью, и каждая из них содержит в себе практически все идентичные консервативные последовательности НА штаммов последующих сезонов. За прошедшее десятилетие в первичных структурах НА H1 и НА H3 свиньи и особенно птиц, в отличие от этих подтипов НА у человека, претерпели значительно большие изменения. **Заключение.** Вакцинные структуры с доминантными последовательностями НА H1 и H3 штаммов предшествующих эпидсезонов могут быть эффективны против множества различных штаммов их подтипов в последующих эпидсезонах.

**Ключевые слова:** вирус гриппа, эпидсезон, эволюция, прогнозирование, универсальная вакцина

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Харченко Е. П. Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 70–84. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84>.

### The Search for a Universal Influenza Vaccine: Possibilities and Limitations

E. P. Kharchenko\*

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

#### Abstract

**Relevance.** Upon the unquestionable utility of regular season vaccination influenza vaccine effectiveness varies depending on how vaccinal strains to be in accord with seasonal circulating influenza strains, i.e. the influenza vaccines are virtually strain-specific and not able to elicit broad, protective immune responses. **Aim** is widening the scope of bioinformatics applications to show the possibility to construct H1 and H3 hemagglutinin structures that contain long identical invariant (conservative) sequences from various strains and can accordingly be used as a universal influenza vaccine at the level of strain subtypes for the future seasons and also to discuss possibilities and limitations in the search for the universal influenza vaccine. **Materials and methods.** For the computer analysis, the database of the hemagglutinin (HA) primary structures of the H1N1 and H3N2 strains isolated in the influenza epidemiological season 2009/2010–2018/2019 were used from the Internet. For every epidemical season dominant and invariant H1 sequences (presenting the generalized HA images of circulating strains) are constructed and used for the comparison of seasons. The dominant sequence of the seasonal dominant sequences and the invariant sequences of the seasonal dominant sequences are used as the HA characteristics for ten year period. **Results.** The seasonal dominant HA sequences of the last ten year period contain a few changes, i.e. their structures are robust and each structure contains practically all identical conservative sequences of the HA of the following seasons. During the last ten years the bird and swine HA H1 and H3, in contrast to human HA H1 and H3, have required

\* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (812) 552-70-31, [neuro.children@mail.ru](mailto:neuro.children@mail.ru). ©Харченко Е. П.

\*\* For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Toreza pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, [neuro.children@mail.ru](mailto:neuro.children@mail.ru). ©Kharchenko E. P.



significant changes. **Conclusion.** The vaccines using the H1 and H3 dominant sequences for preceding epidemical seasons could be effective against the various strain subtypes in the future seasons.

**Key words:** influenza virus, evolution, prediction, epidemic season, universal vaccine

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Kharchenko EP. The Search for a Universal Influenza Vaccine: Possibilities and Limitations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 70–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84>.

## Введение

По данным ВОЗ, никакая другая инфекция, а только грипп ежегодно поражает до миллиарда населения планеты, в 3–6 млн случаев протекает в тяжелой форме, приводящей к 300–500 тыс. смертельных исходов. И нет другой вакцины, такой, как противогриппозная вакцина (ПГВ), которую во всех уголках планеты ежегодно на протяжении более полувека используют для иммунизации населения перед наступлением эпидемического сезона. При несомненной полезности регулярной сезонной вакцинации эффективность ПГВ варьирует от 10 до 60% в зависимости от соответствия вакцинных штаммов гриппа циркулирующим в эпидемическом сезоне штаммам, т. е. по существу используемые ПГВ являются штамм-специфичными и не способны формировать длительный иммунитет к гриппу.

Многообразие подтипов вирусов гриппа и их извечная изменчивость повернули вектор поисков ПГВ к ее универсальной версии, чему способствовало наличие консервативных эпитопов в стволовой части гемагглютинаина (НА) разных подтипов и типов вируса гриппа и обнаружение (аналогично ВИЧ-инфекции) у ряда субъектов, перенесших грипп, антител с широким спектром действия, способных нейтрализовать разные подтипы вируса гриппа. В 2017 г. в США принят стратегический план поиска универсальной ПГВ (УПГВ), в котором выделены 3 области исследования: 1. углубленное изучение процесса трансмиссии, естественной истории и патогенеза гриппозной инфекции, 2. точная характеристика иммунитета к гриппу и корреляторы иммунной защиты, 3. поддержка рационального дизайна универсальной УПГВ [1]. В специальном приложении журнала «J. Infectious Diseases» [2] ведущие исследователи поделились своими мнениями относительно проблем по созданию УПГВ. В конце же 2018 г. обсуждение специалистами возможности создания УПГВ привело к заключению, что новые научные технологии последнего десятилетия еще не приблизили нас к этой цели, и она остается «алхимической мечтой» [3].

В начале 2019 г. ВОЗ одобрила на 2019–2030 гг. специальную стратегию по предотвращению и контролю гриппозной инфекции и готовности к противостоянию новым пандемиям [4]. В ней выделены 4 основные цели, охватывающие 10 приоритетных направлений. Априорно возможны два пути поисков УПГВ: первый заключается в продолжении

множить новые ее модели, второй – в совершенствовании существующих ПГВ. Для обоих путей насущная задача – выявление доминантных в эпидемическом сезоне штаммов вируса гриппа для наибольшего антигенного соответствия вакцинного штамма циркулирующим, и идентификация тех изменений в поверхностных белках (НА и нейраминидазе), которые влекут изменение иммуногенных свойств доминирующего штамма и преодоление сформировавшегося популяционного иммунитета у населения, обеспечивая вирусу высокую трансмиссивность и соответственно высокую заболеваемость населения.

Возможность успешного использования в поисках УПГВ принципа «один иммуноген для всех», применяемого сегодня в разработках вакцины против ВИЧ, маловероятна. Существование у вируса гриппа двух типов А и двух линий типа В (не считая типы С и D) предопределяют формулу УПГВ с валентностью не менее 4. В современных вакцинах они представлены по одному штамму подтипов H1N1 и H3N2 и типа В линий Yamagata и Victoria. Предлагаемая ранее подход к оптимизации прогнозирования вакцинного штамма, мы обратили внимание, что зачастую рекомендуемые комитетом по гриппу ВОЗ вакцинные штаммы не отражают всего антигенного многообразия циркулирующих в эпидемическом сезоне штаммов, что можно рассматривать как один из факторов, ограничивающих эффективность используемых инактивированных и живых ПГВ [5].

Для прогнозирования вакцинных штаммов против гриппа нами были введены понятия «доминантная и инвариантная последовательности» НА циркулирующих в эпидемическом сезоне штаммов вируса гриппа, которые отображают два разных «портрета» НА популяции штаммов каждого эпидемического сезона и позволяют проследить изменения НА в различные периоды [5].

**Цель данного сообщения** – продемонстрировать, используя методы биоинформатики, что доминантные последовательности НА предшествующих эпидемических сезонов содержат в себе практически все протяженные консервативные, идентичные для всех штаммов последующего сезона последовательности и соответственно могут служить в качестве УПГВ на уровне подтипов для будущих эпидемических сезонов, а также обсудить в широком аспекте возможности и ограничения в поисках УПГВ.

### Материалы и методы

Для обобщенной характеристики первичной структуры HA штаммов вируса гриппа и прогнозирования ее эволюции нами был предпринят компьютерный анализ доминантной структуры HA штаммов для каждого эпидсезона и инвариантных (консервативных) позиций в структуре HA [5]. В анализ были включены 17 854 штаммов подтипа H1N1 и 25 782 штаммов подтипа H3N2 с известной первичной структурой HA, выделенные у человека в эпидсезонах (с 1 октября предыдущего года по 1 февраля предыдущего года) с 2009 по 2019 гг., а также единичные данные по штаммам H1N1 с 1918 по 2008 г. Источником первичных структур HA служила общедоступная в Интернете база данных по гриппу (<http://www.platform.gisaid.org>). Из составленной выборки штаммов отсеивались штаммы со вставками, делециями или неидентифицированными аминокислотами в первичной структуре HA, а также штаммы с резко отличающейся структурой и идентичные по HA штаммы из одного и того же источника. Последние составляли подавляющую часть исключаемых из анализа данных. После фильтрации численность выборок штаммов по эпидсезонам снижалась примерно на 80–90%. Аналогичный анализ был выполнен со штаммами подтипа H3N2, выделенными с 1968 г. по 2009 г.

Для каждого эпидсезона последнего десятилетия строились инвариантная и доминантная последовательности из 566 позиций (длина HA), что подробно описано в предыдущих наших публикациях [5,6], и здесь приводится краткое изложение процедуры. Первоначально для каждой вариабельной позиции инвариантной цепи HA эпидсезона определяли все аминокислотные замены и их частоты, выявленные во всей выборке штаммов, выделенных и секвенированных с 1 октября предыдущего года по 1 февраля последующего года (рис. 1). Следующий этап заключается в размещении конкретных аминокислот в вариабельных позициях между инвариантными блоками. По каждой вариабельной позиции частота встречаемости замещающих аминокислот резко отличается, что упрощает процедуру достраивания аминокислотных последовательностей между консервативными позициями, поскольку отпадает необходимость расчета вероятности нахождения конкретной аминокислоты в исследуемой позиции и вероятность соседства ее с другой. Аминокислота с наибольшей частотой встречаемости в ряду замен для конкретной позиции в первичной структуре HA названа нами как доминантная, и так как сам процесс восстановления первичной структуры HA возможного вакцинного штамма построен на заполнении инвариантной цепи доминантными аминокислотами, то построенная цепь HA названа также доминантной (далее ради краткости она будет именоваться как «доминантная последовательность HA»). Структура, которая включает в себе доминантную и инвариантную последовательности с указанием в последней по каждой

вариабельной позиции замещаемых аминокислот и их встречаемости в популяции штаммов эпидсезона, названа нами штамм-компактом HA, поскольку она отображает особенности первичной структуры HA всей популяции штаммов эпидсезона. В качестве примера на рисунке 1 приводится фрагмент штамм-компакта для HA штаммов H3N2 эпидсезона 2018–2019 гг.

Аналогично для интеграции информации по изменчивости HA за десятилетие строились доминантная и инвариантная последовательности более высокого порядка: доминантная доминантных последовательностей эпидсезонов и инвариантная доминантных последовательностей эпидсезонов, а также инвариантная последовательность эпидсезонов 2009–2019 гг. (рис. 2 А-Г и рис. 3А-Г).

Для прослеживания траектории эволюции вируса гриппа в последнем десятилетии сравнивали доминантные последовательности смежных эпидсезонов, выявляя произошедшие в них замены (табл. 1).

Оценку близости HA доминантных последовательностей и рекомендованных ВОЗ штаммов в качестве вакцинных выполняли по такому простому интегральному показателю как частотное распределение штаммов по общему числу аминокислотных различий первичной структуры HA циркулирующих штаммов от доминантной последовательности HA или HA рекомендованного ВОЗ вакцинного штамма соответственно по интервалам различий. Для этого были использованы интервалы различий HA на 0–5 (А), 6–10 (Б) и 11–15 (В) и > 15 (Г) аминокислотных остатков (табл. 2–4, 6). Достоверность различий распределений штаммов по этим интервалам оценивали по статическому критерию для сравниваемых выборочных долей вариантов. Дополнительным показателем различий прогнозирования были средние (интервальные) значения отличий первичной структуры HA всех штаммов эпидсезона соответственно от доминантной последовательности HA и HA рекомендованного ВОЗ штамма. Статистическую значимость их различий оценивали по критерию Стьюдента.

Различия между HA в отдельных парах штаммов H1N1 и H3N2 оценивали по количеству неидентичных позиций в их первичной структуре (табл. 5).

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, Е – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин. Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: А – аденин, Г – гуанин, Ц – цитозин, Т – тимин.

### Результаты и обсуждение

Создание УПГВ рассматривается как длительный и многоэтапный процесс [1,4], и в ее создании

Рисунок 1. Фрагмент доминирующей последовательности гемагглютинаина для штаммов H3N2 эпидсезона 2018–2019 гг.

Figure 1. Fragment of the dominant hemagglutinin sequence for H3N2 strains of the epidemic seasons 2018–2019

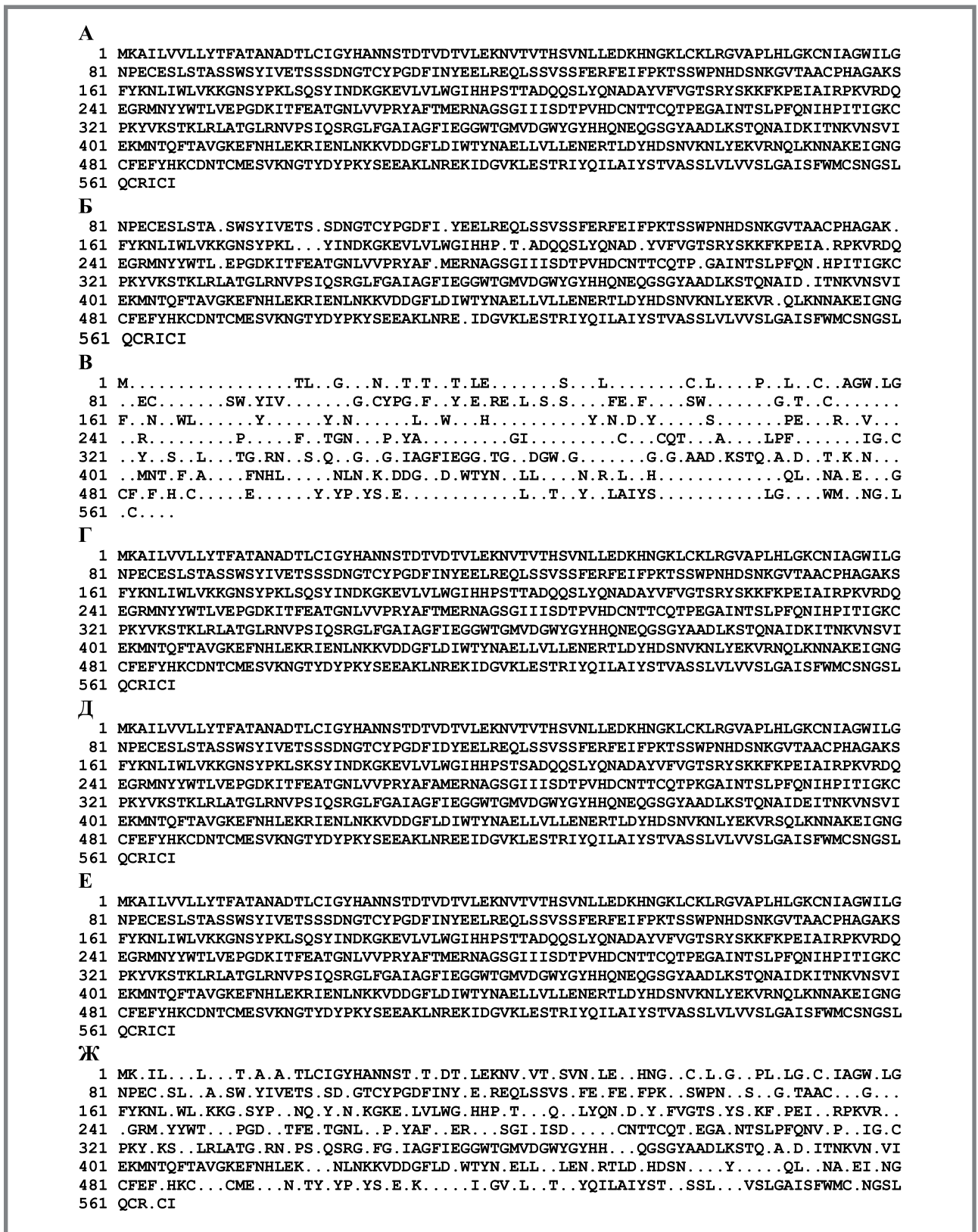
51	E E	124	L L	197	G G
52	V V	125	R R	198	V .I[2]V[376]
53	T T	126	S S	199	H H
54	N N	127	L .L[377]I[1]	200	H H
55	A A	128	V V	201	P P
56	T T	129	A A	202	G .V[1]G[376]S[1]
57	E E	130	S S	203	T .M[1]T[377]
58	L L	131	S S	204	D .D[377]N[1]
59	V V	132	G G	205	K K
60	Q Q	133	T T	206	D D
61	N .D[2]N[376]	134	L L	207	Q Q
62	S S	135	E E	208	I .I[371]V[5]T[2]
63	S S	136	F F	209	F .F[303]S[75]
64	I .R[5]I[371]V[2]	137	K .K[278]D[5]E[2]N[93]	210	L L
65	G .D[1]G[376]S[1]	138	N .D[1]I[1]N[373]T[3]	211	Y Y
66	E .K[3]E[375]	139	E E	212	A A
67	I I	140	S .G[1]S[377]	213	Q .R[21]H[2]Q[355]
68	C C	141	F F	214	S .P[44]S[334]
69	D .D[341]N[37]	142	N .K[8]N[370]	215	S .P[1]S[377]
70	S .N[1]S[377]	143	W W	216	G G
71	P P	144	A .V[1]A[213]T[164]	217	R .K[1]R[377]
72	H .H[374]Y[4]	145	G G	218	I I
73	Q .R[5]H[1]L[2]Q[370]	146	V .I[2]V[375]A[1]	219	T .I[1]T[377]
74	I .I[377]V[1]	147	T .K[138]T[240]	220	V .I[1]V[377]
75	L L	148	Q Q	221	S S
76	D D	149	N N	222	T T
77	G G	150	G .E[1]G[377]	223	K .K[373]R[5]
78	G .K[2]E[111]G[265]	151	T .K[175]A[2]N[1]T[200]	224	R R
79	N .K[1]N[377]	152	S S	225	S .N[1]S[377]
80	C C	153	S .F[7]S[371]	226	Q Q
81	T T	154	A .A[309]S[69]	227	Q Q
82	L .L[377]I[1]	155	C C	228	A .A[348]T[30]
83	I .I[377]V[1]	156	I .L[1]I[375]V[1]T[1]	229	V V
84	D D	157	R R	230	I .I[362]S[2]T[14]
85	A A	158	G .K[35]R[6]E[1]G[336]	231	P P
86	L L	159	S S	232	N N
87	L L	160	S .K[79]R[2]G[2]S[295]	233	I .I[377]V[1]
88	G G	161	S .R[1]S[377]	234	G .E[1]G[377]
89	D D	162	S .N[1]S[377]	235	S .Y[2]F[51]S[325]
90	P P	163	F F	236	R R
91	Q .H[1]Q[377]	164	F F	237	P .H[1]P[377]
92	C C	165	S S	238	R R
93	D D	166	R .K[10]R[367]S[1]	239	I I
94	G .G[377]S[1]	167	L L	240	R R
95	F .L[2]F[376]	168	N N	241	D D
96	Q .K[1]Q[377]	169	W W	242	I .I[377]V[1]
97	N .D[4]N[374]	170	L L	243	P P
98	K .K[370]R[8]	171	T T	244	S S
99	K .K[370]E[8]	172	H H	245	R R
100	W W	173	L L	246	I I
101	D D	174	N .K[1]N[377]	247	S .N[1]S[377]
102	L L	175	Y .Y[316]F[1]S[61]	248	I I
103	F F	176	T .K[72]I[2]A[1]T[303]	249	Y Y
104	V .I[2]V[376]	177	Y .H[1]Y[377]	250	W W
105	E E	178	P .P[377]S[1]	251	T T
106	R R	179	A A	252	I I
107	S .N[62]S[316]	180	L L	253	V V
108	R .K[115]R[263]	181	N N	254	K K
109	A A	182	V V	255	P .P[376]S[2]
110	Y Y	183	T T	256	G G
111	S S	184	M M	257	D D
112	N N	185	P P	258	I .L[1]I[377]
113	C C	186	N N	259	L L
114	Y Y	187	K .K[266]N[112]	260	L L
115	P P	188	E E	261	I .I[377]V[1]
116	Y Y	189	Q .H[2]Q[376]	262	N .N[377]S[1]
117	D D	190	F F	263	S S
118	V .L[1]V[377]	191	D D	264	T T
119	P P	192	K K	265	G G
120	D .D[377]N[1]	193	L .L[377]M[1]		
121	Y Y	194	Y Y		
122	A .V[3]A[375]	195	I I		
123	S S	196	W W		

можно выделить ближайшие и отдаленные цели. Поскольку в настоящее время реально используется 4-компонентная ПГВ, в составе которой обязательны штаммы подтипов H1N1 и H3N2, вызывающие более тяжелое проявления инфекции, по сравнению со штаммами вируса гриппа типа В, то именно

их следует рассматривать как ближайшие мишени при создании УПГВ с широкой и долговременной эффективностью. В качестве цели первого этапа можно было бы обозначить создание ПГВ против всех штаммов как подтипа H1N1, так и подтипа H3N2 с длительностью действия не менее 1 года [1].

Рисунок 2. Доминирующие и инвариантные последовательности H1

Figure 2. Dominant and invariant H1 hemagglutinin sequences

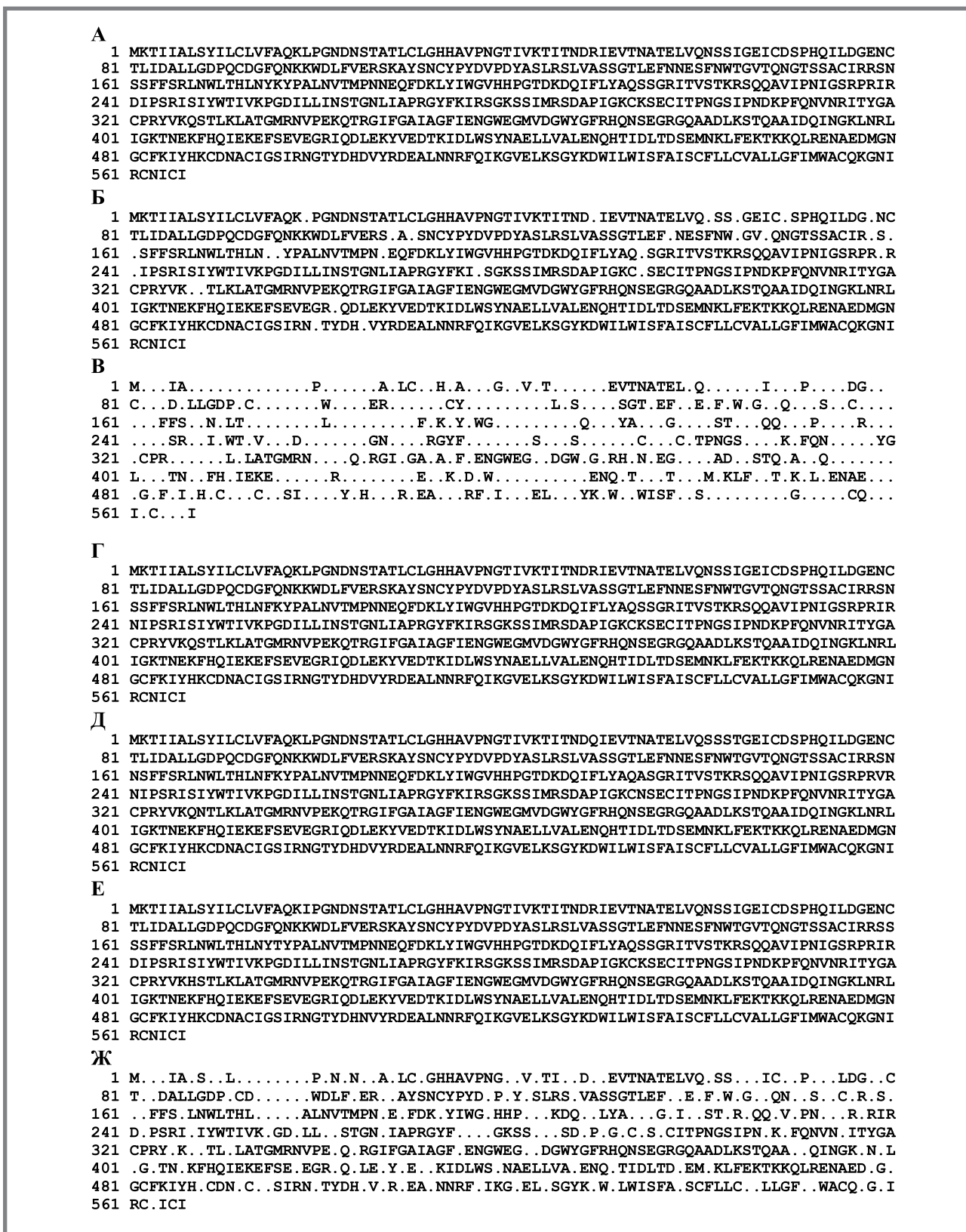


Примечание: А – доминирующая последовательность доминирующих последовательностей H1 эпидемических сезонов 2009–2019 гг.; Б – инвариантная последовательность доминирующих последовательностей H1 эпидемических сезонов 2009–2019 гг.; В – инвариантная последовательность H1 штаммов эпидемических сезонов 2009–2019 гг.; Г – доминирующая последовательность доминирующих последовательностей H1 эпидемических сезонов 2009–2018 гг.; Д – доминирующая последовательность H1 эпидемического сезона 2009–2010 гг.; Е – доминирующая последовательность H1 эпидемического сезона 2014–2015 гг.; Ж – инвариантная последовательность H1 штаммов эпидемического сезона 2018–2019 гг.

Note: A – the dominant sequence of dominant H1 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2019; Б – the invariant sequence of dominant H1 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2019; В – the invariant sequence of H1 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2018; Г – the dominant sequence of dominant H1 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2018; Д – the dominant sequence of H1 hemagglutinin sequences for the epidemic season 2009–2010; Е – the dominant sequence of H1 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2014–2015; Ж – the invariant sequence of H1 hemagglutinin sequences for the epidemic season 2018–2019.

Рисунок 3. Доминирующие и инвариантные последовательности H3:

Figure 3. Dominant and invariant H3 hemagglutinin sequences



Примечание: А – доминирующая последовательность доминирующих последовательностей H3 эпидсезонов 2009–2019 гг.; Б – инвариантная последовательность доминирующих последовательностей H3 эпидсезонов 2009–2019 гг.; В – инвариантная последовательность H3 штаммов эпидсезонов 2009–2019 гг.; Г – доминирующая последовательность доминирующих последовательностей H3 эпидсезонов 2009–2018 гг.; Д – доминирующая последовательность H3 эпидсезона 2009–2010 гг.; Е – доминирующая последовательность H3 эпидсезона 2014–2015 гг.; Ж – инвариантная последовательность H3 штаммов эпидсезона 2018–2019 гг.

Note: A – the dominant sequence of dominant H3 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2019; B – the invariant sequence of dominant H3 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2019; B – the invariant sequence of H3 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2018; Г – the dominant sequence of dominant H3 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2018; Д – the dominant sequence of H3 hemagglutinin sequences for the epidemic season 2009–2010; E – the dominant sequence of H3 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2014–2015; Ж – the invariant sequence of H3 hemagglutinin sequences for the epidemic season 2018–2019.

**Таблица 1. Сравнение доминантных последовательностей H1 и H3 смежных эпидсезонов**

**Table 1. Comparison of the dominant H3 and H1 sequences of adjacent epidemic seasons for the changes in them**

Сравниваемые сезоны Compared seasons	Изменения в ДП Changes in the dominant sequences	
	H1	H3
ДП 2009/2010-ДП 2010/2011	S202T E391K S468N	D69N Y110H
ДП 2010/2011-ДП 2011/2012	S160G	N69D H110Y N161S A214S V239I N328S
ДП 2011/2012-ДП 2012/2013	D114N G160S V251I K300E E516K	Q49R S61N T64I N294K
ДП 2012/2013-ДП 2013/2014	K180Q I251V A273T	T144A R158G
ДП 2013/2014-ДП 2014/2015		L19I A144T G158R N160S F175Y K176T N241D Q327H D505N
ДП 2014/2015-ДП 2015/2016	S101N S179N I233T	
ДП 2015/2016-ДП 2016/2017		N137K N187K I422V G500E
ДП 2016/2017-ДП 2017/2018	S 91R S181T I312V	K137N T147K R158K K187N R277Q V422I E500G
ДП 2017/2018-ДП 2018/2019	S200P	E78G K108R N137K T144A K147T K158G N187K Q277R H327Q I422V G500E

**Таблица 2. Распределение количества штаммов H1N1 по интервалам различий первичной структуры их H1 от доминантной последовательности доминантных последовательностей H1 эпидсезонов 2009-2019 гг.**

**Table 2. The distribution of the number of H1N1 strains by the intervals of differences in the primary structure of their H1 from the dominant sequence of dominant H1 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2019**

Эпидсезоны Epidemic seasons		А	Б	В	Г	X <sub>ср</sub>	Σ
2009/2010	Доминантная доминантных последовательностей H1 эпидсезонов 2009-2019 гг. The dominant sequence of dominant H1 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2019	1	271	50	0	9.2	322
2010/2011		41	69	7	3	8.0	140
2011/2012		2	27	15	0	9.4	44
2012/2013		102	47	15	5	6	169
2013/2014		211	8	0	0	1-2	219
2014/2015		137	2	0	0	1	139
2015/2016		265	57	1	0	4-5	323
2016/2017		71	61	0	0	5-6	132
2017/2018		2	224	50	0	8-9	276
2018/2019		0	65	306	6	12	377

**Таблица 3. Распределение количества штаммов H3N2 по интервалам различий первичной структуры их H3 от доминантной последовательности доминантных последовательностей H3 эпидсезонов 2009-2019 гг.**

**Table 3. The distribution of the number of H3N2 strains by the intervals of differences in the primary structure of their H3 from the dominant sequence of dominant H3 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2019**

Эпидсезоны Epidemic seasons		А	Б	В	Г	X <sub>ср</sub>	Σ
2009/2010	Доминантная доминантных последовательностей H3 штаммов H3N2 эпидсезонов 2009-2019 гг. The dominant sequence of dominant H3 hemagglutinin sequences for the epidemic seasons 2009–2019	0	10	24	6	12-13	40
2010/2011		2	18	80	36	9-10	136
2011/2012		51	116	51	25	9-10	243
2012/2013		151	31	11	10	5-6	203
2013/2014		96	147	3	0	6	246
2014/2015		99	194	30	5	7	328
2015/2016		33	180	3	0	7	216
2016/2017		3	289	132	3	9-10	427
2017/2018		0	188	121	6	10-11	315
2018/2019		0	7	293	64	14	378

**Таблица 4. Распределение количества штаммов H1N1 эпидсезонов 2009–2019 гг. по интервалам различий первичной структуры их HA от доминантной последовательности HA**

**Table 4. The distribution of the number of H1N1 strains by the intervals of differences in the primary structure of their H1 from the dominant H1 hemagglutinin sequence for the epidemic seasons 2009–2019**

Эпидсезоны Epidemic seasons	ДП The dominant sequence	А	Б	В	Г	$X_{cp}$	$\Sigma$
2009/2010	ДП HA 2009/2010	319	3	0	0	1.9	322
2010/2011	ДП HA 2010/2011	98	37	5	0	4.0	140
2011/2012	ДП HA 2011/2012	27	14	3	0	5.3	44
2012/2013	ДП HA 2012/2013	111	41	14	3	4.3	169
2013/2014	ДП HA 2013/2014	211	8	0	0	1.5	219
2014/2015	ДП HA 2014/2015	137	2	0	0	1.6	139
2015/2016	ДП HA 2015/2016	278	45	1	0	2.1	323
2016/2017	ДП HA 2016/2017	132	0	0	0	1.6	132
2017/2018	ДП HA 2017/2018	268	9	0	0	2.2	276
2018/2019	ДП HA 2018/2019	305	72	0	0	4.2	377

**Таблица 5. Количества неидентичных позиций в первичных структурах HA сравниваемых пар штаммов**

**Table 5. The number of non-identical positions in the HA primary structures of compared strain pairs**

Сравниваемые штаммы Compared strains	$\Delta$
H1N1	
South Carolina/1/18- California/07/2009	78
California/07/2009 - California/ 158/2019	21
California/ 158/2019 - swine/Indiana/A02430689/2019	51
California/ 158/2019 - chicken/Pennsylvania/16-002590-1/2016	105
H3N2	
A/AICHI/2/196820 - Singapore/MOH0015/2019	83
Singapore/C2009.863/2009 - Singapore/MOH0015/2019	28
Singapore/MOH0015/2019 - swine/Chachoengsao/NIH117865-086/2017	78
Singapore/MOH0015/2019 - chicken/Ganzhou/GZ43/2016	92

Так как формирование гуморального иммунитета к вирусу гриппа определяется в большей степени доминантными иммунными эпитопами глобулы (головки) HA, то далее анализ будет сосредоточен на фрагменте HA1 в H1 и H3, в котором локализируются антигенные и рецептор-распознающий сайты вируса гриппа. Выполненный нами анализ позволил выявить полезность доминантной и инвариантной последовательностей не только для оптимизации прогнозирования вакцинного штамма на следующий эпидсезон [5], но и для поисков УПГВ на уровне подтипа на несколько лет вперед [6]. Рассмотрим применение обеих последовательностей для различных временных периодов.

Первоначально зададимся целью проанализировать насколько эффективны как вакцинные доминантные последовательности HA штаммов H1N1 и H3N2 более ранних эпидсезонов

для будущего эпидсезона, приняв в качестве примера эпидсезон 2018–2019 гг. за будущий и оценивая полезность для него доминантной последовательности HA эпидсезона 2014–2015 гг. Охарактеризуем подробнее, каким оказался штамм-компакт HA H3N2 эпидсезона 2018–2019 гг. (рис. 1) с параллельными комментариями по H1N1. На рисунке 1 в самом фрагменте штамм-компакта первый вертикальный числовой ряд – нумерация позиций аминокислот в HA, второй вертикальный ряд аминокислот – собственно сама построенная доминантная последовательность HA эпидсезона, параллельно ей, правее – «скелет» молекулы с расположением инвариантных (представлены обозначениями аминокислот) и переменных (представлены точками) сайтов. За последними следует горизонтальный ряд всех замещающих аминокислот, обнаруженных в этих

**Таблица 6. Распределение количества штаммов по интервалам различий первичной структуры их HA от доминантной последовательности HA и HA вакцинного штамма для эпидсезонов 2016–2019 гг.**  
**Table 6. The distribution of the number of strains by the intervals of differences in the primary structure of their HA from the HA dominant sequence and HA of the vaccine strain for epidemic seasons 2016–2019**

Эпидсезон Epidemic seasons	ДП/вакцинный штамм The dominant sequence/The vaccine strain	А	Б	В	Г	X <sub>ср</sub>	Σ
H1							
2016/2017	ДП 2016/2017 The dominant sequence 2016/2017	132	0	0	0	1-2	132
2017/2018		177	99	0	0	5	276
2018/2019		29	320	28	0	8	377
2016/2017	A/California/7/2009 H1N1	0	0	49	83	16.2	132
2017/2018		0	0	1	275	19.8	276
2018/2019		0	0	0	377	22.2	377
H3							
2016/2017	ДП 2016/2017 The dominant sequence 2016/2017	287	121	7	12	4.8	427
2017/2018		57	238	11	9	7-8	315
2018/2019		6	272	39	61	10	378
2016/2017	A/Kansas/14/2017 H3N2	3	3	231	190	15.2	427
2017/2018		8	1	145	161	15.4	315
2018/2019		58	4	27	289	15-16	378

позициях HA у разных штаммов эпидсезона, с указанием (в скобках) для каждой аминокислоты частоты ее встречаемости. Строилась доминантная последовательность HA вставлением в цепь с инвариантными блоками доминантной аминокислоты из приводимого горизонтального ряда заменяемых аминокислот.

В реальности в каждом эпидсезоне у подтипа вируса гриппа социркулируют несколько доминирующих штаммов. Ценность структуры штамм-компакта определяется наличием информации по первичной структуре всех «отфильтрованных» и включенных в анализ штаммов эпидсезона. Как компактное представление информации о HA всей совокупности штаммов эпидсезона штамм-компакт позволяет более глубоко, чем данные серологического анализа, вникнуть в особенности изменений HA и проследить их по нескольким эпидсезонам, определяя позиции аминокислот, в которых произошли изменения, какие аминокислоты вовлечены в замены, у какого количества штаммов произошли замещения данной аминокислотой и принадлежность вариабельной позиции антигенным сайтам и компонентам рецептор-связывающего сайта.

Особенность доминантной последовательности H3 эпидсезона 2018–2019 гг. – появление в ней 11 замен, что является наибольшим показателем среди доминантных последовательностей эпидсезонов за десятилетие (см. табл. 1). 9 замен в ней не являются мутациями и проявились в результате смены доминировавших штаммов на штаммы, имевшие ранее в соответствующих позициях аминокислоты с промежуточной частотой встречаемости [6]. Внимательный просмотр варьирующих позиций полного варианта штамм-компакта позволяет выявить, что представленная в нем

доминантная последовательность HA H3N2 эпидсезона 2018–2019 гг. явно недостаточно отображает антигенное многообразие штаммов. К примеру, в позициях 78, 108, 137, 144, 147, 151, и 187 встречаются две доминантные аминокислоты, а в позициях 69, 107, 154, 158, 160, 175, 176, 209, 214, 228 и 235 доминантной аминокислоте сопутствует аминокислота с «промежуточной» частотой встречаемости. Почти все отмеченные сочетания доминантных и «промежуточных» аминокислот в одной и той же позиции неизофункциональные и, если принять, что глобула HA формируется фрагментом 116–261, то основная доля сочетаний доминантных и «промежуточных» аминокислот в одной и той же метастабильной позиции приходится на глобулу HA H3N2. На «стебель» же HA H3N2 приходятся 3 позиции с двумя доминантными аминокислотами и 7 позиций с сочетанием доминантной и «промежуточной» аминокислот, что согласуется с большей его консервативностью. Подтверждением существования не только одного доминирующего штамма H3N2 в циркуляции служит задержка комитетом ВОЗ по гриппу в начале этого года на месяц с рекомендацией по вакцинному штамму для подтипа H3N2. При сравнении первичной структуры HA, рекомендованного в качестве вакцинного штамма A/Kansas/14/2017/H3N2, с циркулирующими в 2019 г. штаммами H3N2 в России и США (с идентифицированной первичной структуры H3 и представленных в банке данных, (<http://www.platform.gisaid.org>)) выявлено, что практически все штаммы России отличались от него в среднем по 21–22 позициям. В США же примерно в половине штатов штаммы H3N2 были близки к штамму A/Kansas/14/2017/H3N2, отличаясь от него не более, чем по 4–5 позициям, а в другой половине штатов ситуация была как



в России. Очевидно, что не только время, но и пространство определяет природу изменчивости HA вируса гриппа.

Применительно к штаммам H1N1, которые мутирует с меньшей, по сравнению с штаммами подтипа H3N2, частотой, возможна ситуация, когда одна доминантная последовательность отображает антигенное многообразие штаммов в эпидсезоне. К примеру, в глобуле HA H1 штаммов эпидсезона 2018–2019 гг. отмечены всего 2 позиции с 2 доминантными аминокислотами и 2 позиции с сочетанием доминантной и «промежуточной» аминокислот. В обоих случаях доминантные и промежуточные аминокислоты изофункциональны, что позволяет принять для этого эпидсезона одну доминантную последовательность. Примечательно, что за минувшее десятилетие для всех эпидсезонов доминантная последовательность HA H1 отображала антигенное многообразие штаммов в эпидсезоне.

Сравним теперь доминантные и инвариантные последовательности HA H1 и H3 эпидсезонов 2018–2019 гг. и 2014–2015 гг. (рис. 2 Ж с рис. 2 Е и рис. 3 Ж с рис. 3 Е), имея в виду, что доминантная последовательность HA отражает наиболее часто встречающуюся аминокислоту в каждой ее позиции у штаммов эпидсезона, а в инвариантной последовательности представлены консервативные последовательности, идентичные и свойственные HA всех штаммов эпидсезона, что делает последовательность ценной при разработке УПГВ по крайней мере на уровне подтипа. В минимальном варианте УПГВ по подтипу должна быть эффективна против всех штаммов соответствующего подтипа будущего эпидсезона, и это можно достичь, если в HA вакцинного штамма представлены все (либо большинство) инвариантные последовательности HA штаммов будущего эпидсезона. Оказалось, что обе доминантные последовательности HA (H1 и H3) эпидсезона 2014–2015 гг. (рис. 2 Е и рис. 3 Е) содержат соответственно все инвариантные последовательности HA штаммов эпидсезона 2018–2019 гг. (сравнить рис. 2 Ж с рис. 2 Е и рис. 3 Ж с рис. 3 Е). Следовательно, вакцинный штамм с доминантной последовательностью как HA H1, так и HA H3 эпидсезона 2014–2015 гг. (рис. 2 Е, рис. 3 Е) может быть рекомендован в качестве вакцинного для «будущего» эпидсезона 2018–2019 гг.

Обратимся далее к доминантной доминантных последовательностей эпидсезонов, инвариантной последовательности доминантных последовательностей эпидсезонов и инвариантной последовательности HA эпидсезонов 2009–2019 г. (рис. 2 А, Б, В и рис. 3 А, Б, В). Выбор последнего десятилетия предопределен был тем, что с него начинается новый, уже десятилетний этап эволюции штаммов подтипа H1N1, порожденных пандемией 2009–2010 гг. Штаммы подтипа H3N2 ведут свою родословную уже 50 лет от возбудителя пандемии гриппа 1968–1969 гг. Анализ HA штаммов вируса гриппа (обоих подтипов) эпидсезонов

последнего десятилетия показал, что при известной изменчивости штаммов вируса их обобщенный образ – доминантная последовательность HA – изменяется незначительно от одного эпидсезона к другому. Контраст между доминантной доминантных последовательностей HA эпидсезонов и инвариантной последовательностью эпидсезонов 2009–2019 гг. (рис. 2 А и 2 В, рис. 3 А и 3 В) подтипов H1N1 и H3N2 свидетельствует о том, что, с одной стороны, в популяции штаммов мутациям за 10 лет может быть подвергнуто большинство позиций первичной структуры H1 и H3 и существуют позиции, которые не подвергаются мутациям, с другой стороны, реверсия мутаций сохраняет на популяционном уровне у каждого штамма структуру HA в обоих подтипах такой, что она отличается от доминантной доминантных последовательностей HA за десятилетие в среднем не более чем по 12 и 14 позициям соответственно у подтипов H1N1 и H3N2 (см. табл. 2, 3). Существенно менее выражено отличие первичной структуры HA штаммов от доминантных последовательностей HA эпидсезонов (табл. 4). Инвариантная последовательность доминантных последовательностей HA эпидсезонов за десятилетие по подтипу H1N1 содержит лишь 17 переменных позиций (рис. 2 Б), а по подтипу H3N2 – 27 (рис. 3 Б), что значительно меньше количества переменных позиций в инвариантных последовательностях в каждом эпидсезоне для обоих подтипов. Все эти соотношения сохраняются и для доминантной доминантных последовательностей эпидсезонов и инвариантной последовательности доминантных последовательностей 2009–2018 гг. (рис. 2 Г и рис. 3 Г).

Самая ценная особенность доминантной доминантных последовательностей эпидсезонов 2009–2019 (рис. 2 А и рис. 3 А) и 2009–2018 гг. (рис. 2 Г и рис. 3 Г), как и доминантных последовательностей HA отдельных эпидсезонов (рис. 2 Д, Е и рис. 3 Д, Е), – представленность в них инвариантных последовательностей штаммов принятого нами для анализа как «будущего» эпидсезона 2018–2019 гг. (рис. 2 Ж и рис. 3 Ж), что позволяет рассматривать их в качестве возможных кандидатов для включения в состав инактивированных, живых либо для рекомбинантных (субъединичных) вакцин. У разных штаммов замены в 12–14 позициях в структуре HA мало влияют на представленность в ней идентичных консервативных фрагментов и на робастность (устойчивость) доминантных последовательностей HA в эпидсезонах.

Веским аргументом в пользу такого вывода служат данные по перекрестной протективной активности (против разных штаммов одного подтипа) антител, индуцированных консенсусными последовательностями HA, построенными по алгоритму COBRA [7,8]. Хотя алгоритм COBRA [7] и наш алгоритм построения доминантных и инвариантных последовательностей [5] базируются на разных принципах и разных базах данных, общность

между консенсусными и доминантными последовательностями HA в том, что в них отражены общие консервативные последовательности разных штаммов, Особенность этих консервативных блоков заключается в их расположении вне переменных позиций HA, и по длине своей они соответствуют пептидным эпитопам, презентуемым главными комплексами гистосовместимости классов I и II. Выявление пределов мутирования HA на уровне штамма подтипов H1N1 и H3N2 человека объясняет, почему обе последовательности могут служить в качестве индукторов антител с широким спектром действия, т. е. служить прообразом УПГВ по крайней мере на уровне подтипа.

Следует заметить, что только лишь для штаммов H3N2 и H1N1 человека действует ограничение по числу возможных мутаций в структуре HA, порожденных соответственно пандемиями гриппа 1968 и 2009 гг., и удивительно то, насколько к 2019 г. большие различия между первичной структурой HA и HA соответствующих подтипов штаммов цыпленка и особенно свиньи, поскольку пандемия 2009 г., вызванная вирусом смешанного происхождения – источником гена HA являлся вирус гриппа свиньи. Сильные расхождения между HA штаммов South Carolina/1/18 H1N1 и California/07/2009 H1N1 при их принадлежности к одному тому же подтипу служат свидетельством, что они ведут свое происхождение от штаммов разных хозяев (табл. 5).

Адаптация вируса гриппа к разным видам определяет особенности различий первичной структуры HA, которые, как видно из таблицы 5, могут быть очень существенными и, вероятно, приводить к различным последствиям. Во-первых, возникновение пандемического штамма в пределах популяции штаммов подтипов H3N2 и H1N1 человека маловероятно из-за сравнительно низкой (как показано в данном исследовании) скорости изменения их HA. Внезапное возникновение штамма с пандемическим потенциалом, HA которого сильно отличался бы от доминантных последовательностей, не представляется возможным. Это подтверждается историей пандемий гриппа минувшего столетия – пандемические штаммы возникали в результате реассортации между штаммами разных хозяев.

Во-вторых, инфицирование человека штамма вируса подтипов H3N2 и H1N1 от другого хозяина из-за антигенных различий между их HA будет протекать тяжелее. В-третьих, диагностика возбудителя гриппа при заражении штаммами от других хозяев из-за сильных антигенных различий, например, штаммов птиц (см. табл. 5) и при ограниченном числе специфических диагностикомов может приводить к неопределенности. Более слабая изменчивость HA штаммов H3N2 и H1N1 человека, по сравнению со штаммами этих же подтипов других хозяев, определяется, очевидно, большей продолжительностью жизни человека,

формированием у него иммунной истории к гриппозной инфекции и регулярной вакцинацией.

Различия в скорости мутации HA у подтипов H3N2 и H1N1 известны давно и подтверждаются выполненным нами анализом. За десятилетие в доминантных последовательностях HA H1 и H3 выявлено соответственно 19 и 45 замен (см. табл. 1). При таких весьма существенных различиях структура доминантных последовательностей HA H1 (как обобщенный образ HA циркулирующих в конкретном эпидсезоне штаммов вируса гриппа) представляется более резистентной к изменениям. Однако нельзя не подчеркнуть, что подавляющее большинство замен в доминантных последовательностях HA H3 приходится на последние 5 лет и являются результатом смены доминировавших штаммов на штаммы, имевшие ранее в соответствующих позициях аминокислоты с промежуточной частотой встречаемости [6], что можно рассматривать как проявление другого, по сравнению с HA H1, сценария робастности структуры доминантных последовательностей HA H3.

Одной из причин ограничения мутаций в HA H1 является запрет в его гене на кодоны аргинина с корнем ЦГ [6], что ограничивает соответственно замены по 8 аминокислотам: глицина, триптофана, цистеина, серина (в случае кодирования его кодонами с корнем АГ), пролина, лейцина (в случае кодирования его кодонами с корнем ЦУ), гистидина и глутамина. Эта особенность HA H1 представляется привлекательной для создания новых вариантов живой вакцины. Современные живые вакцины представляют собой реассортантные штаммы, полученные на основе холодадаптированных температурочувствительных доноров аттенуации [9,10]. Новые стратегии разработки живых ПГВ для обеспечения аттенуации вируса гриппа используют штаммы с усеченным NS геном, штаммы с перекодировкой генов на субоптимальные кодоны, штаммы с реорганизованным геномом (например, включение дополнительного гена HA другого подтипа), штаммы с модифицированными M и NS генами или штаммы с единственным циклом инфицирования [10,12]. Объединением стратегий перекодировки кодонов на субоптимальные и программирования генома вируса с единственным циклом инфицирования (последнее является технически сложной процедурой) могла бы быть синонимичная перекодировка кодонов аргинина HA H1 (как и других подтипов HA первой группы типа А, которым свойственно также, хотя и не полное, ограничение использования кодонов аргинина с корнем ЦГ) с разрешенным корнем АГ на кодоны с корнем ЦГ.

Безвыходная ситуация в поисках вакцины против ВИЧ стимулировала развитие в вакцинологии принципиально новых методов, вторгающихся в естественный онтогенез В-лимфоцитов с целью изменить клеточный гомеостаз их предшественников, стимулируя тех из них, которые синтезируют

антитела с широким профилем активности [13]. Поиски редких по своей природе антител с широким профилем активности и создание по ним иммуногенных слепков, как и конструирование структур эпитопов, индуцирующих синтез антител с широким профилем активности, стали другим ведущим направлением в разработке вакцины против ВИЧ [13–16]. Другое направление связано с построением векторных мозаичных вакцин. Разработка новых подходов расширила возможности вакцинологии и способствовала успеху в создании вакцины против респираторного синцитиального вируса [17]. Новый виток в поисках вакцины против ВИЧ повлиял на развитие новых поисков УВПГ через «индукцию неестественного иммунитета» [18]. Однако синтез антител с широким профилем активности является редким событием, пул В-клеток-предшественников, запрограммированных на синтез таких антител, многочисленный, а сами эти антитела обладают аномальной структурой – более длинными переменными структурами Н-цепей, порождаемыми множеством соматических мутаций их генов в герминальных центрах [13–16]. Нельзя обойти молчанием и то, что возникают такие моноклональные широко нейтрализующие антитела через месяцы и годы после инфекции, т. е. появляются, что важно подчеркнуть, в контексте хронической инфекции ВИЧ-1 и не защищают пациента от прогрессии самого заболевания [19]. В этой связи хотелось бы заметить, что в случае с ВИЧ наука столкнулась с труднейшей практической проблемой и новые методы в разработке вакцины против ВИЧ после 30 лет бесплодных поисков породили оптимизм. Но пока множится число проблем и барьеров, которые предстоит долго преодолевать.

Не находимся ли мы у границ невозможности и неопределенности в биологии в случае проблемы создания вакцины против ВИЧ. Возможно, что проблема трудностей борьбы с хроническими инфекциями обусловлена не столько неполнотой наших знаний об иммунной системе, сколько необходимостью введения в иммунологию таких фундаментальных понятий физики как сложность, необратимость, невозможность и оценивания с их помощью разрешимость проблемы. Природа породила патологические состояния и реакции на них иммунной системы различной сложности [20], и некоторые из них, возможно, следует признать как неизбежную угрозу для человечества, памятуя слова математика Р. Тома (R. Thom): «Познание не обязательно будет обещанием успеха или выживания: оно может вести также к уверенности в нашем поражении, в нашем конце» [21]. Попытки переступить границы возможного в наших поисках обречены на провал.

Сейчас в биологии и медицине существуют проблемы, решение которых ограничены не только недостаточностью фундаментальных знаний, но и тем, что мы приблизились к границе невозможного. В физике известны несколько принципов

невозможности. Один из них, устанавливаемый вторым законом термодинамики, связан с невозможностью создать вечный двигатель. Другой устанавливает невозможность передать информацию быстрее скорости света и послужил отправной точкой для построения Эйнштейном теории относительности. Третий введен Гейзенбергом и связан с невозможностью одновременного описания скорости движения электрона и его локализации.

В области иммунологии, например, при создании вакцин против хронических вирусных инфекций, мы тоже должны быть готовы признать их «невозможность» по ряду причин. Во-первых, следует признать ограниченность возможностей иммунной системы и ее защитного потенциала. Она не в состоянии противостоять не только ВИЧ. Во-вторых, функции иммунной системы не только в защите от инфекций, и попытки навязать ей действия и состояния, желаемые нашему разуму, чреваты ломкой существующего в ней клеточного гомеостаза и программ его функционирования. В-третьих, созидая шаг за шагом свои многочисленные усложняющиеся творения из клеток, эволюция позаботилась одарить их вирусами, рассеивая возникавшие их вариации по всей созданной ею иерархии живых организмов и устанавливая с хозяином различные по характеру отношения, и они особенные для ретровирусов. До 8% генома человека представлены эндогенными ретровирусами [22]. «Если бы Чарльз Дарвин появился сегодня, он, вероятно, удивился бы, узнав, что люди произошли как от обезьян, так и от вирусов» [23]. Поэтому борьба против ВИЧ – это противостояние сложившимся в эволюции механизмам интеграции геномов человека и ретровирусов, и предлагаемые сегодня методы лечения от ВИЧ посредством редактирования генома связаны с большим риском навредить поселившимся давно в геноме человека эндогенным ретровирусам, играющим важную роль в его организации и определяющим тем самым границу невозможности в борьбе с ВИЧ посредством индукции «неестественного иммунитета».

Использование штамма с доминантной последовательностью HA в качестве УПГВ по существу является созданием естественного иммунитета к вирусу гриппа. Существенные различия между подтипами и типами вируса гриппа обрекают УПГВ быть поливалентной либо мозаикой консервативных иммунных эпитопов разных вирусов гриппа, представленных в одном векторе. Попытка создать УПГВ к нескольким подтипам, используя родство подтипов HA в обеих группах вируса гриппа типа А по стеблям HA, хотя экспериментально оказалась успешной [24], по своей природе являются индукцией «неестественного иммунитета» [18], поскольку как иммунные эпитопы фрагменты стебля HA являются субдоминантными и слабыми иммуногенами [25]. Непредсказуемо, насколько успешной окажется трансляция этого подхода на человеческий организм.

В попытках преодолеть при создании УПГВ природу иммунитета следует помнить пронизательное предупреждение Ф. Крика по поводу сложности мозга: «Биолог должен руководствоваться хорошим рабочим правилом, что эволюция гораздо умнее его» [26], подчеркивающее, что работа человеческого мозга окутана глубокой тайной. Структурно-функциональная организация иммунной системы сложна и наши возможности заблуждаться относительно ее механизмов безграничны. Частичный успех, достигнутый при лечении рака путем блокирования ключевых точек иммунной системы, обернулся серьезными осложнениями [27,28].

Что повторяется с переносом идеологии и методологии разработки вакцины против ВИЧ в поиски УПГВ? Во-первых, и к антителам с перекрестной активностью еще на экспериментальном доклиническом этапе испытаний небезуспешно возникают резистентные к ним мутанты вируса гриппа, что окажется нежелательным сюрпризом для вакцин, находящихся уже на стадии клинических испытаний [29–31]. Во-вторых, анализ моноклональных антител с перекрестной активностью против разных подтипов вируса гриппа показал, как и в случае моноклональных широко нейтрализующих антител против ВИЧ, наличие выраженной аутореактивности [32]. В-третьих, у исследователей наступило прозрение относительно неадекватности экспериментальной модели гриппа: используемые в опытах грызуны наивны в отношении того многократного инфицирования вирусом гриппа, которое человек претерпевает на протяжении своей жизни, они лишены иммунного импринтинга к вирусу, свойственного человеку [10]. В-четвертых, новая волна поисков УПГВ – создание химерных и мозаичных вакцинных структур. Можно ли ожидать от них формирование прочного иммунитета? В этой связи естественно задать вопрос: почему оказались столь успешными поиски вакцин против кори, краснухи и др., а также новые поливалентных вакцины, нацеленные на несколько патогенов? Не исключено, что успех пастеровского подхода в получении вакцин (из убитых или слабовирулентных живых возбудителей) предопределяется полнотой представленности в них иммуногенных эпитопов и, соответственно, выработкой к ним поликлональных антител, обеспечивающих вовлечение разных защитных механизмов иммунной системы, что трудно достичь посредством вакцин, полученных методами генной или белковой инженерии и лишь частично отображающих антигенный образ вириона.

Разработка УПГВ – процесс длительный. Имеются ли какие-нибудь возможности для улучшения ныне используемых ПГВ? Нельзя не заметить, что рекомендуемые ВОЗ штаммы в качестве вакцинных по выделению отстают от будущего сезона, для которого они рекомендованы, как минимум на 2 года, а для H1N1 вплоть до эпидсезона 2017–2018 гг. бессменно в качестве вакцинного

предлагался штамм A/California/7/2009 H1N1. В таблице 6 приведены данные по различию между HA штаммов соответствующих последовательностей эпидсезонов и доминирующими последовательностями их HA, с одной стороны, и HA штаммов, рекомендованных ВОЗ для подтипов H3N2 и H1N1. Существенные различия, выявляемые для штаммов рекомендованных ВОЗ, особенно в случае A/Kansas/14/2017 H3N2 для предстоящего эпидсезона, аргументируют выбор вакцинных штаммов для будущего эпидсезона по доминантной последовательности HA циркулирующих в текущем эпидсезоне штаммов, что позволит снизить риски ошибочного выбора вакцинных штаммов, повысив и стабилизировав уровень эффективности ПГВ в эпидсезоны.

Пришедшее признание иммунного импринтинга в отношении гриппа открывает перспективу использовать этот феномен уже на самом раннем этапе жизненного пути человека, индуцируя иммунную память к широкому спектру разных штаммов вируса гриппа посредством вакцин с включенными в них консенсусной или доминантной последовательностями HA. Успешно развивающиеся методы белковой инженерии и реверсивной генетики снимают барьеры для трансляции их в реальность из полученных биоинформатикой последовательностей.

Завершая обсуждение возможностей и ограничений в поисках УПГВ хотелось бы подчеркнуть существование устойчивости структуры HA в вирусе гриппа H3N2 и H1N1 человека на популяционном уровне, что проявляется в ограниченности изменений доминантных последовательностей HA от одного эпидсезона к другому и сохранением в них общих протяженных идентичных фрагментов HA большинства штаммов, способных проявлять себя как иммунные эпитопы. Из этого вытекают два вывода. Первый – использование в вакцинных штаммах доминантной последовательности HA потенциально может привести к отказу от регулярного реформулирования ВОЗ состава штамма вакцин. Второй – из-за ограниченной частоты мутирования генома маловероятна возможность возникновения пандемического штамма подтипа H3N2 и H1N1 в популяции циркулирующих штаммов человека. Подверженность инфицированию вирусом гриппа многих видов животных, окружающих человека, обеспечивает ему, по сравнению с другими вирусами, превосходство по распространенности в природе и служит неиссякаемым резервуаром его воспроизведения и изменений генома, результатом которых может быть формирование штаммов с пандемическим потенциалом. Сильные отличия HA штаммов H3N2 и H1N1 птиц и свиньи от штаммов человека не исключают возможности возникновения новых возбудителей пандемии, и поэтому не следует усматривать птичьих подтипы H5N1, H7N9 и др. как наиболее потенциальную угрозу в возникновении новых пандемий.

Возбудитель пандемии гриппа 2009–2010 гг. под-типа H1N1, резко отличаясь структурой своего HA, вытеснил циркулировавшие до него штаммы H1N1. Не исключено, что история с возникновением пандемии гриппа может повториться и виновником новой пандемии окажется новый реассортант под-типа H1N1 с иной комбинацией источников генов. Поэтому для ВОЗ в противостоянии пандемиям

гриппа более реалистичной представляется не стратегия изготовления, тестирования и складирования нескончаемого множества вакцин без шанса быть использованными [1], а непрерывный глобальный мониторинг молекулярных (генетических) характеристик циркулирующих в природе штаммов вируса гриппа, нацеленный на выявление траектории формирования препандемических штаммов.

## Литература

1. Erbeling EJ, Post DJ, Stemmy EJ et al. Universal Influenza Vaccine: The Strategic Plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. // *Journal of Infectious Diseases* 2018. Vol. 218. P. 347–354. doi: 10.1093/infdis/jiy103. *J. Infect. Dis.* 2019. Vol. 219 (Supplement\_1). doi: 10.1093/infdis/jiy696.
2. Zost SJ, Wu NC, Hensley SE. Immunodominance and Antigenic Variation of Influenza Virus Hemagglutinin: Implications for Design of Universal Vaccine Immunogens. *J Infect Dis.* 2019 Apr 8; 219 (Supplement\_1). doi: 10.1093/infdis/jiy696.
3. [https://www.who.int/influenza/global\\_influenza\\_strategy\\_2019\\_2030/en/](https://www.who.int/influenza/global_influenza_strategy_2019_2030/en/)
4. Cohen J. Universal flu vaccine is 'an alchemist's dream'. // *Science*. 2018. Vol. 362.N 6419. P. 1094. doi: 10.1126/science.362.6419.1094. [https://www.who.int/influenza/global\\_influenza\\_strategy\\_2019\\_2030/en/](https://www.who.int/influenza/global_influenza_strategy_2019_2030/en/).
5. Харченко Е.П. Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 4–17.
6. Харченко Е.П. Три уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 2. С. 4–17.
7. Giles BM, Ross TM. A computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) based H5N1 VLP vaccine elicits broadly reactive antibodies in mice and ferrets. // *Vaccine*. Vol. 29, P. 3043–3054. doi:10.1016/j.vaccine.2011.01.100.
8. Sautto GA, Kirchenbaum GA, Ross TM. Towards a universal influenza vaccine: different approaches for one goal. // *Virology Journal*. 2018. Vol. 15, P. 17–31. DOI 10.1186/s12985-017-0918-y.
9. Isakova-Sivak I, Rudenko L. Safety, immunogenicity and infectivity of new live attenuated influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2015; Vol. 14. N 10. P:1313–1329. doi: 10.1586/14760584.2015.1075883.
10. Rudraraju R, Mordant F, Subbarao K. How live attenuated vaccines can inform the development of broadly cross-protective influenza vaccines. // *J Infect Dis.* 2019. Vol. 219 (Supplement\_1): S81–S87. doi: 10.1093/infdis/jiy703.
11. Blanco-Lobo P, Nogales A, Rodriguez L. et al. Novel approaches for the development of live attenuated influenza vaccines. // *Viruses*. 2019. Vol. 11, N 2. pii: E190. doi: 10.3390/v11020190.
12. Martínez MA, Jordan-Paiz A, Franco S, et al. Synonymous virus genome recoding as a tool to impact viral fitness. // *Trends Microbiol.* 2016. Vol. 24. N 2. P. 134–147. doi: 10.1016/j.tim.2015.11.002.
13. Kwong PD, Mascola JR. HIV-1 Vaccines based on antibody identification, b cell ontogeny, and epitope structure. // *Immunity*. 2018. Vol. 48, N 5. P. 855–871. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.029.
14. Burton DR. Advancing an HIV vaccine advancing vaccinology. // *Nat Rev Immunol.* 2019. Vol. 19, N 2. P. 77–78. doi: 10.1038/s41577-018-0103-6.
15. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. // *Nat Immunol.* 2018. Vol. 19, N 11. P. 1179–1188. doi: 10.1038/s41590-018-0235-7.
16. Andrabi R, Bhiman JN, Burton DR. Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine. // *Curr Opin Immunol.* 2018. Vol. 53. P. 143–151. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.025.
17. Graham BS, Gilman M.S.A., McLellan JS. Structure-based vaccine. // *Annu. Rev. Med.* 2019. Vol. 70, P. 91–104. doi: 10.1146/annurev-med-121217-094234.
18. Nabel GJ, Fauci AS. Induction of unnatural immunity: prospects for a broadly protective universal influenza vaccine. // *Nat Med.* 2010. Vol. 16, N. 12. P. 1389–1391. doi: 10.1038/nm1210-1389.
19. Benmira S, Bhcilachaiyu V, Schmid M. L. An effective HIV vaccine: A combination of humoral and cellular immunity? // *Curr. HIV Res.* 2010. Vol. 8, P. 44 1–449.
20. Харченко Е. П. Иммунная привилегия: патологический аспект // *Иммунология*. 2009. Т. 30. N. 4. С. 249–255.
21. Thom R. Catastrophe theory: its present state and future perspectives. Warwick. Springer Verlag. 1974. 75 p.
22. Johnson WE. Endogenous retroviruses in the genomics era. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
23. Walkup L 'Junk' DNA: evolutionary discards or God's tools? // *Journal of creation (Technical Journal)* 2000. Vol. 14, P. 18–30.
24. Krammer F, Palese P. Universal influenza virus vaccines that target the conserved hemagglutinin stalk and conserved sites in the head domain. // *J. Infect. Dis.* 2019. Vol. 219 (Supplement\_1): S62–S67. doi: 10.1093/infdis/jiy711.
25. Tan H. -X., Jegaskanda S., Juno JA et al. Subdominance and poor intrinsic immunogenicity limit humoral immunity targeting influenza HA-stem. // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 129, N 2. P. 850–862. doi: 10.1172/JCI123366.
26. Crick FH. Thinking about the brain. // *Sci. Am.* 1979. Vol. 241, N 3. P. 181–188.
27. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? // *Nature Medicine* 2017. Vol. 23, N. 5. P. 540–547. doi:10.1038/nm.4321.
28. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. // *Endocr Rev.* 2019. Vol. 40, N 1. P. 17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
29. Chai N, Swem LR, Reichelt M, et al. Two escape mechanisms of influenza A virus to a broadly neutralizing stalk-binding antibody. // *PLoS Pathog.* 2016. Vol. 12, N 6. P. e1005702. doi: 10.1371/journal.ppat.1005702.
30. Prachanonarong KL, Canale AS, Liu P, et al. Mutations in influenza A virus neuraminidase and hemagglutinin confer resistance against a broadly neutralizing hemagglutinin stem antibody. // *J. Virol.* 2019. Vol. 93, N 2. P. e01639–18. doi: 10.1128/JVI.01639-18.
31. Zost S.J., Wu N.C., Hensley S.E. et al. Immunodominance and antigenic variation of influenza virus hemagglutinin: implications for design of universal vaccine immunogens. // *J. Infect. Dis.* 2019. Vol. 219 (Supplement\_1): S38–S45. doi: 10.1093/infdis/jiy696.
32. Bajic G, van der Poel C.E., Kuraoka M. et al. Autoreactivity profiles of influenza hemagglutinin broadly neutralizing antibodies. // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 3492. doi: 10.1038/s41598-019-40175-8.

## References

1. Erbeling EJ, Post DJ, Stemmy EJ et al. Universal Influenza Vaccine: The Strategic Plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. // *Journal of Infectious Diseases* 2018. Vol. 218. P. 347–354. doi: 10.1093/infdis/jiy103.
2. Zost SJ, Wu NC, Hensley SE. Immunodominance and Antigenic Variation of Influenza Virus Hemagglutinin: Implications for Design of Universal Vaccine Immunogens. *J Infect Dis.* 2019 Apr 8; 219 (Supplement\_1). doi: 10.1093/infdis/jiy696.10.1093/infdis/jiy696.
3. [https://www.who.int/influenza/global\\_influenza\\_strategy\\_2019\\_2030/en/](https://www.who.int/influenza/global_influenza_strategy_2019_2030/en/)
4. Cohen J. Universal flu vaccine is 'an alchemist's dream'. // *Science*. 2018. Vol. 362.N 6419. P. 1094. doi: 10.1126/science.362.6419.1094.
5. Kharchenko EP. Optimization of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18 (1): 4–17. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17.
6. Kharchenko EP. Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18 (2): 4–17. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-4-17.
7. Giles BM, Ross TM. A computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) based H5N1 VLP vaccine elicits broadly reactive antibodies in mice and ferrets. // *Vaccine*. Vol. 29, P. 3043–3054. doi:10.1016/j.vaccine.2011.01.100.
8. Sautto GA, Kirchenbaum GA, Ross TM. Towards a universal influenza vaccine: different approaches for one goal. // *Virology Journal*. 2018. Vol. 15, P. 17–31. DOI 10.1186/s12985-017-0918-y.
9. Isakova-Sivak I, Rudenko L. Safety, immunogenicity and infectivity of new live attenuated influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2015; Vol. 14. N 10. P: 1313–1329. doi: 10.1586/14760584.2015.1075883.
10. Rudraraju R., Mordant F., Subbarao K. How live attenuated vaccines can inform the development of broadly cross-protective influenza vaccines. // *J Infect Dis.* 2019. Vol. 219(Supplement\_1): S81–S87. doi: 10.1093/infdis/jiy703.
11. Blanco-Lobo P, Nogales A, Rodriguez L. et al. Novel approaches for the development of live attenuated influenza vaccines. // *Viruses*. 2019. Vol. 11, N 2. pii: E190. doi: 10.3390/v11020190.
12. Martínez MA, Jordan-Paiz A, Franco S, et al. Synonymous virus genome recoding as a tool to impact viral fitness. // *Trends Microbiol.* 2016. Vol. 24. N 2. P. 134–147. doi: 10.1016/j.tim.2015.11.002.

13. Kwong PD., Mascola JR. HIV-1 Vaccines based on antibody identification, b cell ontogeny, and epitope structure. // *Immunity*. 2018. Vol. 48, N 5. P. 855-871. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.029.
14. Burton DR. Advancing an HIV vaccine advancing vaccinology. // *Nat Rev Immunol*. 2019. Vol. 19, N 2. P. 77–78. doi: 10.1038/s41577-018-0103-6.
15. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. // *Nat Immunol*. 2018. Vol. 19, N 11. P. 1179–1188. doi: 10.1038/s41590-018-0235-7.
16. Andrabi R, Bhiman JN, Burton DR. Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine. // *Curr Opin Immunol*. 2018. Vol. 53. P. 143–151. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.025.
17. Graham BS., Gilman M.S.A., McLellan JS. Structure-based vaccine. // *Annu. Rev. Med*. 2019. Vol. 70, P. 91–104. doi: 10.1146/annurev-med-121217-094234.
18. Nabel GJ, Fauci AS. Induction of unnatural immunity: prospects for a broadly protective universal influenza vaccine. // *Nat Med*. 2010. Vol. 16, N. 12. P. 1389–1391. doi: 10.1038/nm1210-1389.
19. Benmira S., Bhcilachaiyu V., Schmid M. L. An effective HIV vaccine: A combination of humoral and cellular immunity? // *Curr. HIV Res*. 2010. Vol. 8, P. 44 1–449.
20. Харченко Е. П. Иммунная привилегия: патологический аспект // *Иммунология*. 2009. Т. 30. N. 4. С. 249–255.
21. Thom R. Catastrophe theory: its present state and future perspectives. Warwick. Springer Verlag. 1974. 75 p.
22. Johnson W.E. Endogenous retroviruses in the genomics era. // *Annu. Rev. Virol*. 2015. Vol. 2, P. 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
23. Walkup L 'Junk' DNA: evolutionary discards or God's tools? // *Journal of creation (Technical Journal)* 2000. Vol. 14, P.18–30.
24. Krammer F, Palese P. Universal influenza virus vaccines that target the conserved hemagglutinin stalk and conserved sites in the head domain. // *J. Infect. Dis*. 2019. Vol. 219 (Supplement\_1): S62–S67. doi: 10.1093/infdis/jiy711.
25. Tan H.-X., Jegaskanda S., Juno JA et al. Subdominance and poor intrinsic immunogenicity limit humoral immunity targeting influenza HA-stem. // *J. Clin. Invest*. 2018. Vol. 129, N 2. P. 850–862. doi: 10.1172/JCI123366.
26. Crick FH. Thinking about the brain. // *Sci. Am*. 1979. Vol. 241, N 3. P. 181–188.
27. June CH., Warshauer JT., Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? // *Nature Medicine* 2017. Vol. 23, N. 5. P. 540–547. doi:10.1038/nm.4321.
28. Chang LS., Barroso-Sousa R., Tolaney SM. et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. // *Endocr Rev*. 2019. Vol. 40, N 1. P. 17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
29. Chai N, Swem LR, Reichelt M, et al. Two escape mechanisms of influenza A virus to a broadly neutralizing stalk-binding antibody. // *PLoS Pathog*. 2016. Vol. 12, N 6. P. e1005702. doi: 10.1371/journal.ppat.1005702.
30. Prachanronarong KL., Canale AS., Liu P. et al. Mutations in influenza A virus neuraminidase and hemagglutinin confer resistance against a broadly neutralizing hemagglutinin stem antibody. // *J. Virol*. 2019. Vol. 93, N 2. P. e01639–18. doi: 10.1128/JVI.01639-18.
31. Zost S.J., Wu N.C., Hensley S.E. et al. Immunodominance and antigenic variation of influenza virus hemagglutinin: implications for design of universal vaccine immunogens. // *J. Infect. Dis*. 2019. Vol. 219 (Supplement\_1): S38–S45. doi: 10.1093/infdis/jiy696.
32. Bajic G., van der Poel C.E., Kuraoka M. et al. Autoreactivity profiles of influenza hemagglutinin broadly neutralizing antibodies. // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 3492. doi: 10.1038/s41598-019-40175-8.

### Об авторе

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

**Поступила:** 12.08.2019. **Принята к печати:** 20.09.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

### About the Author

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

**Received:** 12.08.2019. **Accepted:** 20.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

### ERRATA

В журнале Эпидемиология и Вакцинопрофилактика (2019;18 (4): 93-100) допущена ошибка в инициалах одного из авторов статьи «Влияние вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на клиническое течение бронхиальной астмы» указано Протасов А. В. должно быть – Протасов А. Д.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91>

## Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения

И. Г. Суетина\*<sup>1</sup>, Я. Ю. Иллек<sup>1</sup>, Н. В. Хлебникова<sup>1</sup>, А. Я. Миндлина<sup>2</sup>,  
Н. П. Галина<sup>2</sup>, А. В. Степенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Киров

<sup>2</sup> ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г.Москва

### Резюме

**Введение.** Несмотря на повсеместное достижение и поддержание в последние годы в Российской Федерации необходимого уровня охвата профилактическими прививками (> 95%), по-прежнему сохраняется проблема соблюдения сроков вакцинации. **Материалы и методы.** Проведен анализ своевременности проведения вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В, у детей первых двух лет жизни в целом по Российской Федерации и в Москве с 2014 г. по 2018 г. Проанализирован прививочный анамнез у 6003 заболевших коклюшем в Москве и проведена оценка охвата вакцинацией 641 ребенка, рожденных в 2016–2018 гг., в г. Кирове в зависимости от применения комбинированных вакцин. **Результаты.** Существующий 95% охват профилактическими прививками декретированного возраста против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, вирусного гепатита В достигается только к 2–3 годам. Проведенный анализ показал, что применение комбинированных вакцин способствует увеличению доли своевременно привитых детей раннего возраста. Также как следствие увеличился охват вакцинацией против Hib-инфекции и своевременность вакцинации против пневмококковой инфекции. **Выводы.** Использование современных многокомпонентных комбинированных вакцин позволяет увеличить охват прививками населения и эффективно контролировать инфекционную заболеваемость, а также позволяет сократить количество инъекций и число посещений ЛПО.

**Ключевые слова:** вакцинация, охват вакцинацией, своевременность вакцинации, календарь прививок, многокомпонентные вакцины

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Суетина И. Г., Иллек Я. Ю., Хлебникова Н. В. и др. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 85–91. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91>.

### The Problem of Timeliness of Young Children Vaccination and Ways to Solve It

I. G. Suetina\*\*<sup>1</sup>, Y. Y. Illek<sup>1</sup>, N. V. Khlebnikova<sup>1</sup>, A. Ya. Mindlina<sup>2</sup>, N. P. Galina<sup>2</sup>, A. V. Stepenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov state medical University, Kirov, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Relevance Aims.** Despite of widespread achievements and maintenance of appropriate levels of coverage of preventive vaccinations (>95%) the problem of delayed immunizations and vaccination on time is still existed in the Russian Federation over the last years.

**Materials and methods.** A selective analysis of the vaccination on time against diphtheria, tetanus, pertussis and hepatitis B, of children aged under 2 years in Russia, Moscow, from 2014 to 2018 was conducted. To assess the timeliness of vaccination, two independent sample studies were conducted: the vaccination history of 6003 whooping cough patients in Moscow was analyzed and vaccination was evaluated in 641 children, who were born 2016–2018 in Kirov, depending on the implementation of combination vaccines. **Results.** The current 95% coverage of preventive age-recommended vaccination of decreed age against pertussis, diphtheria, tetanus, polio, hepatitis B is achieved only by 2–3 years of age. Conducted analysis showed, that the implementation of combination vaccines contributed to increase in the proportion of timely vaccinated children up to 1 year of age as well as propotion of children who started primary immunization series at recommended age of 3 months. Also as a result the vaccination coverage against Hib infection and proportion of timely vaccinated against pneumococcal infection was increased. **Conclusions.**

\* Для переписки: Суетина Ирина Геннадьевна, к. м. н., ассистент кафедры педиатрии Кировского государственного медицинского университета, 610002, г. Киров, ул.Казанская, 83-10. +7 922 668 09 87, [vitasphere@mail.ru](mailto:vitasphere@mail.ru). ©Суетина И. Г. и др.

\*\* For correspondence: Irina G. Suetina, Cand. Sci. (Med.), assistant professor of Kirov State Medical University, 83-10 Kazanskaya str., Kirov, Russia, 610002. +7 922 668 09 87, [vitasphere@mail.ru](mailto:vitasphere@mail.ru). ©Suetina IG et al.

*The implementation of modern multicomponent combination vaccines allows to increase vaccination coverage in population and to control effectively infectious diseases and also to reduce number of injections and visits to clinics.*

**Key words:** vaccination, vaccination coverage, vaccination schedule, adherence to the vaccination schedule, combination vaccines

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Suetina IG, Illek YY, Khlebnikova NV. et al. The Problem of Timeliness of Young Children Vaccination and Ways to Solve It. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 85–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91>.

## Введение

Вакцинация является самым эффективным профилактическим мероприятием. Однако эффективность вакцинации напрямую зависит от качества ее проведения. При этом важно не только достижение охвата прививками, но и соблюдение сроков вакцинации. От своевременности проведения прививок зависит напряженность иммунитета [1].

В Российской Федерации, охват населения профилактическими прививками в рамках Национального календаря профилактических прививок в декретированные сроки составляет более 95%, что соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и позволяет поддерживать заболеваемость вакциноуправляемыми инфекциями на низком уровне [2]. Вместе с тем, некоторые дети остаются не привитыми в связи с необоснованными медицинскими отводами от вакцинации или отказами родителей. Кроме того, в стране существует серьезная проблема нарушения сроков проведения профилактических прививок.

Для достижения надлежащего уровня коллективного иммунитета против коклюша, дифтерии, столбняка необходимо завершение полного первичного комплекса не менее чем у 75% детей грудного возраста. При этом следует отметить, что начало вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка в возрасте 3 месяцев и завершение курса первичной вакцинации в 6 месяцев крайне необходимо для обеспечения формирования оптимальной защиты против этих опасных заболеваний в раннем возрасте, когда заболевание протекает тяжело и может закончиться серьезными осложнениями или фатально.

Параллельно с прививками против коклюша, дифтерии, столбняка должна проводиться вакцинация против полиомиелита и гемофильной инфекции. Несвоевременность проведения прививок против этих инфекций приводит к нарушению сроков проведения прививок против других инфекций, в частности против пневмококковой инфекции, гепатита В и др.

Проблема соблюдения своевременности проведения вакцинации зависит от целого ряда причин, в том числе от количества вакцин, рекомендованных к введению в течении одного визита в поликлинику в определенном возрасте [3]. Так, при использовании трехкомпонентной вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка, ребенок первых

6 месяцев жизни в течение одного визита может получить три инъекции (АКДС, ИПВ, Хиб), что, при неуверенности медработников и родителей в возможности одновременного введения нескольких вакцин, а также при дефиците какой-то из отдельных вакцин, приводит к частичному откладыванию вакцинации.

Способствовать соблюдению сроков вакцинации, регламентированных Национальным календарем профилактических прививок, может применение комбинированных вакцин [4]. Например, при использовании пятикомпонентной вакцины, младенец получает только одну инъекцию для профилактики дифтерии-столбняка-коклюша-полиомиелита-Хиб за один визит к врачу.

**Цель исследования** – оценить своевременность проведения вакцинации в рамках Национального календаря прививок и влияние использования многокомпонентных комбинированных вакцин на соблюдение декретированных сроков вакцинации.

## Материалы и методы

Для анализа состояния охвата вакцинацией и своевременностью ее проведения в целом по Российской Федерации и в Москве использовались данные формы № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2014–2018 гг.

Москва выбрана объектом исследования так как имеет все предпосылки для высокого охвата прививками в декретированные сроки: хорошая обеспеченность вакцинами; развитая сеть педиатрических медицинских организаций, обеспечивающих доступность к вакцинации.

С целью оценки своевременности проведения прививок против дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В проведено выборочное исследование, для которого использовались данные формы №063/у «Карта профилактических прививок» за 2014–2017 гг. детей, состоящих на учете в трех детских городских поликлиниках ЗАО Москвы.

Для анализа прививочного анамнеза и причины нарушения сроков вакцинации 6003 заболевших коклюшем в Москве детей использовались данные АИС «ОРУИБ».

Выборочное исследование для оценки роли комбинированных вакцин в своевременности вакцинации детей первых двух лет жизни проводилось на базе 7 детских поликлиник, находящихся



в разных частях г. Кирова. Для анализа были случайным образом отобраны 641 медицинская карта детей, рожденных в 2016–2018 гг.

Оценка статистической значимости изменения своевременности проведения прививок в зависимости от применения комбинированных вакцин проводилась с помощью z-теста при 95% уровень значимости.

**Результаты и обсуждение**

Анализ данных отчетов по охвату вакцинацией и своевременности ее проведения в Российской Федерации показал, что 95% уровень охвата детей законченной вакцинацией против коклюша, дифтерии и столбняка был достигнут в 2012 г. В последующие пять лет необходимый уровень охвата прививками стабильно поддерживался.

Однако более глубокий анализ официальных статистических учетных форм показал, что к первому году своевременно вакцинировано в 2014–2017 гг. менее 50% детей, что определяет высокие показатели заболеваемости коклюшем именно в этой возрастной группе. Необходимый уровень охвата вакцинацией достигается только к двум годам. Такая же ситуация обстоит и с охватом ревакцинацией: к двум годам необходимую ревакцинирующую дозу в 2014–2017 гг. получили только около 50% детей, а необходимый уровень

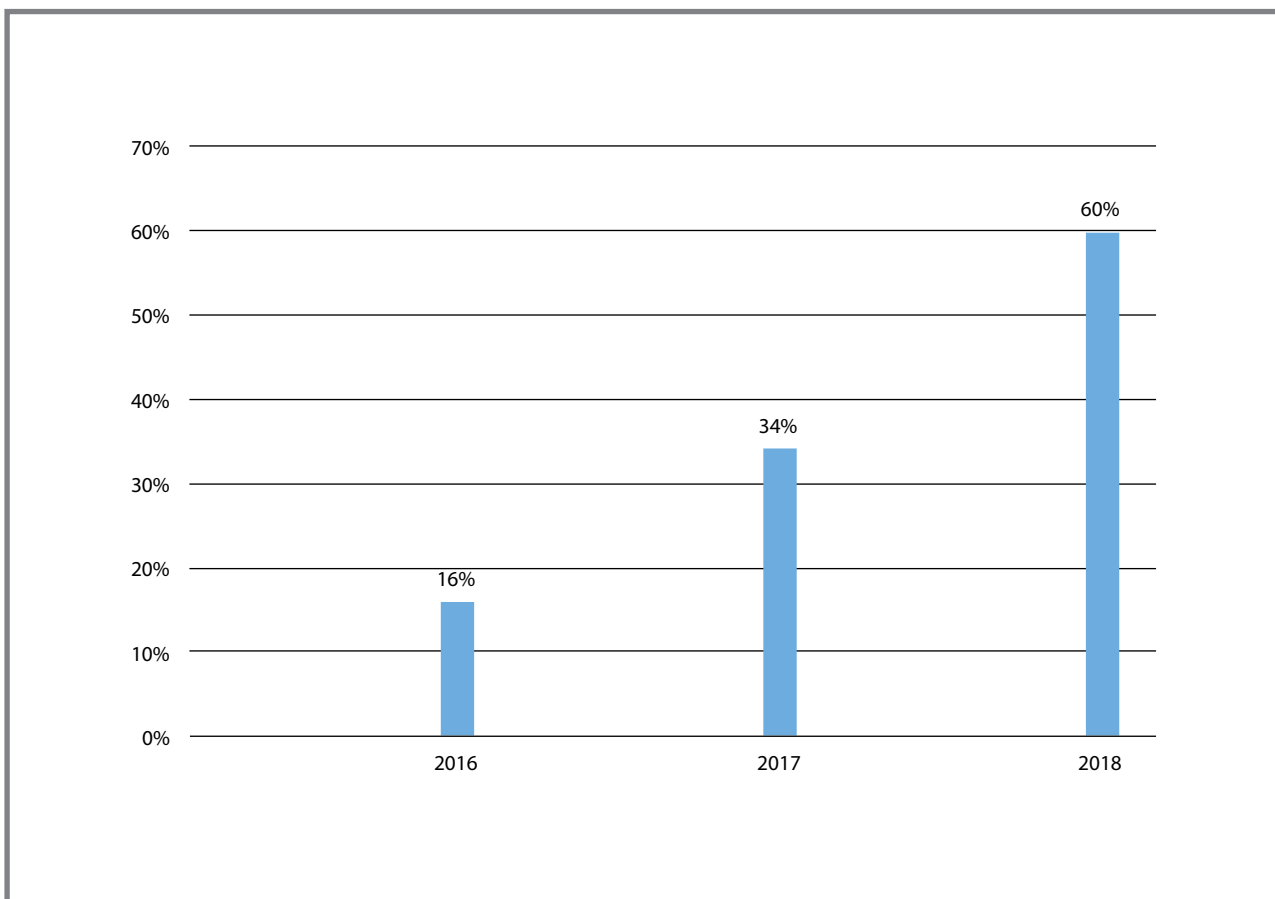
охвата ревакцинацией достигается лишь к трём годам, что способствует повышению заболеваемости, в частности, коклюшем [5].

При этом следует отметить, что несоблюдение сроков своевременности проведения вакцинации является общей проблемой для РФ. Так в РФ против дифтерии, столбняка и коклюша в 2017 г. несмотря на то, что вакцинация должна начинаться в три месяца, а заканчиваться в 6 месяцев, в декретированные сроки привито всего лишь 46,9% в РФ и 48,7% в Москве.

Анализ карт профилактических прививок всех детей 1–2 года жизни, стоящих на учете в трех детских поликлиниках Москвы, выявил еще меньшую долю детей, привитых своевременно против коклюша, дифтерии, столбняка, при этом наблюдается тенденция к постоянному снижению числа детей, которым первичный курс был начат в 3 месяца. Не более 40% детей по всем трем поликлиникам начинали прививать в 3 месяца, а охват первой прививкой достигался только после возраста 6 месяцев. Полный курс прививок получали лишь к возрасту 2–3 лет.

Ситуация со своевременностью проведения ревакцинации еще сложнее. В 2017 г. в возрасте 18 месяцев ревакцинировано не более 50% детей в целом по РФ, 54% – в Москве и ЗАО. Москвы. Следует отметить, что 98% охват первой ревакцинацией достигался только к 4-м годам,

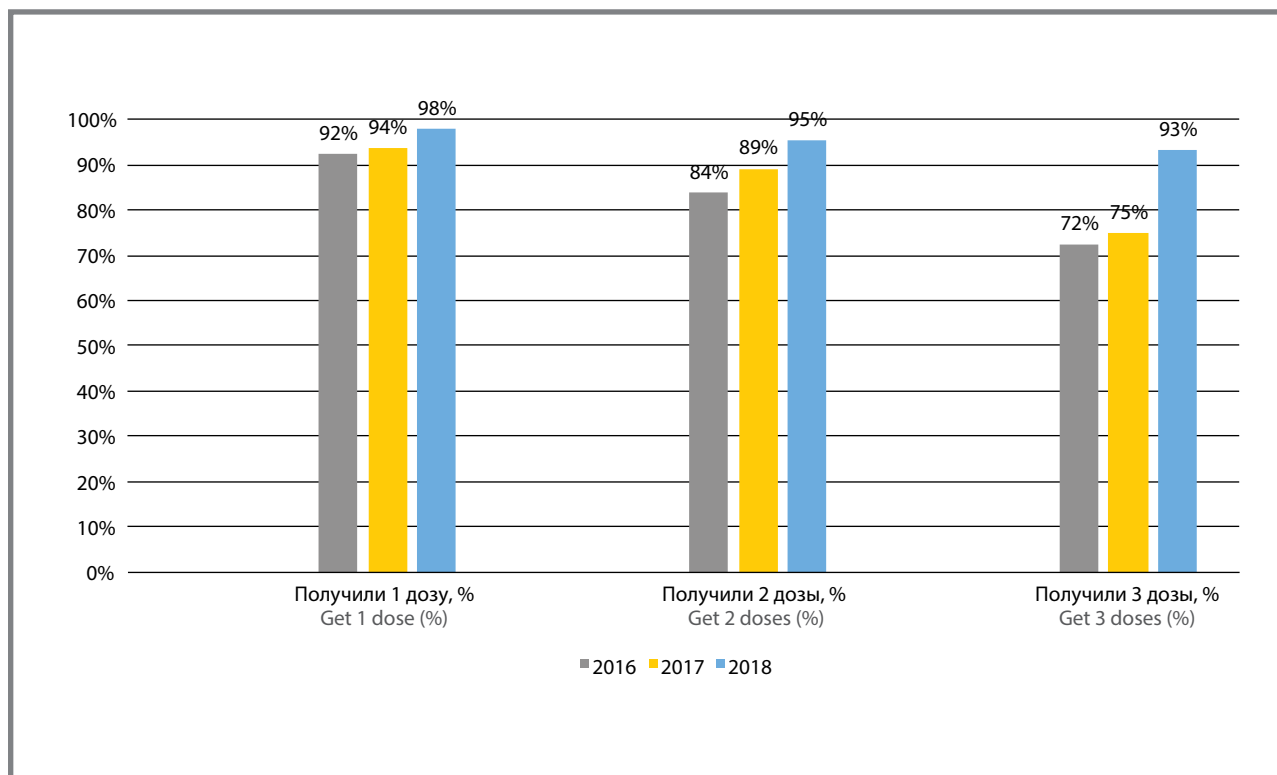
**Рисунок 1. Доля детей, которым хотя бы одна прививка была сделана комбинированной вакциной (по результатам выборочного исследования по 7 детским поликлиникам г. Кирова)**  
 Figure 1. The proportion of children who have been vaccinated with at least one dose of combination vaccine



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

**Рисунок 2. Доля детей, привитых против коклюша, дифтерии, столбняка до 13 месяцев (по результатам выборочного исследования по 7 детским поликлиникам г. Кирова)**

**Figure 2. The proportion of children vaccinated against pertussis, diphtheria, tetanus up to 13 months (based on a sample study of 7 children's clinics in Kirov)**



**Таблица 1. Первая вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка детей к возрасту четырех месяцев включительно (по результатам выборочного исследования, проведенного в г. Кирове)**  
**Table 1. The first vaccination against pertussis, diphtheria, tetanus of children by the age of four months inclusive (according to the results of a sample study conducted in Kirov)**

Численность детей Number of children	Год рождения Year of birth		
	2016	2017	2018
Число детей, подлежащих вакцинации (по отобранным в выборочном исследовании картам) The number of children to be vaccinated (according to the cards selected in the sample study)	221	203	206
Получили 1 дозу вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка (число детей) Got 1 dose of vaccine against pertussis, diphtheria, tetanus (number of children)	133	126	145
Получили 1 дозу вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка (%) Got 1 dose of vaccine against pertussis, diphtheria, tetanus (%)	60	62	70
Z эксперим. (vs 2016 г.)	-	0,40	2,21 (p < 0,05)

что свидетельствует о проведении ревакцинации со значительным опозданием.

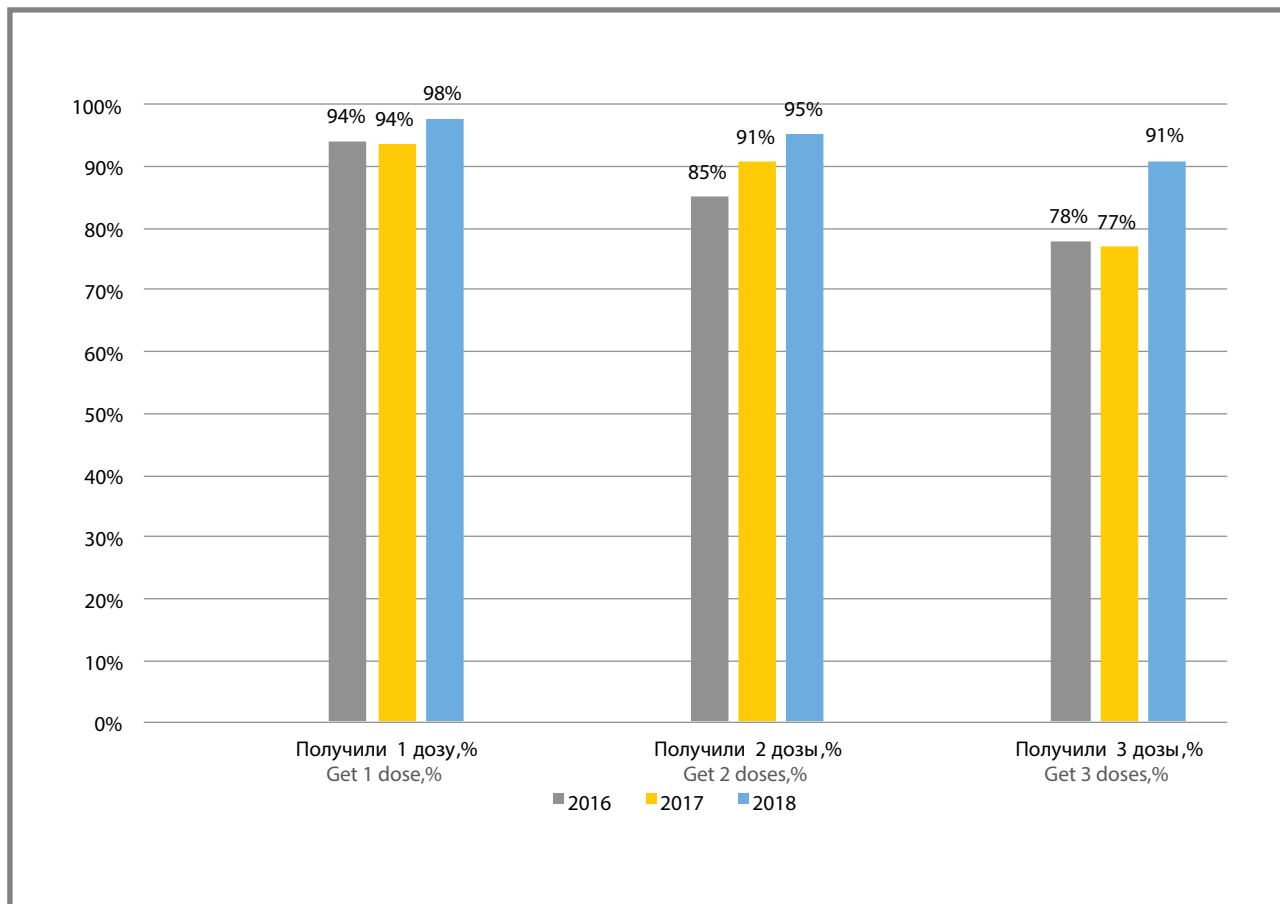
Похожая ситуация обстоит с вакцинацией против гепатита В, охват которой составлял примерно 50% к возрасту 11 месяцев, 92% и выше достигался не в возрасте 6 месяцев, когда она должна закончиться, а значительно позже.

Необходимость начала первичного комплекса прививок против коклюша, дифтерии и столбняка в 3 месяца, а ВОЗ рекомендует еще раньше в 6 недель [6], подтверждается результатами проведенного в Москве анализа прививочного анамнеза детей 1 года жизни, заболевших коклюшем в 2012–2017

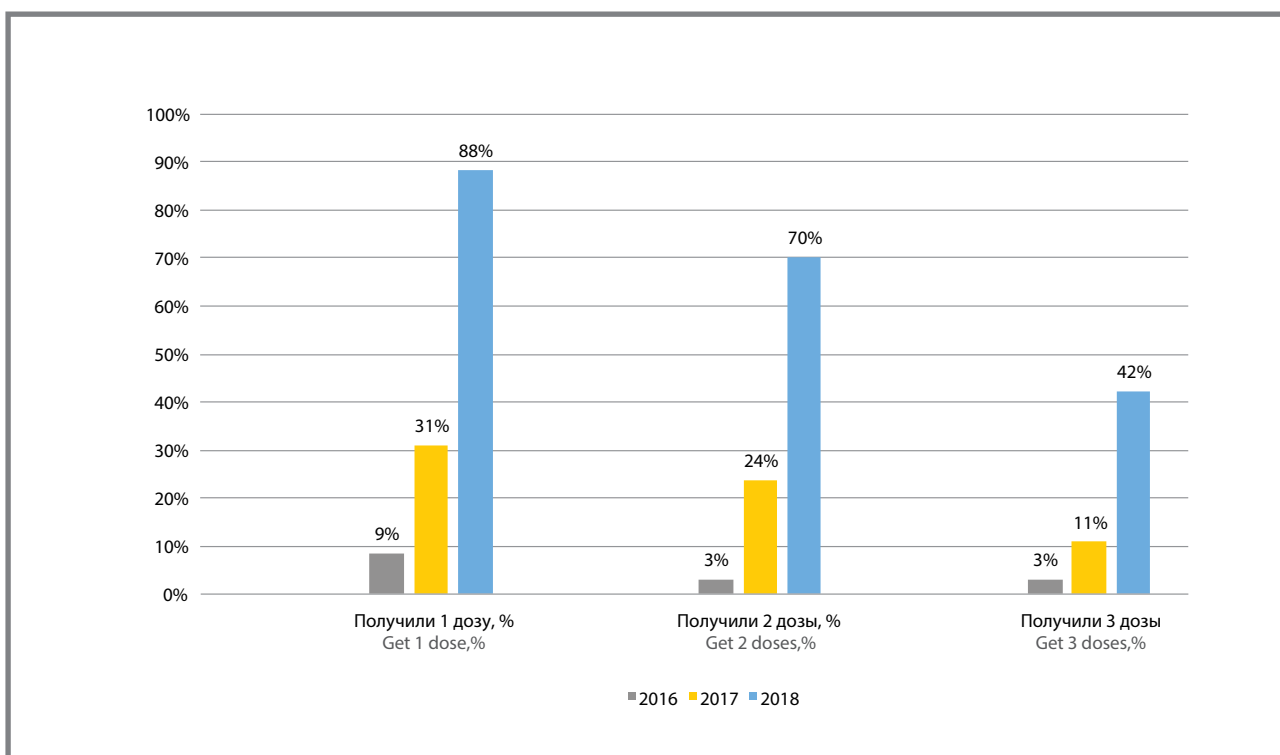
гг. Среди заболевших коклюшем детей до 1 года менее 5% имели хотя бы одну прививку. При этом отсутствие вакцинации по медицинским показаниям в данной группе было только у 10% детей, остальные не были привиты из-за отказа родителей (30% детей), возраст ребенка менее 3 месяцев (40%) либо по неизвестной причине (20%).

Таким образом, существует острая необходимость поиска различных путей решения проблемы своевременности проведения профилактических прививок. Как уже указывалось выше, одним из вариантов решения проблемы может стать применение комбинированных вакцин.

**Рисунок 3. Доля детей, привитых против полиомиелита до 13 месяцев (по результатам выборочного исследования, проведенного в г. Кирове)**  
**Figure 3. The proportion of children vaccinated against polio up to 13 months (according to the results of a sample study conducted in Kirov)**



**Рисунок 4. Доля детей, привитых против гемофильной инфекции в возрасте до 13 месяцев (по результатам выборочного исследования, проведенного в г. Кирове)**  
**Figure 4. The proportion of children vaccinated against hemophilic infection under the age of 13 months (according to the results of a sample study conducted in Kirov)**



**Таблица 2. Доля детей, привитых против пневмококковой инфекции в возрасте 4 месяцев, 13 месяцев (по результатам выборочного исследования, проведенного в г. Кирова)**

**Table 2. The proportion of children vaccinated against pneumococcal infection at the age of 4 months, 13 months (according to the results of a sample study conducted in the city of Kirov)**

Число детей Number of children	Дети в возрасте 4 месяцев			Дети в возрасте 13 месяцев		
	Год рождения					
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Число детей, подлежащих первой прививке (по отобранным в выборочном исследовании картам) The number of children for 1 dose vaccine (according to the cards selected in the sample study)	221	203	212	221	203	150
Число детей, которые получили 1 дозу вакцины против пневмококковой инфекции Number of children who received 1 dose of pneumococcal vaccine	59	55	101	116	112	137
Получили 1 дозу вакцины против пневмококковой инфекции дозу (%) Received 1 dose of pneumococcal vaccine dose (%)	27	27	48 ( $p < 0,05$ )	52	55	91 ( $p < 0,05$ )
Z эксперим. (vs 2016 год)		0,09	4,51 ( $p < 0,05$ )		0,55	7,88 ( $p < 0,05$ )
Число детей, подлежащих первой прививке (по отобранным в выборочном исследовании картам) The number of children for 1 dose vaccine (according to the cards selected in the sample study)	221	203	162	221	203	101
Число детей, которые получили 2 дозы вакцины против пневмококковой инфекции Received 1 dose of pneumococcal vaccine dose	7	5	12	85	79	80
Получили 2 дозы вакцины против пневмококковой инфекции дозу (%) Received 2 dose of pneumococcal vaccine dose (%)	3	2	7	38	39	79 ( $p < 0,05$ )
Z эксперим. (vs 2016 год)		-0,44	1,89		0,10	6,79 ( $p < 0,05$ )

Результаты выборочного исследования, проведенного в г. Кирове, показали, что с ростом доли детей, привитых комбинированными вакцинами против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа *b* (2016–2018 гг. – на 44%, 2018 г. – на 60%,  $p < 0,05$ , Z эксперим. 9,47, рис. 1, выросла и доля детей, получивших до 13 месяцев полный первичный курс вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка на 21% ( $p < 0,05$ , Z эксперим. 4,28, рис. 2).

Следует отметить, что проведение прививок комбинированными вакцинами позволило достоверно увеличить долю детей, которым была сделана первая прививка против коклюша дифтерии, столбняка до 4 месяцев с 60% в 2016 г. до 70% в 2018 г. (табл. 1).

Проведение прививок комбинированными вакцинами позволило наряду с увеличением доли привитых до 13 месяцев против коклюша, дифтерии и столбняка также увеличить долю своевременно привитых против полиомиелита в 2016–2018 гг. на 13%,  $p < 0,05$ , Z эксперим. 2,84, рис. 3).

Наличие в составе комбинированных вакцин Хиб-компонента позволило увеличить охват вакцинацией и обеспечить защиту против гемофильной инфекции большему количеству детей. Доля

полностью привитых против гемофильной инфекции к возрасту 13 месяцев увеличилась в 2016–2018 гг. на 39% ( $p < 0,05$ , Z эксперим. 8,41, рис. 4).

Своевременное начало вакцинации, снижение числа инъекций за счет применения комбинированных вакцин в 2018 г. привело к увеличению охвата детей прививками против пневмококковой инфекции. Так, почти в два раза увеличилось число детей, которые получили первую дозу вакцины против пневмококковой инфекции к возрасту 4 месяцев, и почти в два раза тех, кто получил две дозы пневмококковой вакцины к возрасту 13 месяцев (табл. 2).

### Закключение

Таким образом, в настоящее время в РФ существует серьезная проблема соблюдения своевременности проведения прививок в рамках Национального календаря профилактических прививок детям первого года жизни. Реально 95% охват профилактическими прививками против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, вирусного гепатита В достигается только к возрасту 2–3 лет. В связи с этим в РФ регистрируется высокий уровень заболеваемости детей до 1 года коклюшем. При этом в основном болеют непривитые дети, что еще раз подчеркивает необходимость

соблюдения декретированных календарем профилактических прививок сроков.

Опыт зарубежных стран свидетельствует о том, что одним из путей решения проблем охвата вакцинацией и своевременности ее проведения является использование комбинированных вакцин [7–11]. Результаты нашего выборочного исследования, проведенного в г. Кирове, продемонстрировали, что применение комбинированных вакцин способствовало как увеличению доли детей, привитых против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита до 1 года, так и к увеличению доли детей, которым первичный комплекс против этих

инфекций начал проводиться в возрасте 3 месяцев. В этот же период увеличился охват вакцинацией против Хиб-инфекции.

На фоне соблюдения сроков проведения прививок против коклюша, дифтерии, столбняка улучшилась своевременность проведения первичного курса вакцинации против пневмококковой инфекции.

Полученные данные подтверждают влияние многокомпонентных вакцин на сроки и своевременность проведения прививок наиболее эпидемиологически значимой возрастной группе детей первого года жизни в рамках Национального календаря профилактических прививок.

## Литература

1. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. // Медицинский научно-методический портал «Лечащий врач». Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/> Ссылка активна на 29 июля 2018.
2. Вакцины против коклюша: позиция ВОЗ, август 2015. Ежедневный эпидемиологический бюллетень. 2015. № 35. С. 433–460.
3. Фельдблюм И.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики (научный обзор). // Профилактическая и клиническая медицина. 2017. № 2 (63). С. 20–27.
4. Ишмухаметов А.А., Дьяков И.Н. Национальный календарь профилактических прививок. Современные реалии и перспективы развития, Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике, январь–февраль 2014, С. 6–15.
5. Степенко А.В., Миндлина А.Я. Управление рисками развития эпидемического процесса коклюша: упущенные возможности и новые перспективы, Медицинский альманах № 4 (49), 2017, С. 83–86.
6. Global Health Observatory Data Repository. Доступно на: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortREG100?lang=en>; accessed July 2015.
7. Happe LE, Lunacsek OE, Marshall GS, et al. Combination vaccine use and vaccination quality in a managed care population. *Am J Manag Care.* 2007;13(9):506–512.
8. Marshall GS, Happe LE, Lunacsek OE, et al. Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(6):496–500. doi: 10.1097/INF.0b013e31805d7f17.
9. White C, Halperin SA, Scheifele DW. Pediatric combined formulation DTaP–IPV/Hib vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(7):831–840. doi: 10.1586/erv.09.59.
10. Maman K, Zöllner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2132–2141. doi: 1080/21645515.2015.1044180.
11. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, et al. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine.* 2018;36(36):5485–5494. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.063.

## References

1. Briko N. I. Assessment of the quality and effectiveness of immunoprophylaxis. // *Medical scientific and methodological portal «Attending physician»*. Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/> active on July 29, 2018. (In Russ.).
2. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015. *Weekly Epidemiological Recommendations.* 2015. Vol. 90, N 35. P. 433–460. (In Russ.).
3. Feldblum I. V. Modern problems of vaccination (scientific review). // *Preventive and clinical medicine.* 2017. No. 2 (63). P. 20–27. (In Russ.).
4. Ishmukhametov A. A., Dyakov I. N. National calendar of preventive vaccinations. Modern realities and prospects of development, Remedium. *Journal of the Russian market of medicines and medical equipment, January–February 2014.* P. 6–15. (In Russ.).
5. Stepenko A.V., Mindlina A.Ya. Risk management of the development of epidemiological whooping cough process: lost possibilities and new prospects, *Medical almanac* № 4 (49), 2017, P. 83–86 (In Russ.).
6. Global Health Observatory Data Repository. Available at <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortREG100?lang=en>; accessed July 2015.
7. Happe LE, Lunacsek OE, Marshall GS et al. Combination vaccine use and vaccination quality in a managed care population. *Am J Manag Care.* 2007;13(9):506–512.
8. Marshall GS, Happe LE, Lunacsek OE, et al. Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(6):496–500. doi: 10.1097/INF.0b013e31805d7f17.
9. White C, Halperin SA, Scheifele DW. Pediatric combined formulation DTaP–IPV/Hib vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(7):831–840. doi: 10.1586/erv.09.59.
10. Maman K, Zöllner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2132–2141. doi: 1080/21645515.2015.1044180.
11. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, et al. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine.* 2018;36(36):5485–5494. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.063.

## Об авторах

- **Ирина Геннадьевна Суетина** – к. м. н., ассистент кафедры педиатрии Кировского государственного медицинского университета, 610002, г. Киров, ул. Казанская, 83-10. +7 922 668 09 87, [vitasphere@mail.ru](mailto:vitasphere@mail.ru).
- **Иллек Ян Юрьевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Кировского государственного медицинского университета, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. +7 912 335 93 18, [yanillek@gmail.ru](mailto:yanillek@gmail.ru).
- **Наталья Владимировна Хлебникова** – к. м. н., доцент кафедры педиатрии Кировского государственного медицинского университета, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. [natali.khlebnikova.75@mail.ru](mailto:natali.khlebnikova.75@mail.ru).
- **Алла Яковлевна Миндлина** – профессор кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовский Университет. 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 2. +7 (916)935-38-51, [mindlina@msmu.ru](mailto:mindlina@msmu.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.
- **Наталья Павловна Галина** – лаборант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета. +7 9629392553, [greenday\\_billie@mail.ru](mailto:greenday_billie@mail.ru).
- **Алена Вячеславовна Степенко** – старший лаборант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 2. +7(916)-645-39-92, [astepenko@rambler.ru](mailto:astepenko@rambler.ru).

Поступила: 3.09.2019. Принята к печати: 3.10.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Irina G. Suetina** – Cand. Sci. (Med.), assistant professor of Kirov State Medical University, 83-10 Kazanskaya str., Kirov, Russia, 610002. +7 922 668 09 87, [vitasphere@mail.ru](mailto:vitasphere@mail.ru).
- **Yan Yu. Illek** – Dr. Sci. (Med.), professor of Kirov State Medical University, 112 K. Marx st., Kirov, Russia, 610998. +7 912 335 93 18, [yanillek@gmail.ru](mailto:yanillek@gmail.ru).
- **Natalia V. Khlebnikova** – Cand. Sci. (Med.), assistant professor of Kirov State Medical University, 112 K. Marx st., Kirov, Russia. +7 953 686 05 24, [natali.khlebnikova.75@mail.ru](mailto:natali.khlebnikova.75@mail.ru).
- **Alla Yakovlevna Mindlina** – professor of Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine of Sechenov University. 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435. +7 (916)935-38-51. [mindlina@msmu.ru](mailto:mindlina@msmu.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7570-4035>.
- **Natalia P. Galina** – laboratory assistant of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine of Sechenov University, 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435. +7 9629392553, [greenday\\_billie@mail.ru](mailto:greenday_billie@mail.ru).
- **Elena V. Stepenko** – senior laboratory assistant of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine of Sechenov University, 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435. +7 (916)-645-39-92, [astepenko@rambler.ru](mailto:astepenko@rambler.ru).

Received: 3.09.2019. Accepted: 3.10.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## РЕЗОЛЮЦИЯ Конференции экспертов по вакцинопрофилактике «Региональные календари иммунизации населения – инструмент управления инфекционной заболеваемостью на территории»

(г. Киров, 22 мая 2019 г.)

Conference of experts on vaccine prevention «Regional calendars of immunization of the population – a tool for managing infectious diseases in the territory»  
(Kirov, May 22, 2019)

На базе Областного клинического онкологического диспансера состоялась научно-практическая Конференция экспертов по вакцинопрофилактике «Региональные календари иммунизации населения – инструмент управления инфекционной заболеваемостью на территории». Конференция была организована Министерством здравоохранения Кировской области и Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Открыл конференцию Министр здравоохранения Кировской области А. В. Черняев, который определил вопрос совершенствования системы вакцинопрофилактики ключевой темой совещания.

С докладами выступили эксперты РФ в области иммунопрофилактики и специалисты Кировской области:

Н. И. Брико – заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист эпидемиолог, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва);

Л. С. Намазова-Баранова – Председатель Исполкома Союза педиатров России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник ЦКБ РАН, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва);

С. М. Харит – руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, главный специалист по вакцинопрофилактике детей Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);

О. А. Рычкова – заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ

Минздрава России, председатель Экспертного совета по вакцинопрофилактике Тюменской области, д. м. н., профессор (Тюмень);

И. Г. Суетина – ассистент кафедры педиатрии Кировского государственного медицинского университета, к. м. н.

В работе конференции приняли участие более 150 специалистов Кировской области: организаторы здравоохранения в сфере вакцинопрофилактики и эпидемиологи, педиатры, терапевты, инфекционисты, врачи других специальностей.

Участниками совещания были рассмотрены такие вопросы как: роль вакцинации населения в реализации государственной стратегии снижения уровня смертности и увеличения продолжительности активной жизни; реализация программ 10-летие детства и увеличение продолжительности жизни 80+; необходимость создания региональных календарей, как инструмента вакцинопрофилактики. Вместе с тем экспертами было отмечено, что в России, как и во всем мире, отмечается снижение приверженности к вакцинации, что способствует возвращению тех инфекции, которые казались уже полностью побежденными. ВОЗ в 2019 г. назвала среди 10 угроз здоровью человечества антипрививочное движение наряду с ростом антибактериальной устойчивости возбудителей.

В докладе «Совершенствование Национального календаря профилактических прививок в РФ. Региональные программы вакцинопрофилактики, как инструмент расширения иммунизации населения» Н. И. Брико отметил, что российский Национальный календарь профилактических прививок и система вакцинопрофилактики позволяют обеспечить высокий уровень охвата профилактическими прививками за счет средств государства. Однако существует объективная необходимость дальнейшего его совершенствования за счет постепенного расширения количества

профилактируемых инфекций до 15–17 (включая вакцинацию против менингококковой, ротавирусной, папилломавирусной инфекций, ветряной оспы, ревакцинации против коклюша более старших детей, вакцинацию взрослых против пневмококковой инфекции), как в странах Европы. Была подчеркнута роль вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекции в снижении заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний, важность перехода на ИПВ-содержащие многокомпонентные комбинированные педиатрические вакцины для всех детей. Так, например, применение 5-компонентной комбинированной вакцины (АаКДС-ИПВ/Hib) в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ позволяет увеличить своевременность защиты против полиомиелита (профилактика ВАПП), коклюша и Hib-инфекции.

Несмотря на успехи иммунизации, в последние годы отмечается рост ряда инфекций во всем мире и в нашей стране. Так в 2018 г. резко увеличился уровень заболеваемости корью, более чем в 2 раза выросла заболеваемость коклюшем, в том числе у детей до 14 лет в сравнении с 2017 г. При этом в возрастной структуре заболевших коклюшем самая большая доля случаев заболеваний приходится на возраст 7–14 лет (34,1%) и 3–6 лет (24,1%). Основными источниками заражения коклюшем для детей 1-го года жизни являются братья и сестры (35,5%), родители (30,6%), бабушки и дедушки (14%). Отмечаются признаки эпидемиологического неблагополучия менингококковой инфекции: носительство *N. meningitidis* в группе молодых взрослых достигает 30%; наблюдается изменение серогрупповой характеристики (рост роли серогрупп W и Y), увеличение доли детей старшего возраста и подростков среди заболевших, появление очагов с двумя и более случаями заболеваний ГФМИ. При этом заболеваемость детей раннего возраста остаётся высокой, постоянно значительно превышая заболеваемость взрослых; сохраняется высокая летальность, достигающая 30% у детей до года и инвалидизация после перенесённой ГФМИ. Было подчеркнуто, что в условиях изменяющейся эпидемической ситуации необходимо развитие региональных календарей и программ иммунизации, которые можно считать современным мобильным механизмом увеличения охвата населения вакцинопрофилактикой.

С видеообращением к участникам конференции в г. Кирове обратилась Л. С. Намазова-Баранова, которая в своём выступлении подчеркнула, что сегодня есть все возможности защиты здоровья людей на протяжении всей жизни: для детей, взрослых, пожилых, путешественников, лиц с хронической патологией, благодаря бурному прогрессу в создании современных вакцин. К несомненным успехам вакцинопрофилактики в РФ Эксперт отнесла внедрение многокомпонентных педиатрических вакцин в практическое здравоохранение.

в своей презентации Л.С. Намазова-Баранова акцентировала внимание на том, что политика в области вакцинопрофилактики должна формировать у людей отношение к вакцинации как к неотъемлемой части здорового образа жизни и стать естественной потребностью человека, позволяющей повысить продолжительность жизни. Для успешной реализации этого принципа должны быть сделаны следующие шаги:

- лидерство «сверху», когда руководство региона осуществляет поддержку и внедрение программ в области вакцинопрофилактики;
- изменение отношения общества к вакцинации, например, с помощью образования в этой области, начиная с детского возраста;
- активное привлечение работников здравоохранения к восстановлению доверия к вакцинации за счет интеграции вакцинопрофилактики в немедицинские учреждения (в ДДУ, школах и на рабочих местах), что приведет к возможности увеличить охват вакцинацией;
- усиление эпиднадзора и создание качественной модели оценки программ иммунизации, что позволит накопить аргументацию для привлечения лиц, принимающих политические и финансовые решения в области иммунопрофилактики.

О достижениях, перспективах и проблемах вакцинопрофилактики говорила в своём выступлении С. М. Харит. Несомненный успех вакцинопрофилактики демонстрируют показатели снижения заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями по сравнению с допрививочным периодом: дифтерии в 5000 раз, кори в 580 раз, краснухи в 12 000 раз, коклюша в 50 раз, столбняка в 90 раз, ОВГВ в 45 раз. Тем не менее, экономическая значимость инфекционных болезней в 2018 г. остаётся высокой: общий ущерб от инфекционных заболеваний превысил 637 млрд руб. Экономический ущерб от коклюша даже в условиях недооценки заболевания составил 603 938 тыс. руб. (13-е ранговое место), от менингококковой инфекции 338 496 тыс. руб. (20-е ранговое место), от кори 156 304 тыс. руб. (26-е ранговое место). В последние годы на фоне активизации миграционных процессов отмечается рост числа непривитых лиц (детей и взрослых) за счет медицинских необоснованных отводов от прививок и отказов от иммунизации. Основная причина недоверия к вакцинам – страх того, что риск вакцинации выше пользы. Распространение негативной информации о вакцинации в социальных сетях и СМИ способствует поддержанию такого мнения. Для изменения отношения необходима социальная реклама прививок. в докладе С. М. Харит отметила, что одним из методов решения вопроса несвоевременности вакцинации является применение комбинированных многокомпонентных педиатрических вакцин, что уменьшает инъекционную нагрузку, количество посещений ребенком

ЛПО. Эксперт привела пример регионального положительного опыта: в Санкт-Петербурге за 7 лет увеличилось число детей, привитых комбинированными вакцинами, содержащими Hib-компонент до 45–50%. За эти годы число Hib-менингитов уменьшилось в 5 раз, гнойных менингитов неуточнённой этиологии в 8 раз. в рамках Национального календаря профилактических прививок в РФ с 2017 г. применяется 5-компонентная вакцина Пентаксим (АаКДС-ИПВ/Hib), широко используемая в России с 2008 г. в региональных программах и доказавшая высокую эффективность и безопасность, как у здоровых, так и у детей с различными отклонениями в состоянии здоровья. в 2019 г. группа детей, привитых вакциной Пентаксим в рамках Национального календаря профилактических прививок, расширена за счет включения детей с неврологической патологией.

Подходы к разработке региональных календарей вакцинопрофилактики, опыт внедрения и реализации на примере Уральского региона показала в своём докладе О. А. Рычкова. Региональные календари вакцинопрофилактики приняты в Свердловской, Челябинской, Тюменской областях, в Пермском крае. Внедрение Регионального календаря:

- предоставляет доступ населения ко всем вакцинам, зарегистрированным в установленном порядке в РФ;
- позволяет поэтапно внедрять иммунизацию против инфекций, включенных в Национальный календарь по эпидемическим показаниям (менингококковой инфекции с использованием конъюгированных ACWY-вакцин, ротавирусной инфекции, ветряной оспы, ВПЧ-инфекции, расширение групп иммунизации против пневмококковой инфекции, поэтапное внедрение возрастных ревакцинаций против коклюша в 6–7 лет, 14 лет, взрослым каждые 10 лет);
- обеспечивает условия для иммунизации лиц из «групп риска», приоритетных для территории за счет средств региональных бюджетов;
- предусматривает организационно-методическое сопровождение вакцинопрофилактики и определяет механизмы и источники финансирования (региональный бюджет, средства предприятий и учреждений, средства благотворительных фондов, средства страховых компаний, личные средства граждан).

Результаты исследования в Кировской области, представленные в докладе И. Г. Суетиной, продемонстрировали, что в условиях совершенствования Национального календаря профилактических прививок с применением 5-компонентной комбинированной вакцины Пентаксим (АаКДС-ИПВ/Hib) значительно улучшились охват вакцинацией, соблюдения сроков проведения прививок. Анализ результатов выборочного исследования, проведенного в г. Кирове, показал, что увеличилась доля детей, которым хотя бы одна прививка против

дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа b была сделана комбинированными вакцинами с 2016 г. по 2018 г. на 44% (2016г. – 16%; 2017 – 34% и 2018 – 60%). Наличие в составе комбинированных вакцин Hib-компонента позволило увеличить охват вакцинацией и обеспечить защиту против гемофильной инфекции большему количеству детей, охват вакцинацией против Hib-инфекции увеличился с 3% до 42%. в 2018 г. на 10% детей больше, чем в 2016 г. получили первую дозу вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка в регламентированные Календарем сроки. Охват иммунизацией против полиомиелита составил 94%–96%, в 2018 у 91% детей первичный курс был завершен в декретированные сроки. Своевременность завершения первичного курса вакцинации против дифтерии, коклюша и столбняка увеличилась с 72% до 93%; против пневмококковой инфекции с 39% до 79%. Уровень отказов и медицинских отводов от вакцинации в целом не превышал 5–7%.

Всеми участниками совещания была отмечена важность дальнейшего расширения и модернизации Национального календаря профилактических прививок, увеличения объемов финансирования вакцинопрофилактики на федеральном и региональном уровнях, проведения образовательных программ среди работников здравоохранения и населения по повышению приверженности вакцинации.

По результатам научно-практической конференции «Региональные календари иммунизации населения – инструмент управления инфекционной заболеваемостью на территории» было принято решение направить резолюцию экспертов по вакцинопрофилактике в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и региональные органы здравоохранения.

#### Предложить министерству здравоохранения Кировской области:

Разработать проект регионального календаря профилактических прививок и/или региональной программы вакцинопрофилактики для Кировской области с принятием соответствующего нормативно-правового документа и рассмотреть возможность включения:

- вакцинации против менингококковой инфекции (на основании новых санитарных правил, 2018г.);
- проведение всем детям первичного курса иммунизации против коклюша, дифтерии и столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции в 3, 4,5 и 6 месяцев с ревакцинацией в 18 месяцев с применением комбинированных вакцин.
- ревакцинацию против коклюша детям в возрасте 6–7 и 14 лет комбинированными вакцинами, содержащими ацеллюлярный коклюшный компонент.



### Направить в МЗ РФ резолюцию и предложения по плану поэтапной модернизации Национального календаря профилактических прививок:

- Завершить к 2021 г. переход на инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ) для вакцинации и ревакцинации детей первых лет жизни, как предусмотрено глобальным планом ВОЗ;
- Внедрить иммунизацию против Hib-инфекции для всех детей первого–второго года жизни (схема 3+1) первых лет жизни. в настоящее время, только три страны мира (Китай, Таиланд и Россия) не имеют этого в национальных программах. по данным ежегодных информационно-аналитических обзоров «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в РФ», наибольшее число случаев гемофильных менингитов у детей до 5 лет приходилось на детей первого года жизни. Показатель заболеваемости у этих детей был самым высоким и превышал общий в 14 раз. Показатель летальности при гемофильных менингитах в 2014–2017 гг. у детей до 5 лет составлял от 6 до 16%.
- Расширить применение 5-компонентной вакцины (АаКДС-ИПВ/Hib) для всех детей в рамках Национального календаря профилактических прививок. в стране накоплен 10-летний положительный опыт ее применения, производство с 2016 г.

- локализовано в Кировской области, с 2017 г. вакцина используется в рамках Национального календаря профилактических прививок. в Кировской области показано значительное улучшение своевременности и охвата вакцинаций детей до двух лет против всех инфекций Национального календаря профилактических прививок при применении 5-компонентной вакцины.
- Ввести в Национальный календарь профилактических прививок вакцинацию против ветряной оспы и ротавирусной инфекции
- Внести изменения в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям по вакцинопрофилактике против менингококковой инфекции в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции»; ввести пункт по вакцинации против инфекции, вызванной ВПЧ; ввести пункт по применению возрастных ревакцинаций против коклюша, рост заболеваемости которого в РФ наблюдается с 2008 г.
- Разработать и внедрить программу приверженности к вакцинопрофилактике врачей первичного звена здравоохранения и программу противодействия антипрививочному лобби.

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

### Всемирный день безопасности пациентов, 17 сентября 2019 г.

В мае 2019 г. 72-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения в резолюции «Глобальные действия по обеспечению безопасности пациентов» одобрила провозглашение Всемирного дня безопасности пациентов. Первый в истории Всемирный день безопасности пациентов отмечался 17 сентября 2019 г. Этот день призван способствовать повышению осведомленности общественности во всем мире о вопросах безопасности пациентов, а также стимулировать солидарность и коллективные действия.

Тема первого Всемирного дня безопасности пациентов: «Безопасность пациентов – одна из приоритетных задач в области здравоохранения во всем мире» и лозунг: «Высказывайтесь в поддержку безопасности пациентов!»

Нанесение травм и причинение иного вреда пациентам в результате неблагоприятных событий с большой вероятностью является одной из 10 ведущих причин смертности и инвалидности в мире, что сопоставимо с последствиями туберкулеза и малярии. Фактические данные указывают на то, что в странах с низким и средним уровнем дохода ежегодно в медицинских стационарах происходит 134 млн неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи небезопасного характера, что приводит к 2,6 млн смертей. Большинство этих смертей можно предотвратить. В мировом масштабе личный, социальный и экономический ущерб от причинения вреда пациентам составляет многие триллионы долларов США.

Всемирная организация здравоохранения намерена привлечь внимание общественности всего мира к вопросам безопасности пациентов, для чего 17 сентября, по случаю первого в истории Всемирного дня безопасности пациентов, она начинает глобальную кампанию солидарности с пациентами.

«Медицинская помощь не должна причинять вреда никому. И, тем не менее, во всем мире каждую минуту от небезопасного оказания медицинской помощи умирает по меньшей мере один человек, – сказал Генеральный директор ВОЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус. – Мы должны сформировать культуру безопасности пациентов, в рамках которой пациенты рассматриваются как партнеры, поощряется сообщение об ошибках и извлечение из них уроков, акцент не ставится на наказании виновных, медицинские работники имеют возможности и должную подготовку для снижения числа ошибок».

При оказании первичной и амбулаторной медицинской помощи вред причиняется четырем из десяти пациентов. Наиболее серьезные последствия имеют ошибки при диагностике, а также при назначении и использовании лекарственных средств. Ущерб только от ошибочного назначения лекарств составляет в год почти 42 млрд долларов США.

Каждый год несоблюдение правил безопасности и гигиены при выполнении хирургических вмешательств приводит к осложнениям почти у 25% пациентов и к смерти одного миллиона пациентов во время операции или непосредственно после нее.

Причинение вреда при оказании медицинской помощи неприемлемо. ВОЗ призывает страны и партнеров во всем мире к неотложным действиям по сокращению причиняемого пациентам вреда. Безопасность пациентов и качественное предоставление медицинской помощи являются важнейшим условием эффективности услуг здравоохранения.

Финансовые вложения в обеспечение безопасности пациентов может привести к значительной экономии средств. Затраты на лечение последствий причинения вреда пациентам намного превосходят затраты, связанные с принятием превентивных мер. Так, только в Соединенных Штатах Америки целенаправленные меры по повышению безопасности пациентов в больницах, работающих по программе государственного медицинского обеспечения пожилого населения, позволили с 2010 г. по 2015 г. сэкономить порядка 28 млрд долларов США.

Залогом более безопасного оказания медицинской помощи является обеспечение активного участия пациентов в этом процессе. Надлежащим образом выстроенное взаимодействие с пациентами может позволить на 15% снизить бремя вреда, возникающего при оказании медицинской помощи, и ежегодно экономить миллиарды долларов.

В первый в истории ВОЗ намерена поместить в центр внимания вопрос обеспечения безопасности пациентов как один из приоритетов в сфере здравоохранения во всем мире и призвать пациентов, медицинских работников, политиков и организаторов здравоохранения высказываться в поддержку безопасности пациентов.

Источник: <https://www.who.int/ru/campaigns/world-patient-safety-day/2019>

## Обеспечение холодной цепи в медицинских организациях

Т. Н. Фроликова  
ООО «СВ-ИНЖИНИРИНГ М»

**В**семирная организация здравоохранения характеризует вакцинацию как испытанный инструмент для борьбы с представляющими угрозу для жизни человека инфекционными болезнями и их ликвидации [1]. По оценкам ВОЗ, иммунизация позволяет ежегодно предотвращать в мире от 2 до 3 млн случаев смерти. Вакцинация относится к одному из самых эффективных с социальной и экономической позиций видов инвестиций в здравоохранение с проверенными стратегиями.

Отношение к вакцинации в мире (2018 г.) выглядит следующим образом: 92% людей согласны, что важно прививать детей; 7% людей считают вакцины небезопасными и 5% – отрицают эффективность прививок [2]. В России 77% людей считают необходимым прививать детей, 24% – отрицают безопасность прививок и 12% – эффективность, 18% не имеют мнения в отношении вакцинации. Отрицают эффективность вакцин почти 40% антипрививочников [3].

Определенную роль в формировании негативного мнения в отношении эффективности вакцин играют неудачи в вакцинальном процессе, связанные с нарушением холодной цепи.

Практически все вакцины чрезвычайно чувствительны к изменениям температурного режима. Поэтому они должны храниться и транспортироваться согласно инструкции по их применению. Любое нарушение температурного режима может привести не только к утрате способности вакцины защищать, но и к возникновению побочных реакций. Например: у живых вакцин с ростом температуры выше допустимой нормы начинает снижаться эффективность вплоть до ее полной потери; замораживание сорбированных препаратов приводит к десорбции антигенов, что сопровождается снижением иммуногенности и увеличением числа побочных реакций.

Холодовая цепь для перевозки и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП), к которым относятся и вакцины, имеет 4 уровня:

- I – доставка ИЛП от организации-изготовителя до организаций оптовой торговли лекарственными средствами, включая этап таможенного оформления.
- II – хранение ИЛП организациями оптовой торговли лекарственными средствами и доставка ИЛП до других организаций оптовой торговли лекарственными средствами, городских и районных

(сельских) аптечных организаций, медицинских организаций, индивидуальных предпринимателей, имеющих лицензию на фармацевтическую или медицинскую деятельность;

- III – хранение ИЛП городскими и районными (сельскими) аптечными организациями, медицинскими организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую или медицинскую деятельность, и доставка ИЛП до медицинских организаций или их обособленных подразделений (например, участковых больниц, амбулаторий, поликлиник, родильных домов) или иных организаций (например, медицинских кабинетов образовательных и других организаций), использующих ИЛП, а также розничная реализация ИЛП;

- IV – хранение ИЛП в медицинских организациях или их обособленных подразделениях (например, участковых больницах, амбулаториях, поликлиниках, родильных домах), иных организациях (медицинских кабинетах образовательных и других организаций), где используются ИЛП [4].

На всех четырех уровнях для поддержания условий холодной цепи используются специальное оборудование и контрольные устройства (температурные индикаторы). На II–IV уровнях холодной цепи до сих пор еще используются бытовые или фармацевтические холодильники. В действующем СанПине 3.3.3332-16 в пункте 6.17 указано, что в системе холодной цепи для хранения ИЛП необходимо использовать холодильники, «характеризующиеся высокой степенью надежности (далее – холодильники для холодной цепи), в том числе с технической возможностью длительного (не менее 24 часов) удержания надлежащего температурного режима внутри холодильной камеры при отключении электроэнергии, стабильностью температурного режима внутри камеры, не допускающего выход за пределы интервала температур в пределах от +2 °С до +8 °С и исключающего возникновение локальных зон отрицательных температур, связанных с работой хладогенератора. Холодильники должны быть оборудованы переносимыми дверцами без полок, встроенным термометром с дисплеем для визуального контроля температуры и температурной звуковой сигнализацией. Замена ранее установленных фармацевтических и бытовых холодильников на холодильники

для холодной цепи производится в плановом порядке, либо при выходе из строя устаревшего оборудования» [4].

В настоящее время в России производится уникальный, не имеющий аналогов в мире, разработанный отечественными специалистами холодильник для хранения вакцин серии VacProtect, имеющих регистрационное Удостоверение Росздравнадзора РФ № РЗН 2017/6388 и Декларацию о соответствии ЕАЭС N RU Д-РУ.МЛОЗ.В.003325. Холодильники серии VacProtect обеспечивают поддержание стабильного температурного режима внутри камеры от +2 °С до +8 °С без образования локальных зон отрицательных температур в течении 24 часов при отключении электричества. Более того, фактическое время сохранения надлежащего температурного

режима в холодильной камере с аккумуляторами холода в 1/6 объема холодильника и лекарственными препаратами, занимающими согласно требованиям СанПин 3.3.3332-16 не более 2/3 объема холодильника, достигает 32 часов после прекращения электроснабжения.

Такие холодильники применяются для хранения вакцин, анатоксинов, иммуноглобулинов, бактериофагов, пробиотиков, интерферонов, цитокинов и других иммунобиологических лекарственных препаратов в соответствии с требованиями СанПин 3.3.2.3332-16, а так же для хранения дорогостоящих термолабильных лекарственных препаратов, реагентов и др. в прививочных кабинетах, в клиниках, больницах, лабораториях, диагностических центрах, на фармацевтических предприятиях.

### Литература

1. Иммунизация. Доступно на: <https://www.who.int/topics/immunization/ru/>.
2. Отношение к вакцинации в мире в 2018 году. Доступно на: <https://www.rationalnumbers.ru/all/otnoshenie-k-vakcinacii-v-mire-v-2018-godu/>.
3. Отношение Россиян к вакцинации. Доступно на: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/030/150/original/%D0%9E%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5\\_%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%8F%D0%BD\\_%D0%BA\\_%D0%B2%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf?1461779456](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/030/150/original/%D0%9E%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%8F%D0%BD_%D0%BA_%D0%B2%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf?1461779456).
4. Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов СП 3.3.2.3332-16. Доступно на: [https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=8646](https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8646).

**Единственный холодильник для хранения вакцин**

соответствующий СанПин 3.3.2.3332-16

**POZIS**

- ◆ Предназначен для хранения вакцин и ИБП в температурном диапазоне от +2 до +8°C
- ◆ Способен поддерживать температуру в течении 24 часов при отключении электроэнергии
- ◆ Панели дверей изготовлены из полимерных материалов с антимикробным покрытием
- ◆ Озонобезопасный хладагент R600a
- ◆ Производится АО «ПОЗИС» ГК «Ростех»

**VacProtect «POZIS» VPA-200, VPA-350**

**«ПОЛЕЗНЫЙ ХОЛОД»**  
продажа, доставка, консультация

8 (495) 363-59-75  
[www.polzaholod.ru](http://www.polzaholod.ru)

**полезный ХОЛОД**

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108>

## Вакцины для профилактики хантавирусных лихорадок

А. А. Синюгина<sup>1</sup>, А. А. Ишмухаметов<sup>1,2</sup>, Т. К. Дзагурова<sup>1</sup>, М. В. Баловнева<sup>1</sup>,  
М. С. Егорова<sup>1</sup>, С. С. Курашова<sup>1</sup>, Н. А. Коротина<sup>1</sup>, О. А. Леонович<sup>1</sup>,  
А. С. Балкина<sup>1</sup>, Е. А. Ткаченко<sup>\*1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

Хантавирусы являются высоко патогенными для человека возбудителями хантавирусных лихорадок, включая геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, регистрируемую среди людей в странах евразийского континента и заболевание под названием «хантавирусный пульмональный синдром» – в странах Северной и Южной Америк. Совсем недавно распространение хантавирусных заболеваний было обнаружено и в Африке. До сих пор не существует лекарственных препаратов для специфической противовирусной терапии. Наиболее перспективным методом борьбы с хантавирусными лихорадками является специфическая профилактика, то есть вакцинация населения против хантавирусов, обуславливающих эндемичность разных территорий. В этом обзоре обобщены современные данные о существующих и разрабатываемых вакцинах против хантавирусных лихорадок.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусный пульмональный синдром, вирус Puumala, вирус Dobrava-Belgrade, вирус Hantaan, вирус Seoul, вирус Amur, вирус Sin Nombre, вирус Andes

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Синюгина А. А., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К. и др. Вакцины для профилактики хантавирусных лихорадок. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 96–108. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108>.

### Vaccines for Prevention of Hantaviral Fevers

A. A. Sinyugina<sup>1</sup>, A. A. Ishmukhametov<sup>1,2</sup>, T. K. Dzagurova<sup>1</sup>, M. V. Balovneva<sup>1</sup>, M. S. Egorova<sup>1</sup>, S. S. Kurashova<sup>1</sup>,  
N. A. Korotina<sup>1</sup>, O. A. Leonovich<sup>1</sup>, A. S. Balkina<sup>1</sup>, E. A. Tkachenko<sup>\*\*1,2</sup>

<sup>1</sup>Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Sechenov University, Moscow, Russian Federation

### Abstract

Hantaviruses are highly pathogenic causative agents of hantaviral fevers, including hemorrhagic fever with renal syndrome, registered among people in countries of the Eurasian continent and a disease called «hantavirus pulmonary syndrome» – in the countries of North and South America. More recently, the spread of hantaviral diseases has been detected in Africa. There are still no drugs for specific antiviral therapy. The most promising method of dealing with hantaviral fevers is specific prophylaxis, that is, vaccination of the population against hantaviruses, which determine the endemicity of different territories. This review summarizes current data on existing and developed vaccines against hantaviral fevers.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome, virus Puumala, virus Dobrava-Belgrade, virus Hantaan, virus Seoul, virus Amur, virus Sin Nombre, virus Andes

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Sinyugina AA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK. et al. Vaccines for Prevention of Hantaviral Fevers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 96–108 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108>.

\* Для переписки: 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](mailto:evgeniytkach@mail.ru). © Синюгина А. А. и др.

\*\* For correspondence: Tkachenko Evganiy A., 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, Russian Federation, 108819. +7 (495) 841-9035, [evgeniytkach@mail.ru](mailto:evgeniytkach@mail.ru). ©Sinyugina A. A. et al.

На сегодняшний день известны две клинические формы хантавирусной инфекции у людей: в странах Евразии – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) возбудителями которой являются вирусы *Puumala*, *Dobrava-Belgrade*, *Hantaan*, *Seoul*, *Amur*; в странах Северной и Южной Америки – хантавирусный пульмональный синдром (ХПС), вызываемый, главным образом, хантавирусами *Sin Nombre* и *Andes*. Источником заражения людей и природными хозяевами возбудителей хантавирусных лихорадок являются дикие мышевидные грызуны. Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости ГЛПС и ХПС, расширение ареала и участвовавшие случаи вспышек, ассоциированных с новыми, ранее не известными хантавирусами, свидетельствует о возрастающей медицинской и социальной значимости проблемы хантавирусных лихорадок. До сих пор не существует эффективных методов лечения хантавирусных инфекций, которые были бы направлены на элиминацию возбудителя. Профилактика заболеваний посредством дератизации в эффективна лишь отчасти, а во многих эндемичных районах и вовсе невозможна. Поэтому необходимо, чтобы комплекс профилактических мер включал в себя безопасную и эффективную вакцинацию против возбудителей, характерных для разных эндемичных территорий.

#### Инактивированные хантавирусные вакцины на основе субстратов ткани мозга лабораторных животных

Чрезвычайно высокая заболеваемость ГЛПС в середине 80-х годов прошлого века в азиатских

странах, особенно в Китае и Корее, и отсутствие специфических средств лечения послужили основанием для создания вакцинных препаратов против хантавирусов, циркулирующих среди мышевидных грызунов и вызывающих ГЛПС в этих странах.

Приняв за основу технологию изготовления коммерческой вакцины против японского энцефалита, разработанную в 1976 г. [1], были приготовлены и испытаны 10 модификаций инактивированной мозговой вакцины против ГЛПС (табл. 1).

Большинство таких вакцин содержали инактивированные формалином либо  $\beta$ -пропиолактоном хантавирусы, которые были культивированы в мозговой ткани лабораторных животных.

В Южной Корее для производства первых вакцин использовали суспензию мозговой ткани новорожденных крыс, инфицированных штаммом ROK 84-105 вируса *Hantaan* [2,3]. Этот штамм был выделен из крови больного ГЛПС в культуре клеток Vero-E6, проходил 7–10 пассажей через мозг новорожденных крыс (титр –  $7 \log_{10} \text{LD}_{50}/\text{мл}$ ) и мышей (титр –  $9.2 \log_{10} \text{LD}_{50}/\text{мл}$ ). Через 7–8 дней мозговая ткань собиралась, к ней добавляли раствор хлорида натрия с фосфатным буферным раствором, а затем полученную вирусосодержащую суспензию центрифугировали при 10000 g в течение 15 минут. В дальнейшем для преципитации клеточных белков и жиров к надосадочной жидкости добавляли протамин сульфат. Полученную смесь подвергали центрифугированию, ультрафильтрации и ультрацентрифугированию при 40 000 g в течение двух часов при температуре 4 °С, после чего

Таблица 1. Инактивированные мозговые вакцины против хантавирусов  
Table 1. Inactivated brain hantavirus vaccines

Страна Country	Хантавирус Hantavirus	Субстрат мозговой ткани Brain tissue substrate	Инактивация Inactivation	Состояние разработки Development status
Япония Japan	Seoul	Новорожденные мыши Newborn mice	Формалин Formalin	Доклинические исследования Preclinical studies
Ю. Корея S. Korea	Hantaan	Новорожденные крысы Newborn rat	- -	Клинические исследования Clinical studies
- -	- -	Новорожденные мыши Newborn mice	- -	Промышленное производство Industrial production
- -	Puumala	Новорожденные хомяки Newborn hamsters	- -	Клинические исследования Clinical studies
- -	Puumala-Hantaan	- -	- -	- -
С. Корея N. Korea	Hantaan	Новорожденные крысы Newborn rat	Формалин Formalin	Промышленное производство Industrial production
- -	- -	Новорожденные хомяки Newborn hamsters	- -	Доклинические исследования Preclinical studies
Китай China	Hantaan	Новорожденные мыши Newborn mice	$\beta$ -пропиолактон $\beta$ -propiolacton	Промышленное производство Industrial production
- -	Seoul	- -	- -	Доклинические исследования Preclinical studies
Россия Russia	Hantaan	Новорожденные мыши Newborn mice	Формалин Formalin	Доклинические исследования Preclinical studies

в надосадочную жидкости для инактивации вируса вносили 0,05% раствор формалина. Затем инактивированная вакцина смешивалась с адьювантом – гидроксидом алюминия.

На этапах приготовления вакцины концентрация вирусного антигена определялась с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Иммуногенность вакцины была изучена при ее интраперитонеальном введении мышам линии Balb/c. Через 2 или 4 недели после иммунизации мышей у них забирались кровь для определения титров антител к хантавирусам прямым методом иммунофлуоресценции (МФА), ИФА и в реакции нейтрализации с использованием культуры клеток.

В других странах технологии изготовления вакцинных препаратов на основе хантавирусов, культивируемых в мозговой ткани лабораторных животных, в целом, осуществлялось в соответствии с указанной выше методикой.

Так, для получения вакцины в Японии использовали головной мозг мышей, инфицированных вирусом *Seoul* [4]; в Северной Корее – головной мозг новорожденных крыс и хомяков, инфицированных вирусом *Hantaan* [5–7]; в Китае – головной мозг новорожденных мышей, инфицированных вирусами *Hantaan* или *Seoul* [8,9]; в России – новорожденных мышей, инфицированных вирусом *Hantaan* [10]. В Китае для инактивации вируса в вакцине применяли β-пропиолактон [11].

На модели лабораторных мышей по результатам МФА, ИФА и реакции нейтрализации было установлено, что экспериментальные вакцины на основе хантавирусов, размноженных в тканях головного мозга лабораторных животных, вызывали удовлетворительный иммунный ответ.

Было показано, что южнокорейская коммерческая инактивированная вакцина *Hantavax*<sup>TM</sup> на основе вируса *Hantaan*, размноженного в мозговой ткани мышей линии ICR, способствовала развитию эффективного иммунитета против ГЛПС у мышей и людей [12,13]. Через месяц после подкожного введения *Hantavax*<sup>TM</sup> у 64 добровольцев наблюдали продукцию антител к хантавирусу, выявляемую по результатам МФА (79%) и ИФА (62%) [12]. Через месяц после второй вакцинации уровень сероконверсии увеличился до 97%. Титры нейтрализующих антител после первого введения вакцины обнаруживались у 13% добровольцев и у 75% после ревакцинации.

С течением времени титры антител постепенно снижались, и уже через год после иммунизации по результатам МФА и ИФА серодиагностика была позитивной только в 37% и 43% случаев соответственно. После проведения ревакцинации у 94% и 100% привитых определялось нарастание титра нейтрализующих антител, что свидетельствовало о развитии интенсивного иммунного ответа. Приблизительно у 50% первично вакцинированных добровольцев нейтрализующие

антитела продолжали вырабатываться в течение года после повторного введения. В другом исследовании было показано, что после повторной иммунизации продукция нейтрализующих антител наблюдалась у 33% реципиентов [14]. На основании этого был сделан вывод о необходимости повторного введения вакцины через год после первичной иммунизации для поддержания высокого уровня антител. После ревакцинации персистенция антител определялась на протяжении двух лет.

В Южной Корее с 1991 г. по 1998 г. вакциной *Hantavax*<sup>TM</sup> было иммунизировано более 5 млн человек [13]. Вакцинация способствовала значительному снижению общего числа больных, госпитализированных с диагнозом ГЛПС: с 1234 (1991 г.) до 415 случаев (1997 г.) [13]. Результаты изучения длительности персистенции поствакцинальных антител показали, что титр нейтрализующих антител после 2-х иммунизаций был невысоким, поэтому рекомендовалась ревакцинация через 2–6 месяцев. В 1996, 1997 гг. в эндемичных по ГЛПС районах Югославии вакциной *Hantavax*<sup>TM</sup> было дважды первично иммунизировано и через год ревакцинировано 2000 человек. В контрольной группе было зарегистрировано 25 случаев ГЛПС и ни одного случая в группе вакцинированных [15,16].

После иммунизации китайской инактивированной мозговой вакциной на основе вируса *Hantaan*, через две недели по результатам МФА антитела были обнаружены у 84%, а через год – у 18% вакцинированных, нейтрализующие – у 51% и 10% соответственно [8]. Через две недели, один и два года после ревакцинации уровень сероконверсии по результатам МФА составил 83%, 42% и 13%, а в реакции нейтрализации – 62%, 41% и 25% соответственно. После введения 30 добровольцам китайской инактивированной мозговой вакцины на основе вируса *Seoul* результаты ИФА и реакции нейтрализации показали индукцию высоких титров специфических антител [11].

Через три недели после повторной иммунизации северокорейской инактивированной вакциной на основе субстрата мозговой ткани лабораторных крыс, инфицированных вирусом *Hantaan*, по результатам МФА и подавления прямой гемагглютинации антитела присутствовали у 78,1% и 88,8% вакцинированных соответственно. Нейтрализующие антитела не были обнаружены. Тем не менее, в Северной Корее при иммунизации 1,2 млн человек было показано, что эта вакцина обладала высокой профилактической эффективностью (88–100%) [7], что может быть также объяснено выработкой тканевого протективного иммунитета, высокоэффективного при хантавирусной инфекции [17,18].

В 1990-е годы были разработаны вакцины на основе мозгового субстрата новорожденных хомяков, инфицированных вирусом *Puumala* [15,19]. В состав однокомпонентной вакцины «PUUVAX»

входил инактивированный формалином штамм К-27 вируса *Puumala*, изолированный от больного ГЛПС из России (Республика Башкортостан). В одной дозе этой вакцины в 0,5 мл содержалось 5120 иммуноферментных единиц (ELISA) вирусного антигена. Введение вакцины «PUUVAX» хомякам вызывало, по данным МФА и реакции нейтрализации, продуцирование антител в высоких титрах к вирусу *Puumala* [15].

Кроме того, была разработана бивалентная вакцина, в 1 мл которой содержалось по 5120 иммуноферментных единиц антигена вирусов *Hantaan* и *Puumala*. По результатам МФА и реакции нейтрализации, иммунизация хомяков этой вакциной способствовала выработке антител у этих животных, причем в реакции нейтрализации титр антител был более высоким, чем при иммунизации однокомпонентными вакцинами Hantavax™ и «PUUVAX» [15]. Для изучения иммуногенности и эффективности комбинированной вакцины ее дважды вводили хомякам в количестве 1,0 мл с интервалом в месяц. С помощью МФА и реакции нейтрализации определяли антитела к следующим пяти хантавирусам: *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Puumala* и *Sin Nombre*. Через 30 дней после первой иммунизации животных по результатам МФА титры антител составили 78,4; 68,8; 68,8; 37,9 и 15,6, реакции нейтрализации – 65,4; 12; 6,1; 65,6 и 0,5 соответственно. Через 30 дней после повторного введения вакцины с помощью МФА определялись титры антител к вирусам *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Puumala* и *Sin Nombre* на уровне 686,9; 567,5; 550,4; 516,3 и 430,9, в реакции нейтрализации – 710,8; 41,9; 24,3; 409,9 и 1,6 соответственно. Ни у одного из привитых хомяков после заражения вирусами *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Puumala* не было выявлено вирусемии, а также вирусной РНК при исследовании лёгочной ткани методом гнездовой ОТ-ПЦР. Напротив, вирусемия определялась при заражении вирусом *Sin Nombre*, а в лёгочной ткани был обнаружен соответствующий вирус. По результатам МФА и реакции нейтрализации у вакцинированных хомяков после инфицирования вирусами *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Puumala* не было выявлено значительного повышения титра антител. При этом у животных после инфицирования вирусом *Sin Nombre* в реакции нейтрализации было выявлено снижение титра антител к этому вирусу [12].

Бивалентной вакциной на основе вирусов *Hantaan* и *Puumala* были иммунизированы 10 добровольцев и двум другим была трёхкратно с интервалами в месяц введена подкожно вакцина «PUUVAX» в различных дозах. После второй и третьей вакцинации с помощью МФА и в реакции нейтрализации титры антител против гомологичных хантавирусов составили 1:128–1:2048 и 1:10–1:640, соответственно [13,15].

Введение мозговых вакцин, инактивированных формалином или β-пропиолактоном, сопровождалось

в основном местными реакциями в виде уплотнения и отека кожных тканей. Серьезных жалоб со стороны пациентов не поступало, а вышеуказанные реакции купировались самостоятельно [13,15]. Тем не менее имело место сообщение о случае развития токсического эпидермального некролиза с вовлечением в патологический процесс органов зрения [20]. В целом отсутствие серьезных побочных эффектов при применении культивируемых в мозговой ткани лабораторных животных на основе хантавирусов вакцин, свидетельствует о том, что они хорошо переносятся человеком.

### Инактивированные хантавирусные вакцины на основе клеточных культур

В разработке технологии изготовления вакцин на основе хантавирусов, выращенных в культуре клеток, принимали участие, главным образом исследователи из Китая, а также, в меньшей степени, из Южной Кореи и России. В качестве субстрата использовались, в основном, четыре первичные культуры клеток: клетки почки сирийского хомяка, *Thomasomys aureus* (КПСХ), почки монгольской песчанки, *Meriones unguiculatus* (КППМ), почки полевой мыши, *Alaetagus pumillio kerr* (КППМ) и клетки куриных эмбрионов (ККЭ), а также перевиваемые линии клеток почки африканской зеленой мартышки – Vero и Vero-E6 (табл. 2).

При использовании культур клеток КПСХ [21], КППМ [8], ККЭ [22] и Vero-E6 [23] были получены четыре однокомпонентные вакцины против вируса *Hantaan*. На основе культур КПСХ [11], КППМ [24] и КППМ [25] были разработаны три вакцины против вируса *Seoul*. Кроме того, при использовании культур КПСХ [26], КППМ [27] и Vero [28] были получены три комбинированные двухкомпонентные вакцины против вирусов *Hantaan* и *Seoul*, а на основе культуры клеток Vero была изготовлена комбинированная двухкомпонентная вакцина против вирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad* [29,30].

Технология изготовления вакцин на основе хантавирусов, размноженных в культурах клеток, состояла из следующих этапов: выделение вируса, осветление (низкоскоростное центрифугирование), ультрафильтрация, инактивация вируса формалином или β-пропиолактоном, очистка посредством зонального центрифугирования или аффинной хроматографии на сефарозе, стерилизующая фильтрация, сорбция на гидроксиде алюминия и испытание полученного вакцинного препарата. Двухкомпонентные вакцины получали смешиванием образцов на начальных этапах.

Иммуногенность вакцин такого типа была изучена на мышах, крысах и хомяках с использованием методов: МФА, ИФА, реакции нейтрализации и реакции торможения гемагглютинации. Эффективность протективной активности определяли по результатам заражения хантавирусами предварительно иммунизированных хомяков или песчанок. По результатам этих экспериментов было установлено,

**Таблица 2. Инактивированные культуральные вакцины против хантавирусов**  
**Table 2. Inactivated cell culture hantavirus vaccines**

Страна Country	Хантавирус Hantavirus	Субстрат клеток Cell substrate	Инактивация Inactivation	Состояние разработки Development status
Китай China	<i>Hantaan</i>	Почек сирийского хомяка Syrian hamster kidney	Формалин Formalin	Клинические исследования Clinical studies
- . -	Seoul	- . -	- . -	Промышленное производство Industrial production
- . -	<i>Hantaan-Seoul</i>	- . -	- . -	- . -
- . -	<i>Hantaan</i>	Почек монгольской песчанки Kidney Mongolian gerbils	$\beta$ -пропиолактон $\beta$ -propiolacton	Промышленное производство Industrial production
- . -	Seoul	- . -	- . -	Клинические исследования Clinical studies
- . -	<i>Hantaan-Seoul</i>	- . -	- . -	Промышленное производство Industrial production
- . -	<i>Seoul</i>	Почек полевой мыши Field mouse kidney	- . -	Клинические исследования Clinical studies
- . -	<i>Hantaan</i>	Куриного эмбриона Chicken embryo	Формалин Formalin	Клинические исследования Clinical studies
- . -	<i>Hantaan-Seoul</i>	Линии клеток Vero Vero cells	$\beta$ -пропиолактон $\beta$ -propiolacton	Промышленное производство Industrial production
Ю. Корея S. Korea	<i>Hantaan</i>	Линии клеток Vero-E6 Vero-E6 cells	Формалин Formalin	Доклинические исследования Preclinical studies
Россия Russia	<i>Puumala-Dob/ Kurk</i>	Линии клеток Vero Vero cells	- . -	Доклинические исследования Preclinical studies

что практически все испытанные вакцинные препараты обеспечивали защиту от гомологичных вирусов [11,31].

К настоящему времени на людях были испытаны только те культуральные инактивированные вакцины, которые были разработаны и произведены в Китае. В результате клинических исследований было показано, что при трехкратном введении вакцины в реакции нейтрализации определялся 90–100% уровень сероконверсии [32–34]. Через две недели после первичной иммунизации показатель сероконверсии достигал 51–82%, а через год снижался до 10–12%. После повторного введения вакцины уровень сероконверсии повышался до 62–80%, а затем через один и два года после ревакцинации опускался до 41% и 23–31% соответственно. Уровень сероконверсии по результатам МФА был выше. Таким образом, после первого введения вакцины вскоре происходило значительное снижение титров антител, специфичных к хантавирусам. После ревакцинации, проведенной через год, наблюдался выраженный подъем продукции антител, а затем к концу второго года происходило медленное снижение их уровня. При этом антитела по-прежнему обеспечивали защиту от вируса [35].

В масштабном исследовании на людях были подвергнуты сравнению 3 вакцины:

- 1) на основе клеток КПСХ, инфицированных вирусом *Seoul*,
- 2) на основе клеток КПМП, инфицированных вирусом *Hantaan*,

- 3) на основе клеток мозговой ткани новорожденных мышей, инфицированных вирусом *Hantaan*.

По протоколу вакцинации при первичной иммунизации первую вакцину вводят три раза с интервалами в 28 и 14 дней, после чего через год проводят ревакцинацию. Первичная иммунизация второй вакциной проводится посредством трехкратного введения в 0, 7 и 14 дни с последующей ревакцинацией через год. Иммунизация третьей вакциной трёхкратно с интервалами в две недели с последующей ревакцинацией через год.

Из 55 000 трёхкратно вакцинированных человек побочные эффекты в целом наблюдались у 2,6% привитых, включая 7,3% после иммунизации третьей вакциной, 3% – первой вакциной и 1,9% – третьей [35].

В настоящее время в Китае разрешена продажа четырех инактивированных вакцин на основе хантавирусов, размноженных в культуре клеток, и одной вакцины на основе вируса, размноженного в мозговой ткани лабораторных мышей. Эти вакцины успешно применяют в высоко эндемичных по ГЛПС районах страны с 1995 г. (в 2007 г. была принята Государственная программа по вакцинации населения против ГЛПС). Было показано, что массовая вакцинация безопасна и эффективна [36]. В настоящее время в Китае для профилактики ГЛПС ежегодно производят и применяют около двух миллионов доз инактивированных вакцин [37].

Кроме первичных культур клеток экспериментальная вакцина была разработана на основе вируса



*Hantaan*, размноженного в линии перевиваемых клеток Vero-E6, культивируемых на микроносителях [23]. При иммунизации мышей этой вакциной уровень нейтрализующих антител был в пять раз выше, чем при использовании вакцины Hantavax™.

Следует отметить, что ни одна из разработанных к настоящему времени вакцин против ГЛПС не получила одобрения для применения в странах Европы. Согласно результатам исследований на животных, иммунизация вакцинами на основе вирусов *Hantaan* или *Seoul* не в состоянии предотвратить развитие инфекции, вызванной вирусом *Puumala* [38,39]. По разным причинам попытки технологической разработки вакцины против ГЛПС на основе вируса *Puumala* заканчивались безуспешно, в основном из-за трудностей размножения и получения высоко титражного урожая этого вируса в культурах клеток. К тому же, применение мозговых вакцин не соответствует нормам Евросоюза.

В связи с одновременной циркуляцией хантавирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad* в странах Европы и на территории Европейской части России эффективной для применения в Европе могла бы быть только вакцина, содержащая антигены обоих этих вирусов [30,40]. Подобные экспериментальные вакцины были разработаны в России. Так, на основе перевиваемой линии клеток Vero были разработаны технологии изготовления инактивированных формалином двух вакцинных препаратов: моновакцины с использованием вируса *Puumala* и двухкомпонентной вакцины на основе двух вирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad* [29,30].

Вакцинный штамм вируса *Puumala* был изолирован в культуре клеток Vero-E6 во время вспышки ГЛПС в Башкортостане в 1997 г. от больного ГЛПС [41], а затем адаптирован к размножению в высоких титрах в культуре клеток Vero с применением питательной среды без добавления сыворотки крови. Вакцинный штамм вируса *Dobrava/Belgrad* был изолирован от больного ГЛПС во время вспышки заболевания в Липецкой области в 2006 г. и адаптирован к росту в культуре клеток Vero с применением питательной среды без добавления сыворотки крови [29]. Этот штамм, согласно генетическим и антигенным свойствам, принадлежит к генотипу *Kurkino* хантавируса *Dobrava/Belgrad* [42,43].

С целью определения антигенов хантавирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad* были разработаны два вида диагностических ИФА тест-систем [44]. Для выявления антигена вируса *Puumala* использовались моноклональные антитела к гликопротеинам оболочки этого вируса, а для вируса *Dobrava/Belgrad* и других хантавирусов – моноклональные антитела к белкам нуклеокапсида вирусов *Dobrava/Belgrad* и *Puumala*. С помощью этих диагностикомов в комбинированной вакцине выявлялись специфические хантавирусные антигены.

Технология изготовления вакцины состояла из следующих этапов: сбор вирусного материала

в виде культуральной жидкости клеток Vero, инфицированных вирусами *Puumala* и *Dobrava/Belgrad*; осветляющая фильтрация; концентрирование посредством ультрафильтрации в тангенциальном потоке; очистка с использованием аффинной хроматографии на сефарозе 6FF; инаktivация 0,04% раствором формалина; объединение моновалентных полуфабрикатов вакцины; добавление в качестве адъюванта гидроксида алюминия.

Комплексная аттестация экспериментальной комбинированной вакцины на основе вирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad*, получившей название Комби-ГЛПС-Вак [29,45], показали ее соответствие требованиям, предъявляемым к иммунобиологическим препаратам, вводимым людям. Иммунизация мышей линии Balb/c вакциной Комби-ГЛПС-Вак индуцировала выработку антител к вирусам *Puumala* и *Dobrava/Belgrad*, в том числе вируснейтрализующих со средними титрами 1:136 и 1:120 соответственно.

### Рекомбинантные и ДНК-овые хантавирусные вакцины

Помимо инактивированных цельновирионных вакцин, к настоящему времени авторами предприняты попытки создания рекомбинантных генно-инженерных хантавирусных вакцин. К ним относятся четыре вакцины на основе субклонированных кДНК, представляющих M- и S-сегменты РНК вируса *Hantaan*, встроенных в геном вируса осповакцины [39,46] и в геном вируса *Sindbis* [47], а также вирусов *Seoul* и *Sin Nombre*, встроенных в геном цитомегаловируса [48,49].

На лабораторных животных было продемонстрировано, что введение N белка, гликопротеинов G1 и G2 вируса *Hantaan*, экспрессированных в бакуловирусной системе и векторами вируса осповакцины, вызывает развитие иммунитета к вирусу *Hantaan* [39,50,51]. Также было показано, что при иммунизации вакциной на основе антигенов вируса *Hantaan*, экспрессированных векторами вируса осповакцины, образуется перекрестный иммунитет к вирусу *Seoul* [39,51]. Такая вакцина была изучена в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы II на 142 добровольцах. Только у 72% вакцинированных определялись нейтрализующие антитела к вирусу *Hantaan* [52]. Вследствие выявления ограниченного уровня сероконверсии и возможного развития побочных эффектов при применении вакцины испытание было прекращено [40,53].

На модели сирийских хомяков было показано, что иммунизация рекомбинантным аденовирусом, экспрессирующим белок N и гликопротеины G1 или G2 вируса *Andes*, защитила животных от инфицирования летальной дозой гомологичного вируса [54]. Также при введении способного к репликации рекомбинантного аденовируса собак, экспрессирующего гликопротеины G1 или G2 вируса *Seoul*, наблюдалось образование нейтрализующих антител и формирование иммунитета к вирусу *Seoul* [55,56].

При испытании на волонтерах препаратов, сконструированных на основе встроенных в геном вируса осповакцины сегментов генома *Hantaan*, было установлено, что среди ранее привитых против оспы, процент выявления вируснейтрализующих антител к вирусу *Hantaan* составлял лишь 26%, в то время как у непривитых – 72% [52]. Очевидно, низкие показатели иммунного ответа на хантавирус – следствие некорректного выбора носителя, но вовсе не отсутствие перспективы у самой идеи создания рекомбинантной вакцины.

В последнее десятилетие интенсивно разрабатывается новый класс противовирусных вакцин – так называемых ДНК-вакцин [57,58]. Их отличают одновременно гуморальный и клеточный защитный эффект, а также безопасное производство (когда речь идет о хантавирусах), снятие проблемы транспортировки готовых препаратов, связанной с необходимостью соблюдать холодовую цепь и другие условия. В общем виде эти вакцины представляют собой гены протективных белков, способные контролировать в клетках вакцинируемого организма синтез протективных белков, обуславливающих формирование защитного иммунного ответа. Применительно к хантавирусам подобная ДНК-вакцина на основе вируса *Seoul* разработана в США [59,60].

ДНК-вакцина, экспрессирующая гликопротеины вирусов *Hantaan* и *Puumala*, была введена 28 добровольцам трансдермально с помощью частиц, несущих ДНК [40,61]. Согласно полученным данным, у вакцинированных происходила выработка значительного количества нейтрализующих антител против обоих хантавирусов.

Известно о разработке аэрозольной ДНК-вакцины (ПЭА + рДНК), которая содержит комплексы полиэтиленimina с рекомбинантной ДНК, экспрессирующей ген гликопротеина G1 с помощью промотора цитомегаловируса. Такая вакцина была введена мышам линии Balb/c посредством ультразвукового аэрозольного генератора [62]. Кроме того, мышам с помощью интраперитонеальной инъекции ввели адъювант – протеогликан природного происхождения. Протокол иммунизации включал в себя первичную двукратную вакцинацию и однократную ревакцинацию. По результатам ИФА, у мышей аэрозольная ДНК-вакцина (ПЭИ + рДНК) способствовала продукции IgM, IgG и IgA, специфических к вирусу *Puumala*.

Экспериментальные вакцины на основе ДНК, экспрессирующей гены гликопротеинов оболочки вирусов *Hantaan* или *Puumala*, были изучены в клиническом исследовании первой фазы, в котором было задействовано три группы по девять человек [63]. Иммунизация добровольцев осуществлялась трехкратно с интервалами в четыре недели с помощью метода трансэпидермального введения частиц золота, несущих к-ДНК М сегмента (Gn и Gc) вирусов *Hantaan* (штамм 76-118), *Puumala* (штамм P360) или двумя вакцинами сразу. В одной дозе

вакцины содержалось 8 мкг ДНК и 4 мг золота. При ее введении серьезных нежелательных явлений не возникало. Наблюдались такие неспецифические реакции, как слабость, головная боль, недомогание, миалгия и лимфаденопатия. Наличие нейтрализующих антител оценивалось по результатам исследования образцов крови, взятых в 0, 28, 56, 84, 140 и 180 дни. У добровольцев, которым вводили вакцину либо против вируса *Hantaan*, либо против вируса *Puumala*, нейтрализующие антитела были выявлены у 30% и 44% привитых соответственно. У добровольцев, иммунизированных обеими вакцинами, антитела определялись в сумме у 56% добровольцев к одному из вирусом и только у 22% к обоим вирусам одновременно [63]. Мультиэпитопная химерная ДНК-вакцина была создана на основе вирусов *Seoul*, *Hantaan* и *Puumala* [64]. Вакцина была испытана на мышам линии Balb/c. По данным авторов, химерная вакцина способствовала формированию выраженного гуморального и клеточного иммунитета (по результатам выработки  $\gamma$  интерферона и пролиферации спленоцитов), однако нейтрализующие антитела были выявлены только к вирусам *Hantaan* и *Seoul*.

В работе американских учёных [65] приводятся результаты 1-й стадии клинических испытаний ДНК-вакцин против *Puumala*, *Hantaan* и комбинированной *Puumala* + *Hantaan* с введением вакцины внутримышечно с помощью инжектора, вызывающего электропорацию (в отличие от внутрикожного введения этой же вакцины) [63,66]. Такой метод введения вакцины позволил увеличить однократно вводимую дозу до 2 мкг ДНК (вместо 8 мкг при внутрикожном введении) [67]. Сероконверсия к вирусу *Puumala* при иммунизации гомологичной, также как и комбинированной вакцинами была выше, чем при внутрикожном ее введении. Сероконверсия к гомологичным вирусам при иммунизации моновакцинами была выше, чем при внутрикожном ее введении. В то же время, при введении комбинированной вакцины иммунный ответ на вирус *Hantaan* был значительно ниже (3 привитых из 9 к вирусу ХТН, 7 из 9 к вирусу *Puumala*) [68]. В попытке преодолеть интерференцию между вакцинами, в опытах на хомячках увеличивали соотношение *Hantaan*:*Puumala* в комбинированной вакцине (2:1, 10:1), однако это не изменило результат. Комбинированная вакцина индуцировала продуктивные антитела к вирусу *Puumala*, но не *Hantaan*. В связи с этим, была предпринята попытка оптимизации кодонов экспрессии ДНК *Hantaan*. Для проверки иммуногенности кодон-оптимизированной конструкции ДНК *Hantaan* -вакцины были иммунизированы хомячки (моно *Hantaan*, *Puumala* и *Hantaan* + *Puumala*). После иммунизации моно *Hantaan* вакциной нейтрализующие антитела были выявлены к вирусам *Hantaan*, *Dobrava/Belgrad*, *Seoul*, но не к *Puumala*. После иммунизации моно *Puumala* вакциной нейтрализующие антитела вырабатывались к *Puumala*

и в низких титрах к *Dobrava/Belgrad* и *Seoul*, но не к *Hantaan*. После иммунизации комбинированной вакциной приблизительно равный иммунный ответ был получен ко всем четырем вирусам [65]. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

Известно о разработке мультиэпитопной химерной ДНК-вакцины против вирусов *Seoul*, *Hantaan* и *Puumala* [64]. У лабораторных животных после введения вакцины выявляли активизацию гуморального и клеточного иммунитета против всех трёх вирусов.

Несмотря на обнадеживающие результаты, ДНК-вакцины против хантавирусных инфекций в клинических испытаниях показали невысокую иммуногенность. Кроме этого, остается опасение, что ДНК, вводимая извне, может интегрировать в хозяйскую ДНК. Это повышает риск малигнизации клеток, геномной нестабильности, дисрегуляции клеточного роста [69]. В то же время, ДНК-вакцины могут применяться и, возможно, успешно, для получения антител с лечебной целью (использование трансгенных животных с гуманизированной иммунной системой в качестве доноров антител) [70–72].

### Заключение

Разработка хантавирусных вакцин обусловлена, прежде всего, наличием эндемичных по хантавирусным лихорадкам географических территорий с заболеваемостью людей. Так, в вакцинопрофилактике ГЛПС нуждаются жители стран Евразии, в особенности стран с высоким уровнем заболеваемости – Китай, Россия, Северная и Южная Корея, Финляндия, Швеция, Германия. В странах Южной и Северной Америки, где уровень заболеваемости ХПС значительно ниже, необходимость вакцинации против этой инфекции не столь выражена.

С учетом количества населения, подвергаемого возможному риску заражения хантавирусными лихорадками, можно говорить, что потенциальная потребность в хантавирусных вакцинах в Западном полушарии, по всей вероятности, исчисляется десятками миллионов доз, а в Евразии – превышает сто

миллионов доз [73]. Очевидно, что экономически целесообразно было бы осуществлять разработку технологии изготовления вакцинных препаратов, одновременно высокоэффективных как для профилактики ГЛПС, так и ХПС. Теоретически вакцина против хантавирусных инфекций должна обеспечивать долговременную защиту от всех эпидемиологически значимых хантавирусов, циркулирующих в эндемичном регионе, причем схема вакцинации не должна превышать трех прививок с минимальным интервалом между ними. Побочные эффекты при использовании такой вакцины не должны быть выраженными, и желательно, чтобы ее можно было использовать одновременно с вакцинами против других инфекций [73].

Аэрозольный механизм заражения возбудителями ГЛПС и ХПС вызывает необходимость проведения исследований с хантавирусами в лабораториях с высоким уровнем биологической безопасности, что представляет определенные трудности при разработке вакцинных препаратов. Преодолеть их позволяет технология получения вакцин на основе рекомбинантной ДНК. За последние десять лет несколькими группами ученых были опубликованы многообещающие результаты доклинических исследований таких вакцин на моделях мелких лабораторных животных. Тем не менее, для создания вакцины, которая была бы приемлема для вакцинопрофилактики людей, необходимы дальнейшие исследования.

В настоящее время для снижения заболеваемости хантавирусными инфекциями в эндемичных районах могут применяться только инактивированные культуральные вакцины. В целях профилактики ГЛПС (в основном в Китае, Северной и Южной Корее) было использовано несколько миллионов доз таких вакцин, причем серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, что свидетельствует об их хорошей переносимости. Однако для более значимого снижения уровня заболеваемости ГЛПС и ХПС требуются вакцины нового поколения, которые способствовали бы формированию длительного перекрестного иммунитета.

### Литература

- Oya A. Japanese encephalitis vaccine: the vaccination. *International Medical Foundation of Japan* 1976; 69–72.
- Lee H.W., Ahn C.N. Development of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Korean Soc Virol.* 1988. 18:143–148.
- Lee H.W., Ahn C.N., Song J.W., et al. Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. *Arch Virol.* 1990. 1(Suppl 1): 35–47.
- Yamanishi K, Tanishita O, Tamura M et al. Development of inactivated vaccine against virus causing hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vaccine.* 1988. 6: 278–282.
- Кум Р, Ру Ч, Кум Г.М. с соавт. Специфическая профилактика ГЛПС в КНДР. Тезисы международного симпозиума по ГЛПС. Ленинград, СССР, 1991, С. 16–17
- Kim R, Ryu C, Kim G et al. Antibody formation and epidemiological preventive effect after vaccination with the inactivated vaccine against HFRS. In: *Abstract of 2nd symposium on arboviruses in the Mediterranean countries, Dubrovnik, 1989.* p 58.
- Kim R.J., Ru C, Kim G.M. The special prevention of HFRS in P.D.R of Korea. *Chin Clin Exp Virol.* 1991. 4: 487–492.
- Sun Z, Yu Y, Wang W, Wang D. Studies on the purified inactivated epidemic hemorrhagic fever vaccine. *Clinical trial of type 1 EHF vaccine in volunteers.* In: *Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing, 1992.* pp 109–110.
- Yu Y.X., Dong G.M., Yao X.J. et al. Comparative studies on the immunogenicity of different types of HFRS inactivated. *Virol Sin.* 1990. 1: 63–66.
- Astakhova T., Slonova R., Minskaya L. et al. The elaboration of inactivated vaccine against HFRS. In: *Abstract of 3rd international conference on HFRS and hantaviruses, Helsinki, 1995.* p. 62.
- Yu Y.X, Yao X.J, Dong G.M. et al. Antibody response of inactivated HFRS vaccine to homologous and heterologous types of the virus. *Chin J Biol.* 1990. 3: 14–16.
- Cho H.W., Howard C.R. Antibody response in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). *Vaccine.* 1999 17: 2569–2575.
- Cho H.W., Howard C.R., Lee H.W. Review of an inactivated vaccine against hantaviruses. *Intervirology.* 2002. 45: 328–333.
- Sohn Y.M., Rho H.O., Park M.S. et al. Primary humoral immune responses to formalin inactivated hemorrhagic fever with renal syndrome vaccine (Hantavax): consideration of active immunization in South Korea. *Yonsei Med J.* 2001. 42: 278–284.
- Lee H.W., Chu Y.K., Woo Y.D. et al. Vaccine against haemorrhagic fever with renal syndrome. In: *Saluzzo JF, Dodet B (eds) Factors in the emergence and control of rodent-borne diseases.* Elsevier, Paris, 1999: 267–272.

16. Bozovic B, Lee H.W., Samardzic S. et al. Follow-up of immune response of the vaccines by Hantavax vaccine in endemic foci of hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS, and hantaviruses, Veyrier-du-Lac, France, 2001, p 235.
17. de Carvalho N.C., Gonzalez Delia Valle M. et al. A Cross-protection against challenge with Puumala virus after immunization with nucleocapsid proteins from different hantaviruses. *Virology*. 2002. 76 (13): 6669–6677.
18. Dargeviciute A, Brus S.K., Sasnauskas K. et al. Yeast-expressed Puumala hantavirus nucleocapsid protein induces protection in a bank vole model. *Vaccine*. 2002. 20 (29–30): 3523–3531.
19. Lee H.W., Chu Y.K., Cui Y.S. et al. Immune reaction of the vaccinated hamster with combination Hantaan-puumala vaccine. *J Korean Soc Virol*. 1997. 27: 39–47
20. Hwang Y.H., Kang M.S., Lim K.O., Lee S.M. Toxic epidermal necrolysis with ocular involvement following vaccination for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Yonsei Med. J.* 2012. 53 (1): 228–230.
21. Song G, Huang Y et al. Human trial of a bivalent inactivated GHKC vaccine against HFRS. In: Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing, 1992. p. 103.
22. Dong G., An Q., Zhihue Y., Wenxue L. Efficacy of a chicken embryo tissue culture inactivated HFRS vaccine used in a clinical trial. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses 2001, France, p. 239.
23. Choi Y., Ahn C.J., Seong K.M. et al. Inactivated Hantaan virus vaccine derived from suspension culture of Vero cells. *Vaccine*. 2003. 21: 1867–1873.
24. Li D, Dong G. Vaccines against hantaviruses in China. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS, and hantaviruses, Veyrier-du-Lac, France, 2001. p. 121.
25. Zhao T.G., Ying S et al. Effective appraisalment of inactivated vaccine against HFRS prepared from *Meriones unguiculatus* and *Alaetagus pumillio kerr* kidney culture. In: Abstract of 4th international conference on HFRS and hantaviruses, Atlanta, 1998. p. 104.
26. Song G, Huang YC, Hang CS. Preliminary human trial of inactivated golden hamster kidney cell vaccine against HFRS. *Vaccine*. 1992. 10: 214–216.
27. Liu W.M., Song G, Zhang Q.F. Comparative studies on inactivating methods for production of inactivated cell culture vaccine against epidemic hemorrhagic fever. *Chin J Virol*. 1992. 3: 141–146.
28. Hang C.S., Xie Y.X., Wang S.W. Advances on development of purified bivalent vaccine against HFRS prepared on Vero cells. In: Abstract of 6th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses, Seoul, 2004. p. 152.
29. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Набатников П.А., Малкин А.Е., Коротина Н.А. и др. Разработка экспериментальной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинская вирусология*. 2009. 26: 194–196.
30. Ткаченко Е.А., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К. и др. Разработка экспериментально-промышленной технологии производства вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Ремедиум*. 2015. 6: 47–53.
31. Hao F.Y., Hui L.G., Zhao X.L. Efficacy test for inactivated epidemic hemorrhage fever vaccine using golden hamsters. *Chin. J. Biol.* 1996. 9: 69–72.
32. Ren K., Lu Q.X., Song G. Serological efficacy of the inactivated golden hamster kidney cell vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in human trial. *Chin J Exp Clin Virol*. 1996. 10: 10–15.
33. Zhu Z.Y., Zeng R.F., Yu X.Y. Efficacy of inactivated EHF vaccine in clinical trial. *Virol Sin*. 1991. 6: 315–319.
34. Yu Y.X., Liu W.X., Nei Z.L. Neutralizing antibody response in humans immunized with *Meriones gerbil* kidney tissue culture inactivated HFRS vaccine assessed by two methods. *Virol Sin*. 1992. 7: 176–180.
35. Chen H.X., Wang N., Zhang Y. Evaluation of the efficacy of vaccines against HFRS and study on their antibody dependent immunization enhancement and immunological strategy. In: Abstract of 4th international conference on HFRS and hantaviruses, Atlanta, 1998. p. 87.
36. Li D. Trends of HFRS epidemiology and the expanded program on immunization with hantavirus vaccines in China. In: Abstract of 8th international conference on HFRS HPS and hantavirus, Athens, 2010. p. 82.
37. Zhang Y.Z., Zou Y., Fu Z.F., Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis*. 2010. 16 (8): 1195–1203.
38. Schmaljohn C.S. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. *Expert Rev Vaccines*. 2012. 11 (5): 511–513.
39. Chu Y.K., Jennings G.B., Schmaljohn C.S. (1995) A vaccinia virus-vectored Hantaan virus vaccine protects hamsters from challenge with Hantaan and Seoul viruses but not Puumala virus. *J. Virol*. 69 (10): 6417–6423.
40. Schmaljohn C. Vaccines for hantaviruses. *Vaccine*. 2009. 27: 61–64.
41. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Башкирцев В.Н., и др. Выделение и идентификация штаммов хантавирусов-возбудителей ГЛПС в европейской части России. *Медицинская вирусология*. 2008. 25: 142–150.
42. Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2008. 14: 617–625.
43. Дзагурова Т.К., Морозов В.Г., Юнчева Ю.В. и др. Этиологическая роль геномов вируса Добрава в структуре заболеваемости ГЛПС. *Медицинская вирусология*. 2009. 26: 165–167.
44. Дзагурова Т.К., Солопова О.Н., Свешников П.Г., Коротина Н.А. и др. Разработка иммуоферментной тест-системы на основе моноклональных антител для определения специфической активности вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Вопр. вирусол*. 2013. 1: 40–44.
45. Бархалёва О.А., Воробьёва М.С., Ладыженская И.П., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К. Вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Биопрепараты*. 2011. 1: 27–30.
46. Schmaljohn C., Hasty S., Dalrymple J. Preparation of candidate vaccinia-vectored vaccines for HFRS. *Vaccine*, 1992; 10: 10–13.
47. Kamrud K., Nelle T., VanderZanden L. et al. Evaluation of naked DNA and alphavirus-based hantavirus vaccines. Abstracts of 4th Intern. Confer. on HFRS and Hantaviruses. Atlanta, USA, 1998, P. 95.
48. Hooper J., Kamrud K., Elgh F. et al. Development and testing of DNA vaccines against hantaviruses. *Am. J. of Trop. Med. and Hyg.* 1998; 59 (Supplement 3): 124–125.
49. Bharadwaj M., Lyons C., Wortman B., Hjelle B. Genetic immunization with Sin Nombre virus cDNAs induces T cell proliferative responses and antibodies in Balb/C mice. *Am J of Trop. Med. and Hyg.* 1998; 59 (Supplement 3), P. 124.
50. Yoshimatsu K., Yoo Y.C., Yoshida R. Protective immunity of Hantaan virus nucleocapsid and envelope protein studied using baculovirus-expressed proteins. *Arch. Virol*. 1993; 130 (3–4): 365–376.
51. Schmaljohn C.S., Chu Y.K., Schmaljohn A.L., Dalrymple J.M. Antigenic subunits of Hantaan virus expressed by baculovirus and vaccinia virus recombinants. *Virology*. 1990. 64 (7): 3162–3170.
52. McClain D.J., Summers P.L., Harrison S.A. et al. Clinical evaluation of a vaccinia-vectored Hantaan virus vaccine. *J. Med. Virol*. 2000; 60: 77–85.
53. Hammerbeck C.D., Wahl-Jensen V, Hooper J.W. Hantavirus. In: Barrett ADT, Stanberry L.R. (eds) *Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases*. Academic Press/Elsevier, London, 2009: 379–412.
54. Safronetz D, Hegde N.R., Ebihara H. et al. Adenovirus vectors expressing hantavirus proteins protect hamsters against lethal challenge with Andes virus. *J Virol*. 2009. 83: 7285–7295.
55. Yuan Z.G., Li X.M., Mahmmod Y.S., Wang X.H. A single immunization with a recombinant canine adenovirus type 2 expressing the seoul virus Gn glycoprotein confers protective immunity against seoul virus in mice. *Vaccine*. 2009; 27: 5247–5251.
56. Yuan Z.G., Luo S.J., Xu H.J. Generation of E3-deleted canine adenovirus type 2 expressing the Gc glycoprotein of Seoul virus by gene insertion or deletion of related terminal region sequences. *J. Gen. Virol*. 2010; 91: 1764–1771
57. Giese M. DNA-antiviral Vaccines: New developments and Approaches – a review. *Virus Genes* 1998; 17 (3): 219–32.
58. Lai W.C., Bennett M. DNA vaccines. *Crit. Rev.Immunol* 1998; 18 (5): 449–84.
59. Hooper J., Kamrud K., Elgh F., Custer D., Schmaljohn C. DNA vaccination with hantavirus M segment elicits neutralizing antibodies and protects Seoul virus infection. *Virol-ogy*. 1999; 255: 269–278.
60. Kamrud K., Hooper J., Elgh F., Schmaljohn C. Comparison of the protective efficacy of naked DNA, DNA-based Sindbis replicon, and packaged Sindbis replicon vectors expressing hantavirus structural genes in hamsters. *Virology*, 1999; 263: 209–219.
61. Boudreau E., Sellers K., Rusnak J. et al. Phase 1 clinical study on the safety, tolerability and immunogenicity of Hantaan and Puumala DNA vaccines. In: Abstracts of the 8th international conference on HFRS HPS and hantavirus, Athens, 2010. p. 83.
62. Filatov F, Tkachenko E, Schmaljohn C, Hooper J et al. Immune response to aerosol delivery of the cloned hantavirus genes. In: Abstracts of 7th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses, Buenos Aires, 2007. p. 187.
63. Boudreau E.F., Josleyn M., Ullman D. A Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vaccine*. 2012; 30: 1951–1958.
64. Zhao C., Zhao Y.S., Wang S. Immunogenicity of a multiepitope DNA vaccine against hantavirus. *Hum Vaccines Immunother*. 2012; 8 (2): 208–215.
65. Schmaljohn C.S., Spik K.W., Hooper J.W. DNA vaccines for HFRS: laboratory and clinical studies. *Virus Res*. 2014. 187: 91–6.
66. Kwilas S., Kishimori J.M., Josleyn M. et al. A Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) DNA Vaccine Delivered Using a Spring-powered Jet Injector Elicits a Potent Neutralizing Antibody Response in Rabbits and Nonhuman Primates. *Current Gene Therapy*. 2014; 14: 200–210.
67. McCoy J.R., Mendoza J.M., Spik K.W. et al. Schmaljohn C.S., Sardesai N.Y., Broderick K.E. A multi-head intradermal electroporation device allows for tailored and increased dose DNA vaccine delivery to the skin. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11 (3): 746–54.
68. Hooper J.W., Moon J.E., Paolino K.M. et al. Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for haemorrhagic fever with renal syndrome delivered by intramuscular electroporation. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (5): 110–117.
69. Cichutek K. DNA vaccines: development, standardization and regulation. *Intervirology*. 2000; 43: 331–8.
70. Haese N., Brocato R.L., Henderson T. et al. Antiviral Biologic Produced in DNA Vaccine/ Goose Platform Protects Hamsters Against Hantavirus Pulmonary Syndrome When Administered Post-exposure. *PLOS Neglected Trop Dis*. 2015; 1: 19.

71. Hooper J.W., Brocato R.L., Kwilas S. A. et al. DNA vaccine–derived human IgG produced in transchromosomal bovines protect in lethal models of hantavirus pulmonary syndrome. *Sci Transl Med.* 2014. 26; 6 (264): 264–70.
72. Kobak L., Raftery M.J., Voigt S. et al. Hantavirus-1 induced pathogenesis in mice with a humanized immune system. *J. Gen. Virol.* 2015. 96: 1258–63.
73. Hjelle B. Vaccines against hantaviruses. *Expert Rev Vaccines.* 2002. 1: 373–384.

## References

1. Oya A. Japanese encephalitis vaccine: the vaccination. *International Medical Foundation of Japan* 1976; 69–72.
2. Lee H.W., Ahn C.N. Development of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Korean Soc Virol.* 1988. 18: 143–148.
3. Lee H.W., Ahn C.N., Song J.W., et al. Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. *Arch Virol.* 1990. 1(Suppl 1): 35–47.
4. Yamanishi K, Tanishita O, Tamura M et al. Development of inactivated vaccine against virus causing hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vaccine.* 1988. 6: 278–282.
5. Kim R., Ru Ch., Kim GM et al. Specific prevention of HFRS in the DPRK. Abstracts of the international symposium on HFRS. Leningrad, USSR, 1991: 16–17. (In Russ.).
6. Kim R, Ryu C, Kim G et al. Antibody formation and epidemiological preventive effect after vaccination with the inactivated vaccine against HFRS. In: Abstract of 2nd symposium on arboviruses in the Mediterranean countries, Dubrovnik, 1989. p. 58.
7. Kim R.J., Ru C, Kim G.M. The special prevention of HFRS in P.D.R of Korea. *Chin Clin Exp Virol.* 1991. 4: 487–492.
8. Sun Z, Yu Y, Wang W, Wang D. Studies on the purified inactivated epidemic hemorrhagic fever vaccine. Clinical trial of type 1 EHF vaccine in volunteers. In: Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing, 1992. pp. 109–110.
9. Yu Y.X., Dong G.M., Yao X.J. et al. Comparative studies on the immunogenicity of different types of HFRS inactivated. *Virol Sin.* 1990. 1: 63–66.
10. Astakhova T., Slonova R., Minskaya L. et al. The elaboration of inactivated vaccine against HFRS. In: Abstract of 3rd international conference on HFRS and hantaviruses, Helsinki, 1995. p. 62.
11. Yu Y.X., Yao X.J., Dong G.M. et al. Antibody response of inactivated HFRS vaccine to homologous and heterologous types of the virus. *Chin J Biol.* 1990. 3: 14–16.
12. Cho H.W., Howard C.R. Antibody response in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). *Vaccine.* 1999. 17: 2569–2575.
13. Cho H.W., Howard C.R., Lee H.W. Review of an inactivated vaccine against hantaviruses. *Intervirology.* 2002. 45: 328–333.
14. Sohn Y.M., Rho H.O., Park M.S. et al. Primary humoral immune responses to formalin inactivated hemorrhagic fever with renal syndrome vaccine (Hantavax): consideration of active immunization in South Korea. *Yonsei Med J.* 2001. 42: 278–284.
15. Lee H.W., Chu Y.K., Woo Y.D. et al. Vaccine against haemorrhagic fever with renal syndrome. In: Saluzzo JF, Dodet B (eds) *Factors in the emergence and control of rodent-borne diseases.* Elsevier, Paris, 1999: 267–272.
16. Bozovic B, Lee H.W., Samardzic S. et al. Follow-up of immune response of the vaccines by Hantavax vaccine in endemic foci of hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS, and hantaviruses, Veyrier-du-Lac, France, 2001, p 235.
17. de Carvalho N.C., Gonzalez Delia Valle M. et al. A Cross-protection against challenge with Puumala virus after immunization with nucleocapsid proteins from different hantaviruses. *Virology.* 2002. 76 (13): 6669–6677.
18. Dargeviciute A, Brus S.K., Sasnauskas K. et al. Yeast-expressed Puumala hantavirus nucleocapsid protein induces protection in a bank vole model. *Vaccine.* 2002. 20 (29–30): 3523–3531.
19. Lee H.W., Chu Y.K., Cui Y.S. et al. Immune reaction of the vaccinated hamster with combination Hantaan-puumala vaccine. *J Korean Soc Virol.* 1997. 27: 39–47
20. Hwang Y.H., Kang M.S., Lim K.O., Lee S.M. Toxic epidermal necrolysis with ocular involvement following vaccination for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Yonsei Med. J.* 2012. 53 (1): 228–230.
21. Song G, Huang Y et al. Human trial of a bivalent inactivated GHKC vaccine against HFRS. In: Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing, 1992. p. 103.
22. Dong G., An Q., Zhihue Y., Wenxue L. Efficacy of a chicken embryo tissue culture inactivated HFRS vaccine used in a clinical trial. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses 2001, France, p. 239.
23. Choi Y., Ahn C.J., Seong K.M. et al. Inactivated Hantaan virus vaccine derived from suspension culture of Vero cells. *Vaccine.* 2003. 21: 1867–1873.
24. Li D, Dong G. Vaccines against hantaviruses in China. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS, and hantaviruses, Veyrier-du-Lac, France, 2001. p. 121.
25. Zhao T.G., Ying S et al. Effective appraisalment of inactivated vaccine against HFRS prepared from *Meriones unguiculatus* and *Alaetagus pumilio* kidney culture. In: Abstract of 4th international conference on HFRS and hantaviruses, Atlanta, 1998. p. 104.
26. Song G, Huang YC, Hang CS. Preliminary human trial of inactivated golden hamster kidney cell vaccine against HFRS. *Vaccine.* 1992. 10: 214–216.
27. Liu W.M., Song G, Zhang Q.F. Comparative studies on inactivating methods for production of inactivated cell culture vaccine against epidemic hemorrhagic fever. *Chin J Virol.* 1992. 3: 141–146.
28. Hang C.S., Xie Y.X., Wang S.W. Advances on development of purified bivalent vaccine against HFRS prepared on Vero cells. In: Abstract of 6th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses, Seoul, 2004. p. 152.
29. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Nabatnikov PA et al. et al. Development of an experimental vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical virology.* 2009. 26: 194–196. (In Russ.).
30. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK et al. Development of an experimental-industrial technology for the production of a vaccine for the prevention of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Remedium.* 2015. 6: 47–53. (In Russ.).
31. Hao F.Y., Hui L.G., Zhao X.L. Efficacy test for inactivated epidemic hemorrhagic fever vaccine using golden hamsters. *Chin. J. Biol.* 1996. 9: 69–72.
32. Ren K., Lu Q.X., Song G. Serological efficacy of the inactivated golden hamster kidney cell vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in human trial. *Chin J Exp Clin Virol.* 1996. 10: 10–15.
33. Zhu Z.Y., Zeng R.F., Yu X.Y. Efficacy of inactivated EHF vaccine in clinical trial. *Virol Sin.* 1991. 6: 315–319.
34. Yu Y.X., Liu W.X., Nei Z.L. Neutralizing antibody response in humans immunized with *Meriones gerbil* kidney tissue culture inactivated HFRS vaccine assessed by two methods. *Virol Sin.* 1992. 7: 176–180.
35. Chen H.X., Wang N., Zhang Y. Evaluation of the efficacy of vaccines against HFRS and study on their antibody dependent immunization enhancement and immunological strategy. In: Abstract of 4th international conference on HFRS and hantaviruses, Atlanta, 1998. p. 87.
36. Li D. Trends of HFRS epidemiology and the expanded program on immunization with hantavirus vaccines in China. In: Abstract of 8th international conference on HFRS HPS and hantavirus, Athens, 2010. p. 82.
37. Zhang Y.Z, Zou Y., Fu Z.F, Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis.* 2010. 16 (8):1195–1203.
38. Schmaljohn C.S. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. *Expert Rev Vaccines.* 2012. 11 (5): 511–513.
39. Chu Y.K., Jennings G.B., Schmaljohn C.S. (1995) A vaccinia virus-vectored Hantaan virus vaccine protects hamsters from challenge with Hantaan and Seoul viruses but not Puumala virus. *J. Virol.* 69 (10): 6417–6423.
40. Schmaljohn C. Vaccines for hantaviruses. *Vaccine.* 2009. 27: 61–64.
41. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Bashkirtsev VN, et al. Isolation and identification of strains of Hantavirus-pathogens of HFRS in the European part of Russia. *Medical virology.* 2008. 25: 142–150. (In Russ.).
42. Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2008. 14:617–625
43. Dzagurova TK, Morozov VG, Yunicheva YuV et al. The etiological role of the genotypes of the Dobrava virus in the morbidity structure of HFRS. *Medical virology.* 2009. 26: 165–167. (In Russ.).
44. Dzagurova TK, Solopova ON, Sveshnikov PG, Korotina N.A. et al. Development of an ELISA test system based on monoclonal antibodies to determine the specific activity of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vopr. virolog.* 2013. 1: 40–44 (In Russ.)
45. Barkhaleva OA, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP, Tkachenko EA, Dzagurova TK. Hemorrhagic fever vaccine with renal syndrome. *Biological products.* 2011. 1: 27–30. (In Russ.).
46. Schmaljohn C., Hasty S., Dalrymple J. Preparation of candidate vaccinia-vectored vaccines for HFRS. *Vaccine.* 1992; 10: 10–13.
47. Kamrud K., Nelle T., VanderZanden L. et al. Evaluation of naked DNA and alphavirus-based hantavirus vaccines. Abstracts of 4th Intern. Confer. on HFRS and Hantaviruses. Atlanta, USA, 1998, P. 95.
48. Hooper J., Kamrud K., Elgh F. et al. Development and testing of DNA vaccines against hantaviruses. *Am. J. of Trop. Med. and Hyg.* 1998; 59 (Supplement 3): 124–125.
49. Bharadwaj M., Lyons C., Wortman B., Hjelle B. Genetic immunization with *Sin Nombre* virus cDNAs induces T cell proliferative responses and antibodies in Balb/C mice. *Am J of Trop. Med. and Hyg.* 1998; 59 (Supplement 3), P. 124.
50. Yoshimatsu K., Yoo Y.C., Yoshida R. Protective immunity of Hantaan virus nucleocapsid and envelope protein studied using baculovirus-expressed proteins. *Arch. Virol.* 1993; 130 (3–4): 365–376.
51. Schmaljohn C.S., Chu Y.K., Schmaljohn A.L., Dalrymple J.M. Antigenic subunits of Hantaan virus expressed by baculovirus and vaccinia virus recombinants. *Virology.* 1990. 64 (7): 3162–3170.
52. McClain D.J., Summers P.L., Harrison S.A. et al. Clinical evaluation of a vaccinia-vectored Hantaan virus vaccine. *J. Med. Virol.* 2000; 60: 77–85.
53. Hammerbeck C.D., Wahl-Jensen V, Hooper J.W. Hantavirus. In: Barrett ADT, Stanberry L.R. (eds) *Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases.* Academic Press/Elsevier, London, 2009: 379–412.
54. Safronetz D, Hegde N.R., Ebihara H. et al. Adenovirus vectors expressing hantavirus proteins protect hamsters against lethal challenge with Andes virus. *J Virol.* 2009. 83: 7285–7295.

55. Yuan Z.G., Li X.M., Mahmmod Y.S., Wang X.H. A single immunization with a recombinant canine adenovirus type 2 expressing the seoul virus Gn glycoprotein confers protective immunity against seoul virus in mice. *Vaccine*. 2009; 27: 5247–5251.
56. Yuan Z.G., Luo S.J., Xu H.J. Generation of E3-deleted canine adenovirus type 2 expressing the Gc glycoprotein of Seoul virus by gene insertion or deletion of related terminal region sequences. *J. Gen. Virol.* 2010; 91: 1764–1771
57. Giese M. DNA-antiviral Vaccines: New developments and Approaches – a review. *Virus Genes* 1998; 17 (3): 219–32.
58. Lai W.C., Bennett M. DNA vaccines. *Crit. Rev. Immunol* 1998; 18 (5): 449–84.
59. Hooper J., Kamrud K., Elgh F., Custer D., Schmaljohn C. DNA vaccination with hantavirus M segment elicits neutralizing antibodies and protects Seoul virus infection. *Virology*. 1999; 255: 269–278.
60. Kamrud K., Hooper J., Elgh F., Schmaljohn C. Comparison of the protective efficacy of naked DNA, DNA-based Sindbis replicon, and packaged Sindbis replicon vectors expressing hantavirus structural genes in hamsters. *Virology*, 1999; 263: 209–219.
61. Boudreau E., Sellers K., Rusnak J. et al. Phase 1 clinical study on the safety, tolerability and immunogenicity of Hantaan and Puumala DNA vaccines. In: Abstracts of the 8th international conference on HFRS HPS and hantavirus, Athens, 2010. p. 83.
62. Filatov F, Tkachenko E, Schmaljohn C, Hooper J et al. Immune response to aerosol delivery of the cloned hantavirus genes. In: Abstracts of 7th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses, Buenos Aires, 2007. p. 187.
63. Boudreau E.F., Josleyn M., Ullman D. A Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vaccine*. 2012; 30: 1951–1958.
64. Zhao C., Zhao Y.S., Wang S. Immunogenicity of a multiepitope DNA vaccine against hantavirus. *Hum Vaccines Immunother.* 2012; 8 (2): 208–215.
65. Schmaljohn C.S., Spik K.W., Hooper J.W. DNA vaccines for HFRS: laboratory and clinical studies. *Virus Res.* 2014. 187:91–6.
66. Kwilas S., Kishimori J.M., Josleyn M. et al. A Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) DNA Vaccine Delivered Using a Spring-powered Jet Injector Elicits a Potent Neutralizing Antibody Response in Rabbits and Nonhuman Primates. *Current Gene Therapy*. 2014; 14: 200–210.
67. McCoy J.R., Mendoza J.M., Spik K.W. et al. Schmaljohn C.S., Sardesai N.Y., Broderick K.E. A multi-head intradermal electroporation device allows for tailored and increased dose DNA vaccine delivery to the skin. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11 (3): 746–54.
68. Hooper J.W., Moon J.E., Paolino K.M. et al. Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for haemorrhagic fever with renal syndrome delivered by intramuscular electroporation. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (5): 110–117.
69. Cichutek K. DNA vaccines: development, standardization and regulation. *Intervirology*. 2000; 43: 331–8.
70. Haese N., Brocato R.L., Henderson T. et al. Antiviral Biologic Produced in DNA Vaccine/ Goose Platform Protects Hamsters Against Hantavirus Pulmonary Syndrome When Administered Post-exposure. *PLoS Neglected Trop Dis.* 2015; 1: 19.
71. Hooper J.W., Brocato R.L., Kwilas S. A. et al. DNA vaccine-derived human IgG produced in transchromosomal bovines protect in lethal models of hantavirus pulmonary syndrome. *Sci Transl Med.* 2014. 26; 6 (264): 264–70.
72. Kobak L., Raftery M.J., Voigt S. et al. Hantavirus-1 induced pathogenesis in mice with a humanized immune system. *J. Gen. Virol.* 2015. 96: 1258–63.
73. Hjelle B. Vaccines against hantaviruses. *Expert Rev Vaccines.* 2002. 1: 373–384.

## 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>.
- **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 8(495)841-9002, ishmukhametov@chumakovs.su. ORCID: <https://doi.org/0000-0001-6130-4145>.
- **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>.
- **Мария Владимировна Баловнева** – ведущий 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://orcid.org/0000-0003-2198-7521>.
- **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>.
- **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, ryggjik@gmail.com. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-9038-7717>.
- **Оксана Александровна Леонович** – 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, e-mail:loa-73@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7463-1505>.
- **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: 29.06.2019. Принята к печати: 12.09.2019.

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>.
- **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>.
- **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)841-094centrglps@yandex.ru. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-6656-1682>.
- **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://orcid.org/0000-0003-2198-7521>.
- **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>.
- **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, ryggjik@gmail.com. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-9038-7717>.
- **Oksana A. Leonovich** – 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, loa-73@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7463-1505>.
- **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: 29.06.2019. Accepted: 12.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120>

## Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки»

А. Б. Белов\*, П. В. Куликов

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»  
Минобороны России, Санкт-Петербург

### Резюме

Анализируется история возникновения пандемий гриппа XX века и пандемии 2009 г., а также этапы параллельного развития учения о гриппе. Рассматриваются гипотезы и теоретические аспекты, объясняющие механизмы формирования сезонных эпидемий и пандемий. Обосновывается зооантропонозный генез пандемий гриппа типа А и антропонозная сущность сезонных «дрейфовых» эпидемий гриппа любых типов. С учетом разнообразия мнений специалистов, предлагается вернуться к обсуждению спорных эпидемиологических и вирусологических вопросов официально признанной ВОЗ в 2009 г. пандемии для разработки единой концепции пандемического гриппа на основе многоуровневой изменчивости его возбудителей. Обсуждается возможность совершенствования прогнозирования эпидемиологической (эпизоотической) обстановки по гриппу путем комплексного мониторинга предикторов пандемий (эпидемий, эпизоотий) в свиноводческих регионах лабораториями, в которых работают специалисты эпидемиологического и ветеринарного профиля. Предполагается, что вероятным возбудителем следующей пандемии станет вирус гриппа серотипа А(Н2N2).

**Ключевые слова:** грипп, пандемия гриппа «испанка», свиной грипп, история пандемий, изменчивость вирусов гриппа, прогнозирование пандемий

**Конфликт интересов не заявлен.**

**Для цитирования:** Белов А. Б., Куликов П. В. Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 109–120. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120>.

### Solved and Problematic Issues of Influenza epidemiology one hundred years after Spanish Flu Pandemic

A. B. Belov\*\*, P. V. Kulikov

Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia.

### Abstract

The history of influenza pandemics of the 20th century and the 2009 pandemic is analyzed, as well as the stages of parallel development of the influenza doctrine. Hypotheses and theoretical aspects explaining the mechanisms of formation of seasonal epidemics and pandemics are considered. Zoonanthroponosis locates the Genesis of pandemic influenza type A and type anthropogenic the essence of seasonal drift epidemics of influenza of all types. Taking into account the diversity of opinions of experts, it is proposed to return to the discussion of controversial epidemiological and virological issues officially recognized by WHO in 2009 of the pandemic to develop a unified concept of pandemic influenza on the basis of multi-level variability of the pathogens. We discuss the possibility of improving the prediction of epidemiological (epizootic) influenza situation by complex monitoring of the predictors of pandemics (epidemics, epizootics) in the hog production regions laboratories, epidemiological and veterinary profile. It is assumed that the probable causative agent of the next pandemic will be influenza virus of serasubtype A (H2N2).

**Keywords:** flu, spanish flu, swine flu, pandemic history, flu virus variability, pandemic prediction

**No conflict of interest to declare.**

**For citation:** Belov AB, Kulikov PV. Solved and Problematic Issues of Influenza epidemiology one hundred years after Spanish Flu Pandemic. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (5): 109–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120>.

\* Для переписки: Белов Александр Борисович, к. м. н., доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж. +7 9315428624, syezd2@mail.ru. ©Белов А. Б. и др.

\*\* For correspondence: Belov Alexander Borisovich, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of General and Military Epidemiology of Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Litera Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, Russia, 194044. +7 9315428624, syezd2@mail.ru. ©Belov AB. et al.

Несмотря на поступательный прогресс медицинской науки и практики, человечество уязвимо от многих опасных инфекционных болезней. К числу таких инфекций относится и грипп, который входит в число заболеваний, наносящих ощутимый урон социуму. Величайшим потрясением для человечества стала медико-социальная катастрофа XX века – пандемия «испанки», которая за два года (1918–1919 гг.) унесла по усредненным данным 20 млн человек, вдвое превысив боевые потери стран-участников Первой мировой войны. Вокруг тех эпидемических событий возникло много преувеличений и недоразумений, способствующих научным и коммерческим спекуляциям. Поэтому при изучении исторических аспектов эпидемий и пандемий важно учитывать уровень развития медицины в соответствующее им время. Хронология пандемий дает представление об основных этапах формирования эпидемиологической концепции гриппа и отражает прогресс медицинской науки и здравоохранения при решении задач борьбы с эпидемиями. Итоги столетнего изучения причин, условий и механизмов возникновения клинико-эпидемических проявлений гриппа позволяют систематизировать накопленные знания для их использования в работе специалистов-инфектологов. Надеемся, что обобщенный в обзоре опыт противостояния человечества эпидемиям гриппа будет полезен в образовательной деятельности и практике подготовки к встрече с очередной пандемией.

### **История пандемий и этапы развития учения о гриппе**

Проявления болезни, похожей на современный грипп, известны со времен Гиппократов. Исторические хроники сообщают, что с XII века за 4 столетия возникло более 130 эпидемий, в том числе, вероятно, три пандемии 1173, 1323, 1387 гг. В XVI веке медики уже знали основные клинико-эпидемиологические признаки гриппа и его эпидемий, причем наряду с этим названием болезни использовали термин «инфлюэнца». Крупные эпидемии 1729, 1781, 1830 и 1889 гг., по ретроспективным оценкам, также можно отнести к пандемиям. В 1889–1890 гг. врачами впервые были применены статистические методы изучения заболеваемости гриппом и смертности населения от него при описании эпидемий в ряде стран Европы и Америки. Так начался первый этап научного изучения эпидемиологии этой инфекции [16]. Однако эволюция учения о гриппе ускорилась только после пандемии «испанки»: медицинская наука в начале XX века уже находилась на том уровне, который позволял выявлять, оценивать и в какой-то степени решать проблемы гриппа.

### **Пандемия «испанки»**

Пандемия началась весной–летом 1918 г. на фоне слабой эпидемической волны острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и сезонного

гриппа. Во второй, более тяжелой волне смешанной заболеваемости осенью–зимой 1918 г. преобладал тот самый грипп, названный «испанкой», который многие связывали с заражением людей от свиней. Третья умеренная волна заболеваемости зимой–весной 1919 г. была, по-видимому, смешанной этиологии – за счет возбудителей «испанки» и другого сезонного гриппа, который сегодня отнесли бы к типу В или подтипу А(Н3N2). Во многих сельскохозяйственных регионах наблюдались эпизоотии зоонозного гриппа (среди свиней, кур, лошадей). Животные могли заражаться от людей и, наоборот; при этом зоонозный грипп у человека было невозможно отличить от одноименного антропонозного заболевания. Таким образом «испанка» изначально считалась конкретной болезнью («свиным» гриппом), но была, по сути, комплексом этиологически разных инфекций, сходных по симптоматике и клинико-эпидемиологическим проявлениям. Однако ведущую роль «испанки» в общем медико-экономическом ущербе человечеству в то время отрицать невозможно [15].

Интенсивность и динамика этой суммарной заболеваемости и катастрофическая смертность от нее и других воздушно-капельных инфекций (ВКИ) объяснимы: не было в то время этиотропных средств лечения и профилактики, систем верифицированной диагностики и эпидемиологического надзора. Безусловно, сказались на населении многих стран тяготы и лишения, вызванные войной. Провоцирующую роль сыграло «перемешивание» иммунных людей с восприимчивыми лицами: сначала тотальная мобилизация, тяжелые условия существования военнослужащих, а затем массовая демобилизация. Эти факторы сочетались с переполненными учебными центрами, госпиталями и лагерями беженцев, военнопленных, демобилизованных и их перемещениями. В конце войны началась мировая экономическая депрессия и массовая миграция рабочей силы, в том числе из Юго-Восточной Азии (в основном из Китая – общеизвестного резервуара пандемических возбудителей гриппа). Все это в совокупности обусловило возникновение и распространение эпидемий гриппа, слившихся в пандемию катастрофического масштаба. Только к 1920 г. пандемия завершилась переходом в обычные сезонные эпидемии.

### **История изучения этиологии и эпидемиологии пандемического гриппа**

В период начавшихся процессов урбанизации, научно-технической революции и глобализации ущерб от пандемий актуализировал для ученых задачу по развитию эпидемиологии и молодых наук вирусологии, иммунологии, вакцинологии, молекулярной биологии. Поиск возбудителя гриппа не подтвердил его предполагаемую бактериальную этиологию. Во время пандемии «испанки» возникло подозрение на этиологическую роль неизвестных



вирусов. Уникальный мир вирусов был открыт Д. И. Ивановским в 1892 г., а к 1920 г. уже стали известны возбудители ряда вирусных болезней человека. В 1931–1932 гг. ученый-ветеринар Р. Шоуп изолировал вирус гриппа свиней, который ретроспективно связали с пандемией «испанки». В этой ассоциации заложены корни не совсем точного обозначения пандемии, а также ее предполагаемого возбудителя – вируса «свиного» гриппа. В 1933 г. У. Смит, К. Эндрьюс и П. Лейдлоу изолировали вирус гриппа человека, который в 1947 г. был обозначен как вариант этого возбудителя. К этому времени стало очевидно, что возбудителей гриппа несколько типов. После 1957 г. данный вариант подтипа А-1 из-за особенностей поверхностных белков вириона был отнесен к подтипу А(H1N1) вируса гриппа типа А. К нему же отнесли вариант А(Hsw1N1) или А(H1N1)sw, ретроспективно считавшийся классическим вирусом гриппа свиней и возбудителем «испанки». Затем добавили подтип А(H0N1), на самом деле вариант 1927–1929 гг. того же подтипа А(H1N1). Последним в эту группу включили вариант возбудителя, вызвавшего цикл эпидемий 1946–1957 гг. Он первым получил обозначение формулой А(H1N1), объединившей позже упомянутые антигенные варианты вирусов в единый подтип возбудителя гриппа типа А. После открытий Т. Френсисом и Т. Меджиллом в 1940 г. второго самостоятельного возбудителя, отнесенного к типу В, и изоляции Р. Тейлором в 1949 г. третьего гриппозного вируса типа С, эта дифференциация возбудителей гриппа закрепилась (ВОЗ, 1971 г.). Вирусы последних двух типов были признаны антропонозными, но не пандемическими возбудителями, циркулирующими постоянно. Однако в отличие от вирусов типа А, их изменчивость оказалась менее активной и проявлялась в последовательной смене только обновившихся антигенных вариантов.

Продолжавшееся с 1940–1950 гг. изучение поверхностных белков вирионов гемагглютина (Н) и нейраминидазы (N) подтвердило их ведущую роль в изменчивости любого возбудителя гриппа на уровнях вариантов и типов, а у вируса гриппа А – и подтипов. Открытие феномена «антигенного дрейфа» (1947 г.) многое объяснило в периодичности сезонных эпидемий и особенностях иммунного ответа у людей. Утвердилось мнение, что гемагглютинин вируса обеспечивает инфицирование человека, а нейраминидаза – развитие заболеваний у восприимчивых людей. Поверхностные антигены вирионов в ходе циркуляции фенотипически изменчивы. Антигенный дрейф – это результат накопления спонтанных точечных мутаций в геноме вируса, когда изменяется последовательность генов в структурах Н и N, из-за чего эти белки не распознаются иммунными клетками хозяина. Сбой в определении ими «своего» и «чужого» приводит к инфицированию и болезни. Такие вирусы становятся вирулентными для

восприимчивых организмов, легче преодолевают их иммунорезистентность. Способствует продолжению циркуляции и дрейфа эпидемических клонов селекция (отбор) вирионов с измененными структурами Н и N, провоцируемая дефицитом популяционного иммунитета к гриппу части населения.

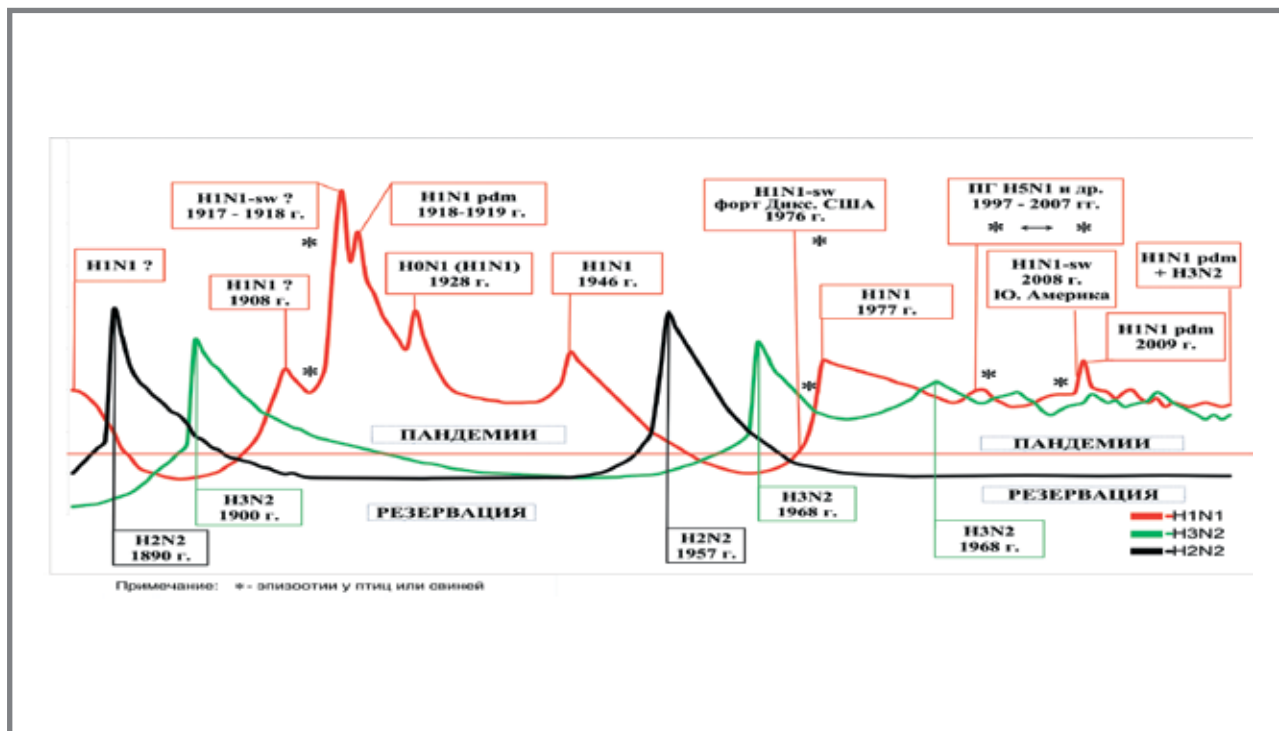
### Пандемия «Сингапурского» гриппа

Следующие за «испанкой» пандемии гриппа изучались усовершенствованными вирусологическими и иммунологическими методами. Пандемия 1957 г. началась в виде локальных эпидемических вспышек гриппа летом на фоне Московского всемирного фестиваля молодежи и студентов. Вторая (основная) волна заболеваемости гриппом осенью и зимой охватила многие страны. Смертность населения составила около 2-х млн человек и 0,2% летальность среди госпитализированных, что значительно превысило потери от гриппа за предыдущие 10 лет. Впервые зафиксировали второй тип изменчивости Н и N вирусов гриппа, что позволило научно обосновать феномен антигенного «шифта» (сдвига) – смены возбудителя подтипа А(H1N1) вирусом другого подтипа А(H2N2). Действительно, было установлено прекращение циркуляции возбудителя предшествующего цикла, а в 1964 г. зарегистрировали второй подъем заболеваемости за счет дрейфового варианта этого вируса. «Новый» возбудитель был признан большинством исследователей антропонозным и пандемическим при полной замене Н и N вириона на другую комбинацию антигенов. Кардинальное обновление поверхностных белков проявилось высокой заболеваемостью населения и значительной тяжестью болезни, так как большинство людей с этим возбудителем раньше не встречалось. Неудивительно, что применяемые с 1940-х гг. первые моновалентные вакцины, содержащие антигены вируса А(H1N1), оказались малоэффективными [16].

Первоначальный пессимизм в отношении эффективности гриппозных вакцин, основанный на гипотезе периодического перехода непрерывного дрейфа вириона в шифт, способствовал разработке средств экстренной профилактики и этиотропной терапии гриппа. Однако вскоре подтвердилось мнение ученых (в том числе академиков А. А. Смородинцева и В. Д. Белякова) об ограниченности количества сероподтипов вирусов гриппа А: у пожилых людей в сыворотке крови, взятой в разное время до начала пандемий XX века, позже обнаружили антитела к их «будущим» возбудителям. Методом «серологической археологии», установили, что вирус А(H2N2) уже циркулировал в пандемию 1890–1900 гг. (рис. 1, табл. 1). Это означало способность возбудителей гриппа А к возврату в циркуляцию после длительной резервации (персистенции) среди населения (циклы Френсиса). Правда, сторонники зоонозной гипотезы происхождения пандемий гриппа А, настаивали на резервации пандемических вирусов в популяциях

**Рисунок 1. Гипотетическая схема многолетней периодичности пандемических циклов циркуляции возбудителей гриппа типа А**

**Figure 1. Hypothetical scheme of the long-term periodicity of pandemic cycles of circulation of type A influenza pathogens**



животных, в частности свиней и птиц, подверженных периодическим эпизоотиям [3,5,7,8]. Все исследователи соглашались, что истощение восприимчивых людей и снижение вирулентности возбудителя гриппа в пандемическом цикле приводит к смене его конкурентом, набирающим вирулентность в фазе резервации. Вопрос заключался в том, кто составляет этот резервуар вируса гриппа А, и как формируется пандемический потенциал возбудителя.

### Пандемия «Гонконгского» гриппа

Пандемия 1968–1969 гг. была легче предыдущей, однако привела к 1 млн смертей и 0,1% летальности среди госпитализированных пациентов. Научное сообщество признало в качестве антигенного шифта замену не только двух, но даже одного поверхностного антигена (в данном случае гемагглютинаина). Вирус отнесли к подтипу А(Н3N2); он также вытеснил вируса-предшественника, проявил высокую антигенную изменчивость и дал в дальнейшем большое количество дрейф-вариантов. Результаты сероархеологии подтвердили циркуляцию этого вируса среди людей в 1901–1918 гг. и участие его антигенов в эпизоотиях у свиней, лошадей, кур. Была уточнена периодичность сезонных эпидемий, вызванных дрейфовыми вариантами вирусов типов А и В (Э. А. Фридман). Выявленные минициклы заболеваемости включали от 2–3 для гриппа А и 4–6 для гриппа В последовательных почти ежегодных сезонных эпидемий,

иницированных одними и теми же дрейфовыми вариантами соответствующих подтипов вирусов. Последовательное снижение заболеваемости людей в пандемическом цикле и облегчение клинического течения болезни за счет проэпидемичивания населения завершалось очередной пандемией. С формированием «свежего» дрейфового варианта вируса заболеваемость гриппом и тяжесть вновь увеличивались, но всегда в меньшей степени, чем при предшествовавшем мини цикле. Тенденцию антигенного дрейфа можно было отслеживать и прогнозировать время формирования очередного дрейфового варианта вируса, хотя не всегда точно. Появилась возможность корректировать состав дивалентных, а затем и трехвалентных гриппозных вакцин, включающих типы гриппа А и В путем введения в них антигенов обновленных дрейфовых вариантов, что повышало эффективность препаратов [1,4,911].

### Изучение антигенной изменчивости зоонозных вирусов гриппа типа А

В 1970-е гг. сторонники зоонозной гипотезы резервации возбудителей гриппа доказали, что вирус типа А постоянно циркулирует среди диких птиц и некоторых видов млекопитающих. Он способен передаваться домашним и сельскохозяйственным животным, в том числе птицам и свиньям в агроцепнозах, и вызывать крупные эпизоотии. Случаются спорадические заболевания и локальные вспышки у людей, заразившихся при контакте с животными

**Таблица 1. Хронологическая характеристика циркуляции вирусов гриппа типа А с конца XIX века по настоящее время**  
**Table 1. Chronological characteristic type A influenza virus circulation from the end of the 19th century to the present**

Серотипы вируса типа А Type A virus subtypes		Начало пандемического цикла (годы) Beginning of the pandemic cycle (years)	Окончание пандемического цикла (годы) Pandemic cycle end (years)	Эпидемический интервал (лет) Epidemic interval (years)	Резервационный интервал (лет) Reservation interval (years)
A (H2N2)		1889–1890	1899–1900	10–11	57 (до 1957 г.)
A (H3N2)		1899–1900	≥ 1918	≥ 18	≥ 50 (до 1968 г.)
A (H1N1)	A (H1N1)	1908	1918	10–11	59 (до 1977 г.)
	A (H1N1) pdm	1918	1957	39	20 (до 1977 г.)
	Суммарно Total	1908	1957	49	20 (до 1977 г.)
A (H2N2)		1957	1968	11	≥ 51
A (H3N2)		1968	–	≥ 51	–
A (H1N1)	A (H1N1)	1977	2009	32	≥ 10
	A (H1N1) pdm	2009	–	≥ 10	–
	Суммарно Total	1977	–	≥ 42	–

Примечание: 1. Вирусы A (Hsw1N1) или A (H1N1)sw и A (H1N1) pdm, A (H0N1) и A (H1N1) объединены в подтип A (H1N1). 2. Вирус пандемии «Испанки» и возбудитель пандемии 2009 г. обозначены как подтип A (H1N1)pdm.  
 Note: 1. The viruses A (Hsw1N1) or A (H1N1) sw and A (H1N1) pdm, A (H0N1) and A (H1N1) are combined into a subtype A (H1N1). 2. Spanish flu pandemic virus and the 2009 pandemic causative agent are designated as subtype A (H1N1) pdm.

или через факторы внешней среды. Антигенный дрейф вирусов у животных менее значим в эпизоотическом процессе, чем у людей в эпидемических проявлениях. Возможно, поэтому убедительных фактов укоренения среди населения зоонозных вирусов и передачи их от человека человеку нет. Исключение среди теплокровных представляют только свиньи, популяции которых и сейчас считают «плавильным котлом», где вирусы птиц и млекопитающих подвергаются преадаптации к человеческому организму, формируя механизм преодоления его видовой резистентности. Однако большинство ученых полагают, что закрепиться в циркуляции среди населения в качестве антропонозных возбудители без кардинального изменения структур H и N они не способны [8,11,15].

Считается, что внутренние белки вириона слабо изменчивы; они отражают этапы эволюции

вирусов гриппа от зоонозных возбудителей к антропонозным паразитам, а поверхностные белки (H и N) активно участвуют в антигенной изменчивости популяций вирусов, особенно при дрейфе. Реассортация (пересортировка) генов путем обмена H и N вирионов и замены в последовательностях аминокислот наружных и внутренних белков, способствуют преодолению обновленным зоонозным возбудителем барьера резистентности человека (животного) на видовом уровне и инициирует у него инфекционный процесс. Закрепление антропонозного механизма передачи во взаимодействующих популяциях такого вируса и человека и развитие пандемий зависит больше от реассортаций с участием H и N вирионов при достаточной степени обновления состава всех белков, а также упомянутых реакций иммунорезистентности хозяев при подходящих условиях [4,6,13].

Наиболее адаптированным из зоонозных гриппозных вирусов к организму человека является возбудитель гриппа свиней A(Hsw1N1) или «сН1N1». Именно он является «прародителем» возбудителя гриппа человека A(H1N1): свиньи, как и приматы, наиболее близки по генотипу и строению рецепторного аппарата клеток органов дыхания к *Homo sapiens*. Теоретически серотипов зоонозных вирусов гриппа А в природе столько, сколько пар комбинаций Н и N (более 140), а всего, по новым данным, установлено 18 типов первых и 11 типов вторых; возможно, их гораздо больше [5,8,11]. У диких животных пока обнаружено около 80 таких неустойчивых продуктов «пересортировки» вирусов-реассортантов и рекомбинантов; свыше 20 из них активно циркулируют, в основном у птиц, например, вирус A(H5N1), A(H5N6), A(H7N9), A(H7N2) и др. Наиболее вирулентные из них периодически вызывают падеж животных (в том числе одомашненных), особенно при неблагоприятных условиях, ослабляющих их иммунитет. Возможны отдельные заболевания и массовые вспышки у персонала крупных ферм при «веерных» заражениях в ходе эпизоотий. В биосфере циркулируют зоонозные вирусы с различной вирулентностью и относительной резервуарной специфичностью к своим хозяевам. Хозяева вирусов обмениваются ими, в результате происходят перекрестные смены одного или обоих антигенов, возникают новые комбинации, не купируемые сопротивляемостью иммунодефицитных животных. Так развиваются эпизоотии в дикой природе и у синантропных животных, от которых заражаются люди [3,6,8,14].

Различия упомянутых процессов пересортировки генов в том, что на популяционном уровне реассортация реализуется в организмах разных видов хозяев, а рекомбинация происходит в организмах одного вида хозяина. Так, помимо трех субтипов возбудителя гриппа А, свойственных человеку, среди людей и животных циркулируют неустойчивые антропонозные рекомбинанты естественного и вакцинного происхождения, относящиеся к подтипам A(H1N2), A(H2N1) и A(H3N1). Возможно, рекомбинации тоже имеют отношение к пандемическому (панзоотическому) процессу или к антигенному дрейфу. Закономерности реассортаций были хорошо изучены в 1990-е гг. и начале нового века в связи с массовыми эпизоотиями среди диких водоплавающих птиц и возникновением ряда антропургических очагов «птичьего» гриппа A(H5N1) и других подтипов [5,8,11,15]. У людей этот грипп протекал по-разному, иногда с летальными исходами, но не только пандемии, но даже заметной эпидемии где-либо так и не наблюдалось. Если организм человека для птичьих вирусов гриппа «биологический тупик», то относительно гриппа свиней подобный вопрос долго не прояснялся из-за корпоративной закрытости ветеринаров и производителей свинины. Поэтому эпидемическая ситуация 1976 г. в форте Дикс (штат Нью-Джерси, США)

не была расследована должным образом; некоторые сведения были опубликованы только через 20 лет. Эта поучительная история и новые научные данные, возможно, выведут на компромиссную гипотезу, объясняющую происхождение пандемий гриппа [5,6,12,16].

### Эпидемическая вспышка «свиного» гриппа в 1976 г.

В январе–феврале в военном учебном центре Дикс среди новобранцев, на фоне заболеваемости ОРЗ и сезонным гриппом A(H3N2)/Виктория/3/75, возникла локальная эпидемическая вспышка ОРИ. Возбудитель был идентифицирован как вирус гриппа свиней A(Hsw1N1), антигенно близкий вирусу «испанки». Межконтинентальные связи и свойства подобных вирусов тогда только начинали изучаться молекулярно-биологическими методами. За месяц переболело 13 человек, у пятерых грипп осложнился пневмонией, и один из них умер. Серологическое обследование выявило 230 вирусоносителей с передачей возбудителя среди некоторых лиц до 4–7-го пассажира. Вирусоносителей в отдельных командах было до 40–45% личного состава [5,12,17]. Эпидемиологических связей не установлено, кроме того что данный регион – свиноводческий (позже признали наличие эпизоотий на некоторых фермах). Посчитали, что инфицирование вирусом произошло при прибытии рекрутов в сборный пункт, откуда они занесли его в центр. Местное население болело исключительно гриппом A(H3N2)/Виктория. Против «неизбежной пандемии испанки» планировалась иммунопрофилактика вакциной из идентифицированного зоонозного вируса. Однако процессы производства вакцины и испытаний затянулись на 7,5 месяца. За это время гриппозной эпидемии так и не случилось (регистрировались обычные ОРЗ), но все-таки привили около 45 млн человек из групп риска, в том числе детей с хронической патологией. В ходе прививок возникли осложнения, 3 летальных исхода; были большие убытки от судебных исков. В декабре программу закрыли, поскольку вирус свиней еще до вакцинации прекратил циркуляцию среди людей. Через год возникла пандемия гриппа A(H1N1), возбудитель которого «вернулся» из резервации после 20-летнего отсутствия (рис. 1, см. табл. 1).

### Пандемия «русского» гриппа 1977 г.

Эпидемия «русского» гриппа началась в Северном Китае, распространилась по странам Юго-Восточной Азии, проникла в СССР и Европу. «Умеренно» вирулентный возбудитель, идентифицированный в г. Хабаровске, оказался антигенно близким вирусу A(H1N1), изолированному в 1947 г. Эпидемии слились в пандемию, которая считается самой легкой из всех известных. Болели, в основном, люди в возрасте до 20 лет, т. е. родившиеся после 1957 г. и не встречавшиеся с подобным вирусом. Возбудитель надолго «укоренился» среди

населения, но не вытеснил параллельно циркулирующего вируса подтипа A(H3N2), и они оба, совместно с вирусом типа В, вызывали поочередные или смешанные сезонные эпидемии. Специалисты отмечали преемственность дрейфовых изменений родственных вирусов 1946–1957 гг. и возбудителя 1977 г., а также медленный характер дрейфа, редкие и нетяжелые сезонные эпидемии.

Казалось бы окончательно подтвердилась антропонозная гипотеза гриппа типа А. Однако с 1997 г. в течение ряда лет среди населения Китая и других стран Юго-восточной Азии, а затем и на других континентах возникали локальные эпидемические вспышки «птичьего» гриппа A(H5N1) с летальными исходами. В разных странах случались массовые эпизоотии на путях осенней миграции водоплавающих пернатых и болели млекопитающие-хищники, возникали заболевания людей на производствах продукции из птицы. Несмотря на панические прогнозы и начавшуюся разработку вакцин против «птичьего» гриппа ажиотаж прекратился, поскольку пандемии зоонозного гриппа так и не возникло. Принятыми медико-ветеринарными мерами, эту проблему, видимо, на какое-то время решили [8,18,19].

### Пандемия «калифорнийского» гриппа

Эта пандемия была объявлена ВОЗ 11.06.2009 г. при росте заболеваемости тяжелым гриппом и количества умерших от него людей в Мексике и США. Первый летальный исход был зарегистрирован в апреле у ветеринара, стажировавшегося на свиноводческой ферме в Техасе. Однако подобные заболевания на фоне угасающей сезонной волны предшествовавшего гриппа смешанной этиологии A(H1N1)/Брисбен/59/2007, A(H3N2) и В, а также различных ОРВИ отмечались в Мексике еще в феврале. Позже выяснилось, что в конце 2008 г. в странах Южной Америки возникали эпизоотии гриппа в свинном поголовье. Изолированные от больных людей возбудители оказались гомогенными тройными реассортантами «свиных» (двух линий), птичьего и человеческого вирусов гриппа, относившимися к подтипу A(H1N1). По ряду признаков методом «обратной генетики» и моделированием было установлено сходство реассортантов с вирусом «испанки». Пандемический возбудитель сформировался, как полагали вирусологи, при инфицировании свиней от больных людей вирусом прежнего антропонозного гриппа A(H1N1)-Брисбен, циркуляции его среди животных и реассортациях с обменом между ним и зоонозным возбудителем некоторыми генами. Благоприятным фоном послужили продолжающиеся эпизоотии и слабая сезонная эпидемия гриппа среди населения на свиноводческих территориях. Впервые было установлено, что у «нового» пандемического вируса не произошло замены Н и/или N. Однако геномные последовательности аминокислот поверхностных и внутренних белков реассортанта значительно отличались

от подобных антропонозных вирусов-предшественников 1977–2008 гг. [6,10,13]. На этот раз, в отличие от предыдущих пандемий, регион формирования пандемического клона как будто бы не был связан с Юго-Восточной Азией. Заболеваемость людей распространилась на соседние Мексику и США страны, но этот процесс в мире не был быстрым, как ожидалось. С сентября заболеваемость охватила другие континенты, чему способствовали сезонные условия: «перемешивание» в организованных коллективах детей, подростков, молодежи, а затем и факторы холодного периода года [10,20,21]. Постепенно менялась этиологическая структура воздушно-капельных инфекций: в октябре преобладал грипп (до 50% и более). В структуре гриппозной заболеваемости доминировал пандемический грипп, получивший вначале обозначение по возбудителю A(H1N1)sw1-Калифорния/07/09. Он еще с мая многими традиционно ассоциировался со «свиным» гриппом («испанкой»). В дальнейшем эксперты ВОЗ предложили формулу A(H1N1)pdm09, поскольку стала очевидной антропонозная сущность эпидемий гриппа. Также на этом настаивали производители и продавцы свинины, терпящие убытки от антирекламы [10,14,22].

Доля пандемического клона в эпидемических очагах верифицированного гриппа достигла 90% и более, а клон предшественника постепенно исчез из циркуляции. Все страны уже осенью были охвачены пандемией. К концу года заболеваемость стала быстро снижаться, смягчилась клиническая картина гриппа, уменьшилась доля пандемического клона, и он стал проявлять слабую гетерогенность, возросла доля негриппозных возбудителей, изолированных от больных. Активизировались другие возбудители гриппа, которые в ряде стран вызвали умеренную волну заболеваемости. В январе 2010 г. случаи пандемического гриппа стали носить спорадический характер, и весной восстановилась до пандемической ситуация и ВОЗ в июне объявила завершение пандемии. Однако в следующем году возникла умеренная волна активности пандемического клона, но заболеваемость уже больше напоминала сезонную эпидемию. В следующие годы вирус продолжал участвовать в сезонных эпидемиях гриппа. Таковы в обобщенном виде особенности этой пандемии, схожей по ряду черт с «испанкой» и другими пандемиями, однако не прояснившей всех спорных вопросов, несмотря на современные диагностические технологии [23,25]. Итоги пандемии оказались менее тяжелыми, чем предполагалось на фоне панических ассоциаций с «испанкой». Количество этиологически подтвержденных случаев смерти от гриппа в мире составило, по разным данным, от 18 до 21 тыс., летальность среди госпитализированных – 0,03%, хотя летом – осенью достигала в некоторых странах 7–8%. В период пандемии 77,6% изолированных вирусов гриппа принадлежали подтипу A(H1N1)pdm09 [7,15,20,21].

### Итоги пандемии 2009 г. в России

Первая волна заболеваемости при заносе гриппа с зарубежных курортов в Россию летом распространялась медленно (сезонные факторы, способствующие распространению гриппа в это время не активны). Однако именно тогда на фоне спорадических заболеваний возникло немало осложнений гриппа и летальных исходов. Заболевали люди преимущественно молодого и среднего возраста; они поздно обращались в медучреждения и успевали заражать окружающих. Несколько ранее так было и в других странах [6,11,20,22]. В ходе второй осенне-зимней волны заболеваемость гриппом регистрировалась уже во всех регионах страны; в октябре она доминировала среди всех ВКИ, а пик заболеваемости пришелся на конец ноября (30,4% в этиологической структуре ВКИ). В декабре началось снижение заболеваемости ВКИ при медленном уменьшении доли гриппа, в феврале 2010 г. на фоне роста заболеваемости ОРЗ, гриппом В и А(Н3N2) вирус А(Н1N1)pdm09 выявлялся только у 1% заболевших. Всего в стране переболело пандемическим гриппом 13,26 млн человек (по данным экстраполяции), что почти на 6 млн больше, чем в аналогичный период предыдущего года, когда эпидемии гриппа практически не было. Из числа заболевших лиц 60,5% составляли взрослые, из них на возрастную группу 18–39 лет приходилось 44,2%.

В России население пострадало от эпидемий гриппа меньше, чем в странах Америки и Европы – показатель смертность был существенно ниже. У госпитализированных взрослых, правда, доминировали среднетяжелые формы гриппа при небольшом количестве тяжелых, но пожилые люди болели в легкой форме. Конечно, отмечались среди заболевших пожилых летальность и избыточная смертность, вызванные гриппом, но они были на уровне эпидемий 1980–1990 гг. Это можно объяснить перенесением многими из них в 1930–1940 гг. гриппа А(Н1N1). Ведь пандемический клон по генетической структуре оказался ближе к потомкам вируса «испанки» 1928–1957 гг., чем к возбудителям 1977–2008 гг. [6, 10, 14, 21]. Дети и военнослужащие по призыву перенесли грипп тоже легче других категорий населения, хотя болели не реже обычного. В воинских коллективах преобладали легкие формы гриппа (80%) при 0,6% тяжелых форм. Молодое поколение могло неоднократно переносило подобный сезонный грипп до пандемии, и видимо, частично приобрело некоторую перекрестную иммунологическую память, несмотря на слабую гомологию возбудителей 1977–2008 гг. и пандемического вируса.

Подтвердилась аксиома: чем позже возникают эпидемии в стране при пандемии, тем легче протекают заболевания и медленнее распространяется грипп. Органы здравоохранения успели провести профилактические и противозидемические мероприятия с учетом опыта подготовки к ожидаемым,

но не состоявшимся пандемиям «птичьего» гриппа и атипичной (коронавирусной) пневмонии [8,18,19,26]. Стоит отметить рациональную и своевременную организацию профилактической работы. Планы противозидемических мероприятий в стране начали реализовывать на местах с конца августа–начала сентября. Например, в войсках и на флоте заблаговременно были закуплены средства экстренной профилактики и вакцины, развернуты внештатные изоляторы и организованы наблюдательные меры. В изоляторах частей лечились только военнослужащие с легкими и не осложненными формами заболевания. Летальные исходы были в единичных случаях; их количество среди военнослужащих и гражданской молодежи подобной возрастной группы несопоставимо. Органы местного здравоохранения и медицинской службы ВС РФ обеспечили повышенное внимание к профилактике заболеваний в группах риска, а также ранней изоляции, госпитализации и лечению заболевших. Особое значение в облегчении бремени пандемии в России приобрела иммунопрофилактика, хотя вакцинация ожидаемой новой моновалентной пандемической вакциной практически не состоялась.

Руководство МЗ РФ в сложных условиях из-за всеобщей задержки производства пандемической вакцины приняло правильное решение относительно иммунизации населения по эпидемическим показаниям. С сентября 2009 г. на фоне еще спорадической заносной заболеваемости гриппом А(Н1N1)pdm09 начались прививки трехвалентной вакциной прежнего антигенного состава детей и подростков, а затем и других категорий риска в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Было привито около 30% населения (в целом в мире 5–10%). У привитых практически не было летальных исходов, а умершие от осложнений были не вакцинированы против гриппа и, как правило, поздно обращались в медучреждения.

В войсках (на флоте), где охват прививками превышал 80% контингента, вакцинация была еще эффективнее. Есть основание считать, что иммунопрофилактика населения и военнослужащих значительно уменьшила возможный медико-экономический ущерб от пандемического гриппа. Не исключено также положительное влияние в эпидемических очагах экстренной профилактики, правда, это не подтверждено с позиции доказательной медицины. В целом можно заключить, что приобретен полезный опыт в организации борьбы с пандемическим гриппом в самой крупной стране мира, находящейся в сложных социально-экономических условиях.

Итоги пандемии 2009 г. подтвердили ряд положений эпидемиологии и вирусологии гриппа, сформулированных при обобщении опыта пандемий и эпидемий XX века. Вместе с тем возникли новые вопросы и гипотезы, обсуждение которых выходит за рамки данной статьи; мы их только

обозначим для продолжения дискуссии с позиций эпидемиологов. Например, очевидна неоднозначность общепринятых критериев пандемии. Это дает основание некоторым специалистам считать заболеваемость в 2009 г. проявлением глобальной эпидемии [7,15,22]. Речь идет об уровне, динамике, структуре заболеваемости, скорости ее распространения, смертности, летальности, экономическом ущербе и т.д. Ведь тяжесть пандемий зависит от длительности предшествующей резервации вируса, а эпидемий – от продолжительности антигенного дрейфа пандемических возбудителей и их конкуренции. Упомянутые критерии зависят от колебаний размера иммунной и восприимчивой прослойки населения, которые регулируются динамикой социальных и природных условий (рис. 1, см. табл. 1). Да и уровни развития медицины в разные исторические периоды нельзя не учитывать: иначе сопоставление пандемий даст односторонние результаты. Не являются исчерпывающими и данные сероархеологии, поэтому их не всегда считают абсолютными доказательствами. Все эти критерии нужно уточнить, от них зависят решения ВОЗ и эффективность мероприятий в регионах по борьбе с пандемиями и эпидемиями [6,9,27,28].

Главным отличием пандемии от глобальной дрейфовой эпидемии с 1957 г. считается степень сходства (гомологии) сравниваемых возбудителей по общей антигенной структуре H и N. Этот критерий до 2009 г. сомнению не подвергался и позволял дифференцировать антигенный дрейф и шифт. Реассортация структуры возбудителя пандемии 2009 г. затронула как поверхностные, так и внутренние белки тройного реассортанта, получившего комбинацию генов от вирусов птиц, свиней и человека, что не соответствовало прежним представлениям о дрейфе и шифте. Несмотря на это, эпидемическую ситуацию в мире оценили как «пандемию по типу шифта», хотя, по сути, больше подходила формула «не дрейф, не шифт». Налицо противоречие: пандемия была, а подтип ее возбудителя по главным маркерам (H и N) не изменился. При отсутствии в 2009 г. молекулярно-биологических методов исследований внутреннюю перестройку H и N вируса 1977–2008 гг. приняли бы за выраженный антигенный дрейф в ходе глобальной эпидемии. Повторная пандемия через 30 непандемических лет, вызванная возбудителем прежнего серотипа, ставит под сомнение прежнюю концепцию антигенного шифта. Таким образом, требуется уточнение представлений об антигенной изменчивости вирусов гриппа с учетом двух, а то и трех уровней взаимодействия возбудителей и их хозяев.

Общеизвестно, что основной резервуар гриппа типа А и его вирусов разных подтипов – дикие водоплавающие пернатые, от которых заражаются одомашненные птицы, а через них и млекопитающие, в том числе свиньи. Среди последних циркулирует собственный вирус гриппа свиней – продукт

эволюции патогенного паразитизма зоонозных возбудителей и адаптации их к резервации в высших организмах, включая человека. Этот вирус для людей не так опасен, как пандемический вариант (Форт Дикс, 1976 г.). Свиньи являются основным резервуаром для «своего» вируса и могут быть промежуточным – для его «потомка» перспективного пандемического антропонозного возбудителя гриппа. При заражении свиньи гриппом от человека обычный антропонозный дрейфующий вирус обменивается некоторыми генами с зоонозным вирусом в организме коинфицированного животного. В результате реассортации при пассаже антропонозного вируса через организмы иммунодефицитных животных существенно обновляется внутренняя структура H и N, а также других белков вириона. Это усиливает вирулентные свойства возбудителя при инфицировании иммунодефицитных людей. Среди свиней начинаются эпизоотии, а у людей несколько позже – эпидемические вспышки гриппа с передачей от человека человеку. Сначала этот процесс протекает скрытно на фоне низкой заболеваемости людей гриппом, вызываемым вирусом-предшественником, как это было, видимо, в 1976–1977 гг. и в 2008 – 2009 гг. Затем вирус-предшественник вытесняется и развивается эпидемия, переходящая в пандемию. Правомерен вывод, что возбудители гриппа А, циркулирующие в популяциях свиней по закономерностям эпизоотических процессов, участвуют в формировании пандемического потенциала антропонозных вирусов, инфицировавших животных. Однако из массы постоянно возникающих реассортантов пандемию может вызвать только тот, который в ходе эволюции уже давно приобрел и периодически воспроизводил именно такую структуру H и N, а также внутренних белков вирионов, которая обеспечивала преодоление видовой иммунной защиты человека. Необходимыми и достаточными условиями-регуляторами для этого являются одновременные эпизоотии и эпидемии, активные зоонозные и антропонозные механизмы и пути передачи в резервуарах, иммунодефицитные состояния и пониженная популяционная иммунорезистентность животных и людей.

Видимо, в прежние времена вследствие отсутствия высокочувствительных вирусологических и иммунологических методов исследований и при корпоративной закрытости ветеринаров не удавалось установить эту скрытую циркуляцию препандемического возбудителя (1956–1957 гг. и 1967–1968 гг.). Поэтому пандемия постоянно захватывала общество врасплох и приносила сюрпризы. Очевидно, что без мониторинга заболеваемости гриппом свиней ранняя диагностика возбудителя пандемии просто невозможна, поэтому необходимо взаимодействие инфектологов с ветеринарными учреждениями. Возможно ускорение идентификации препандемических и эпизоотических возбудителей гриппа и сокращение

времени производства вакцин за счет применения биоинформационного подхода к прогнозированию вакцинных штаммов на очередной и последующие сезоны [28]. Потенциал этой методологии может использоваться не только для оценки тенденций дрейфа возбудителей гриппа, но и для мониторинга, отбора и депонирования потенциальных препандемических штаммов на случай принятия решений о производстве вакцин для иммунизации групп высокого риска в ранние сроки начала пандемии.

При обсуждении эпидемиологических предикторов пандемии есть смысл обратить внимание на незамеченное ранее явление слабого цикла заболеваемости гриппом 1908–1918 гг. перед пандемией «испанки», когда отмечался зоонозный грипп на фоне смешанной эпидемии, вызванной вирусами A(H3N2) и, вероятно, A(H1N1) [11]. Похожее событие случилось в 1976 г. в США перед пандемией 1977 г., когда ей предшествовала заболеваемость зоонозным гриппом A(Hsw1N1) свиней и людей при слабой эпидемии гриппа A(H3N2). Затем через год после 20-летней резервации вернулся в циркуляцию вирус A(H1N1), а вирус A(H3N2) не исчез. В 2009 г. подобное произошло в третий раз за столетие, что вряд ли случайно и наводит на предположение, что генез всех пандемий или, как минимум гриппа A(H1N1), отражает ситуация 2009 г. [4,6,25,28]. Она подтверждает, что пандемии действительно ассоциированы с процессами реассортаций, которые приводят к формированию пандемического клона. К тому же вирус-предшественник не всегда полностью вытесняется пандемическим возбудителем, например, тот же вирус A(H3N2); его антигены всегда сохраняются в популяциях животных и, вероятно, циркулируют в составе рекомбинантов у населения.

Видимо, не все так однозначно и с исчезновением из циркуляции среди людей возбудителей A(H1N1) с 1957 по 1977 гг. Создается впечатление, что в основе антигенного шифта 2009 г. (если его считать таковым, ведь и дрейфовые варианты исчезают!) лежит взаимодействие зоонозного и антропонозного вирусов сходной антигенной структуры, в частности, именно A(H1N1). Получается, что условием реализации шифта является обязательное присутствие в циркуляции у населения и свиней вируса или реассортанта A(H3N2). Его активный дрейф, видимо, стимулирует процессы реассортаций (возможно, с участием рекомбинаций) и повышает вероятность формирования пандемического клона при взаимодействии двух родственных вирусов A(H1N1). Если же это не так, то надо признать два варианта шифта – этот (2009 г.) и смену одного или двух поверхностных антигенов, а изменчивость внутренних белков, значит, второстепенна и отражает только пути эволюции вирусов типа А. Ведь очевидно, что все пандемические вирусы – продукты реассортаций [6,11,19,28]. И еще одно:

длительная социркуляция пандемических вирусов A(H1N1) и A(H3N2) совпадает с постепенной трансформацией первого в классический дрейфовый антропонозный вариант. Он будет вытеснен пандемическим реассортантом, подобным возбудителям «испанской» группы подтипа A(H1N1) или шифтовым вирусом A(H2N2). Похоже, что вирус A(H3N2) никогда не исчезал из человеческой среды, а просто не обнаруживался прежними методами на фоне пандемий и эпизоотий вплоть до 1968 г. Он циркулировал в «разобранном» реассортантами и рекомбинантами виде (как и вирус A(H2N2) в популяциях животных) и персистировал среди людей, периодически, в свои сроки, вызывая пандемии.

На данный момент ясно, что пандемии, вызванной классическими зоонозными вирусами гриппа (птиц или свиней) точно не будет. Определенно можно ответить и на другой вопрос о резервуаре возбудителей пандемий гриппа типа А как зооантропонозной инфекции. Резервация возбудителей происходит с участием теплокровных животных и человека, взаимодействующих с соответствующими вирусами. И те, и другие вирусы имеют гены, являющиеся основой формирования пандемических клонов будущих возбудителей. Антропонозные вирусы сезонного гриппа резервируются в популяциях человека и «дрейфуют» до их смены очередными пандемическими возбудителями типа А. Зоонозные вирусы гриппа содержат часть генетического материала для будущего возбудителя гриппа человека, циркулируя в популяциях животных (свиней) за счет реассортаций и рекомбинаций, вызывая эпизоотии. Однако формирование пандемического клона невозможно без обмена генами вирусов хозяев-представителей двух резервуаров. Эти гены обновляют структуры собственных Н и N до степени, приемлемой для развития эпидемического и эпизоотического процессов с эстафетной передачей возбудителя. Без того или другого компонента не будет пандемии, и мы увидим только эпизоотии и/или дрейфовые эпидемии сезонного гриппа. При этом ограниченность количества пандемических и эпизоотических вирусов запрограммирована совместной эволюцией возбудителей и упомянутых хозяев. Поэтому грипп типа А нужно считать зооантропонозной инфекцией. Антропонозные вирусы типов В и С, видимо, эволюционно более успешны и резервируются, как известно, только в популяциях людей, формируя дрейфовые варианты, вызывающие сезонный грипп. Основой дрейфовой изменчивости этих вирусов являются мутационные процессы при селекции факторами иммунорезистентности людей. Остается вопрос о генезе одновременной относительно автономной циркуляции вариантов двух вирусов линий «Виктория» и «Ямагата», антигены которых входят в тетравакцину [1,29]. Что это: проявления шифта вируса типа В (1988 г.) или дрейфа; циркуляция вирусов двух самостоятельных



подтипов или анигенных вариантов единого типа с попеременным доминированием возбудителей? Можно ли тогда вообще считать, что грипп В способен вызвать пандемию?

### Эпидемиологический прогноз

По нашему мнению, вероятность пандемии гриппа, вызванной вирусом подтипа А(Н3N2) или абсолютно новым возбудителем с отличной от циркулирующих антропонозных вирусов типа А антигенной структурой поверхностных белков, низка. Вероятным претендентом по-прежнему представляется вирус А(Н2N2), у которого было в XX веке два 11-летних пандемических цикла и 57-летняя резервация между ними. Да и сегодня его вторая резервация длится более 50 лет, и большинство населения планеты не имеет к нему полноценного иммунитета (рис. 1, см табл. 1). Можно предположить, что в 2020-х гг. возможна подобная пандемия гриппа, однако все зависит от взаимодействия многих условий-регуляторов и наличия эпизоотий у свиней. К тому же прогрессирует не только медицина, но и промышленное животноводство с ветеринарией. Вопрос о пандемии и глобальной эпидемии остается пока открытым, как и не совсем ясный механизм формирования пандемических клонов вирусов А(Н1N1), главных участников пандемических событий за полтора столетия. Эти вопросы разрешатся при следующей пандемии при условии создания и эффективного функционирования международной объединенной системы мониторинга заболеваемости людей и животных (свиней и птиц) в ходе комплексного эпидемиологического и эпизоотологического надзора за циркуляцией возбудителей гриппа в биосфере.

### Заключение

Знание истории пандемий гриппа представляет не только научный интерес, но и способствует пониманию закономерностей этой и других вирусных инфекций человека и животных.

Анализ многолетних, обобщенных результатов исследований теоретических аспектов антропонозного и зоонозного гриппа разных научных школ позволяют твердо считать грипп типа А зооантропонозной пандемической инфекцией, вызываемой вирусами трех субтипов. Грипп типов В и С являются антропонозными инфекциями.

Потенциальные возбудители пандемического гриппа резервируются в виде циркулирующих среди людей и животных рекомбинантов и реассортантов антропонозных и зоонозных вирусов, которые периодически в ходе обмена генами в иммунодефицитных организмах хозяев и при селекционирующем влиянии их иммунной системы формируют клоны эпизоотических и пандемических вирионов.

Зоонозный грипп вызывается вирусами типа А, в том числе реассортантами, относящимися к патогенным и условно-патогенным паразитам млекопитающих и пернатых. Организмы людей являются «биологическими тупиками» для возбудителей гриппа птиц, а организмы свиней способны в ходе рекомбинаций и реассортаций зоонозных и антропонозных вирусов участвовать в формировании пандемических и панзоотических клонов.

Для уточнения критериев прогнозирования пандемий нужно изучить закономерности сочетаний одновременной циркуляции среди людей вирусов субтипов А(Н1N1) и А(Н3N2), а также зоонозных вирусов гриппа свиней А(Нsw1N1) при эпизоотиях и эпидемических вспышках. В ближайшей перспективе (в течение 5–10 лет) следует ожидать умеренную пандемию гриппа А(Н2N2).

Для совершенствования системы мониторинга пандемических и панзоотических вирусов гриппа в глобальном масштабе необходимо формирование групп специалистов ВОЗ по эпидемиолого-эпизоотологическому надзору за гриппом в животноводческих регионах.

### Литература

1. Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (4): 6883.
2. Сталлибрасс К. Основы эпидемиологии: пер. с англ. Госиздат; 1936: 592.
3. Жданов В.М., Соловьев В.Д., Эпштейн Ф.Г. Учение о гриппе. – Москва: Медицина; 1958: 581.
4. Кильбурн Е.Д. Вирусы гриппа и грипп: пер. с англ. Москва: Медицина; 1978: 580.
5. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. Москва: «Боргес»; 2003: 244.
6. Грипп. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. Москва: МИА; 2012: 496.
7. Кузнецов О.К., Степанова Л.А., Чурикова А.А. и др. Популяционный иммунитет к сезонному гриппу как основной фактор, ограничивающий глобальную эпидемию 2009–2010 годов А(Н1N1). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2010; 4 (53): 917.
8. Белов А.Б., Огарков П.И. Зоонозный (птичий грипп): опасности. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2007; 5 (36): 38.
9. Карпова Л.С., Столярова Т.П., Поповцева Н.М. и др. Различия характера эпидемий гриппа 2014–2017 годов в зависимости от их этиологии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 1 (98): 1319.
10. Об итогах пандемии гриппа А(Н1N1)-09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009–2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010/2011 гг. Письмо Роспотребнадзора № 01/5578-10-32 от 13.04. 2010.
11. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М: МИА; 2019: Т. 1. 395–419.
12. Kilbourne E.D. Perspectives on pandemics: research agenda. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 831.
13. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем. Л.: Медицина; 1987: 240.
14. Гендон Ю.З. Свинной грипп Н1N1 / Калифорния – страсти и факты. *Журнал микробиологии*. 2010; 4: 105–114.
15. Гендон Ю.З. Возможность предсказаний пандемии гриппа. *Журнал микробиологии*. 2016; 3: 113–120.
16. Webster R.G. Predictions for future human Influenza pandemics. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 1419.
17. Hampson A.W. Surveillance for Pandemic Influenza. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 8–13.

18. Онищенко Г.Г., Киселев О.И., Соминина А.А. Усиление надзора и контроля за гриппом как важнейший элемент подготовки к сезонным эпидемиям очередной пандемии: Руководство. Москва-Санкт-Петербург: Роза мира; 2004: 124 с.
19. Покровский В.И., Киселев О.И., Лобанова Т.П. и др. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф : под ред. В.И. Покровского. Препринт, СПб.: Росток, 2006; 270 с.
20. Яковлев А.А., Баранов Н.И. Теоретические аспекты эпидемиологической оценки пандемии гриппа А(Н1N1) в 2009–2010 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 3: 10–17.
21. Белов А.Б., Огарков П.И. Дискуссионные вопросы эпидемиологии и профилактики гриппа в свете результатов ретроспективного анализа эпидемической ситуации 2009–2010 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011; 3: 38–42.
22. Белов А.Б., Огарков П.И. Анализ эпидемиологической обстановки по гриппу А(Н1N1) и эпидемиологический прогноз. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2010; 1 (50): 45–51.
23. Яковлева А.А., Котлярова С.И., Мусатов В.Б. и др. Три эпидемических сезона гриппа 2009 – 2013 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014; 2: 33–39.
24. Яковлева Т.В., Брико Н.И., Герасимова А.Н. и др. Сравнительная характеристика эпидемических сезонов гриппа 2015–2016 и 2009–2010 гг. *Журнал микробиологии*. 2017; 1: 11–19.
25. Russell K.L., Taubenberger J.K. The Influenza Pandemic of 1918: Let Us Not Forget. In *Strengthening Influenza Pandemic Preparedness through Civil-Military Cooperation*. NATO Science Series. IOS Press. 2005; Vol. 360: 57–63.
26. Белов А.Б. Об атипичности «атипичной пневмонии». *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008; 2: 57–61.
27. Глобальная программа ВОЗ по гриппу. Доступно на: <https://www.who.int/influenza/en/>.
28. Харченко Е.П. Три уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; Т. 19, 2: 4–17.
29. Об утверждении плана поэтапного перехода на использование квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа (пресс-релиз от 25.01.2019 г. Информация Роспотребнадзора). Доступно на: <https://rosotrebznadzor.ru/search/index.php?q=%EF%F0%E5%F1%F1-%F0%E5%EB%E8%E7%FB&s=%A0>

## References

1. Bricio N.I. 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. A New Stage of Vaccinal Prevention. *Epidemiologia i vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2018; Vol. 17, 4: 68–83. (In Russ.).
2. Stallibrass K. *Fundamentals of epidemiology*. Lanewith English. The state publishing house; 1936: 592. (In Russ.).
3. Zhdanov V.M., Soloviev V.D., Epstein F.G. *The doctrine of the Influenza*. M: Medicine; 1958: 581 (In Russ.).
4. Kilburn E.D. *The influenza Viruses and influenza: Lane from English*. M: Medicine; 1978: 580. (In Russ.).
5. *Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy*. Under the editorship of O.I. Kiseleva, I.G. Marinich, A.A. Sominina. Moscow: Borges; 2003: 244. (In Russ.).
6. *Influenza. Epidemiology, diagnosis, treatment, prevention*. Under the editorship of O.I. Kiseleva, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky. M: MIA; 2012: 496. (In Russ.).
7. Kuznetsov O.K., Stepanova L.A., Churikova A.A. et al. Population immunity to seasonal influenza as the main factor limiting the global epidemic of 2009 – 2010 A(H1N1). *Epidemiologia i vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2010; 4 (53): 9–17. (In Russ.).
8. Belov A.B., Ogarkov P.I. Zoonotic Influenza (bird flu): dangers *Epidemiologia i vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2007; 5 (36): 3–8. (In Russ.).
9. Karpova L.S., Stolyarova T.P., Popovtseva N.M. et al. Differences in the epidemics of influenza 2014–2017 according to their etiology. *Epidemiologia i vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2018; 1 (98): 13–19. (In Russ.).
10. On the outcome of the pandemic influenza A(H1N1)-09 in the world and the Russian Federation in the epidemic season 2009–2010 and the forecast for the season 2010–2011 the letter of Rospotrebznadzor No 01/5578-10-32 from 13.04. 2010. (In Russ.).
11. Bricio N.I. Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I. Guide to the epidemiology of infectious diseases. M: MIA; 2019: Vol. 1: 395–419. (In Russ.).
12. Kilbourne E.D. Perspectives on pandemics: research agenda. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 8–31.
13. Belyakov V.D., Golubev D.B., Kaminskii G.D., Tets V.V. Self-regulation of parasitic systems. Leningrad: Medicine; 1987: 240. (In Russ.).
14. Gendon Y.Z. Swine-origin influenza H1N1/California – passions and facts. *Journal of Microbiology*. 2010; 4: 105–114. (In Russ.).
15. Ghendon Y.Z. The Possibility of Influenza pandemic prediction. *Journal of Microbiology*. 2016; 3: 113–120. (In Russ.).
16. Webster R.G. Predictions for future human Influenza pandemics. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 14–19.
17. Hampson A.W. Surveillance for Pandemic Influenza. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 8–13.
18. Onishchenko G.G., Kiselev O.I., Sominina A.A. Strengthening of influenza surveillance and control as the most important element of preparation for seasonal epidemics and the next pandemic: Leadership. M. SPb.: Rose of the World; 2004. 124 p. (In Russ.).
19. Pokrovsky V.I., Kiselev O.I., Lobanova T.P. and al. Avian influenza: the origin of infectious bicatali. Under the editorship of V.I. Pokrovsky. Preprint. – St. Petersburg: Rostock, 2006. 270 p. (In Russ.).
20. Yakovlev A.A., Baranov N.I. Theoretical aspects of epidemiological evaluation of pandemic influenza A(H1N1) in 2009–2010. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2012; 3: 10–17. (In Russ.).
21. Belov A.B., Ogarkov P.I. Disputable issues of the epidemiology and prevention of influenza according to the results of A preliminary analysis of the epidemic situation in 2009–2010. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2011; 3: 38–42. (In Russ.).
22. Belov A.B., Ogarkov P.I. Analysis of the epidemiological situation of influenza A(H1N1) and epidemic forecast. *Epidemiologia i vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2010; 1 (50): 45–51. (In Russ.).
23. Yakovleva A.A., Kotlyarova S.I., Musatov V.B. et al. Three epidemic seasons of influenza of 2009 – 2013. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2014; 2: 33–39. (In Russ.).
24. Yakovleva T.V., Briko N.I., Gerasimova A.N. et al. Comparative characteristics of epidemic seasons of influenza 2015 – 2016 and 2009 – 2010. *Journal of Microbiology*. 2017; 1: 11 – 19. (In Russ.).
25. Russell K.L., Taubenberger J.K. The Influenza Pandemic of 1918: Let Us Not Forget. In *Strengthening Influenza Pandemic Preparedness through Civil-Military Cooperation*. NATO Science Series. IOS Press. 2005; Vol. 360: 57 – 63.
26. Belov A.B. Onatypicity «SARS». *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2008; 2: 57–61. (In Russ.).
27. WHO global influenza strategy plan. Available at: <https://www.who.int/influenza/en/>.
28. Kharchenko E. P. Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiologia i Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 4–17 (In Russ.).
29. On approval of the plan of gradual transition to the use of quadrivalent vaccines for the prevention of influenza. Press release from 25.01.2019. Available at: <https://rosotrebznadzor.ru/search/index.php?q=%EF%F0%E5%F1%F1-%F0%E5%EB%E8%E7%FB&s=%A0> (In Russ.).

## Об авторах

- **Александр Борисович Белов** – к. м. н., доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж. +7 9315428624, syezd2@mail.ru.
- **Павел Валентинович Куликов** – адъюнкт Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж. kpvsel@mail.ru.

Поступила: 26.07.2019. Принята к печати: 12.09.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Alexander B. Belov** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of General and Military Epidemiology of Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Litera Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, Russia, 194044. +7 9315428624, syezd2@mail.ru.
- **Pavel V. Kulikov** – adjunct offederal of Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Litera Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, Russia, 194044. kpvsel@mail.ru.

Received: 26.07.2019. Accepted: 12.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



# 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:

000 «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

#### ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. 000 «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300  
2. 000 «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

